Guía de práctica clínica

basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en población adulta

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2014 - Guía No. 28

Centro Nacional de Investigación en Evidencia
y Tecnologías en Salud CINETS

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica. Basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en población adulta - 2014 Guía No. 28

ISBN: 978-958-8361-XXXXX
Bogotá. Colombia
Abril de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL "En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social" y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Ministerio de Salud y Protección Social

Alejandro Gaviria Uribe
Ministro de Salud y Protección Social
Fernando Ruiz Gómez
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios
Norman Julio Muñoz Muños
Viceministro de Protección Social
Gerardo Burgos Bernal
Secretario General
José Luis Ortiz Hoyos
Jefe de la Oficina de Calidad

Equipo técnico de apoyo
Leonardo Arregocés
Abel Ernesto Gonzalez
Indira Tatiana Caicedo Revelo
Oscar Ariel Barragan Rios

Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias

Paula Marcela Arias Pulgarín
Directora General
Hector Jaime Rendón Osorio
Subdirector General
Liliana María Zapata Bustamante
Secretaria General
Alicia Rios Hurtado
Directora de Redes de Conocimiento
Lucy Gabriela Delgado Murcia
Directora de Fomento a la Investigación
Jaime Eduardo Castellanos Parra
Gestor del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación
Hilda Graciela Pacheco Gaitán
Seguimiento técnico e interventoria
David Arturo Ribón Orozco
Seguimiento técnico e interventoria

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Héctor Eduardo Castro Jaramillo
Director Ejecutivo
Aurelio Mejía Mejía
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud
Iván Darío Flórez Gómez
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica
Javier Humberto Guzman
Subdirección de Implantación y Diseminación
Diana Esperanza Rivera Rodríguez
Subdirectora de Participación y Deliberación
Sandra Lucía Bernal
Subdirección de Difusión y Comunicación

Equipo técnico de apoyo
Laura Catalina Prieto
Angela Viviana Perez
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

Pontificia Universidad JAVERIANA Bogotá

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA 1803
FACULTAD DE MEDICINA

AUTORES Y COLABORADORES

Líder del grupo desarrollador
Darío Londoño Trujillo
Experto metodológico y temático
Médico internista neumólogo.
Magíster en Economía de la salud.
Pontificia Universidad Javeriana.
Hospital Universitario San Ignacio.

Coordinador del Grupo desarrollador
Olga Milena García Morales
Experta metodológica
Médica internista.
Especialista en Epidemiología.
Pontificia Universidad Javeriana.
Hospital Universitario San Ignacio.

EQUIPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Carlos Celis Preciado
Médico internista neumólogo
Hospital Universitario San Ignacio
Darío Maldonado
Médico internista neumólogo
Fundación Neumológica Colombiana
Héctor Ortega
Médico neumólogo
Universidad de Antioquia
Alfredo Saavedra
Médico internista neumólogo
Universidad Nacional de Colombia
Alejandro Casas
Médico internista neumólogo
Asociación Colombiana de Neumología
y Cirugía de Tórax
Fundación Neumológica Colombiana
Carlos Aguirre
Médico internista neumólogo
Fundación Neumológica Colombiana
Carlos Torres
Médico internista neumólogo
Fundación Neumológica Colombiana
Rafael Acero Colmenares
Médico internista neumólogo
Asociación Colombiana de Neumología
y Cirugía de Tórax
Profesor asociado, Facultad de Medicina,
Universidad de los Andes.
Rubén Contreras
Médico internista neumólogo
Asociación Colombiana de Neumología
y Cirugía de Tórax

Experto temático y metodológico
Rodolfo Dennis
Médico internista neumólogo.
Magíster en Epidemiología clínica
Pontificia Universidad Javeriana.
Fundación Cardioinfantil

Experto metodológico
María Ximena Rojas
Enfermera.
Magíster en Epidemiología clínica.
Doctorado en Salud pública
Pontificia Universidad Javeriana

Asistente de investigación
Melissa Giraldo Duque
Asistente de investigación
Médica rural.
Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Darío Londoño Trujillo
Coordinador
Médico internista neumólogo.
Magíster en Economía de la salud
Pontificia Universidad Javeriana.
Hospital Universitario San Ignacio

COLABORADORES

Olga Milena Garcia Morales
Médico internista.
Especialista en Epidemiología
Pontificia Universidad Javeriana.
Hospital Universitario San Ignacio
Carlos Celis Preciado
Médico internista neumólogo
Hospital Universitario San Ignacio
Melissa Giraldo Duque
Asistente de investigación
Médico rural.
Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

Andrés Duarte Osorio
Desarrollador
Pontificia Universidad Javeriana
Médico especialista en medicina familiar.
Magíster en Epidemiología clínica

Natalia Sánchez Díaz
Desarrollador
Pontificia Universidad Javeriana
Médico psiquiatra.
Magíster en Salud pública internacional

EXPERTOS DE LA FUERZA DE TAREA AMPLIADA

Lucy Yaquelin Sánchez
Enfermera Jefe
Hospital Universitario San Ignacio
Édgar Hernández Álvarez
Fisioterapeuta.
Especialista en fisioterapia del cuidado crítico. Magíster en Epidemiología clínica
Representante de la Asociación Colombiana de Fisioterapia y Rehabilitación
Walter Villalobos
Médico internista
Representante Asociación Colombiana de Nutrición Clínica
Natalia Londoño
Médico internista neumólogo
Representante de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)
Representante de los pacientes
Silvia Motta
Licenciada en enfermería
Carlos Restrepo
Administrador de empresas

EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO

Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana
Gerencia General
Jenny Severiche Báez
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de gerencia
Marisol Machetá Rico
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de gerencia

EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA Y EDITORIAL

Ana María de la Hoz Bradford
Pontificia Universidad Javeriana
Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE COMUNICACIONES

Mauricio Ocampo Flórez
Pontificia Universidad Javeriana
Pedro Mejía Salazar
Pontificia Universidad Javeriana
Carlos Prieto Acevedo
Pontificia Universidad Javeriana
Jenny Severiche Báez
Pontificia Universidad Javeriana
Marisol Machetá Rico
Pontificia Universidad Javeriana
Paola Andrea Velasco Escobar
Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL ALIANZA CINETS

Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana
Rodrigo Pardo Turriago
Universidad Nacional de Colombia
Luz Helena Lugo Agudelo
Universidad de Antioquia

REVISOR EXTERNO
Pendiente
Pendiente

ENTIDADES PARTICIPANTES

Alianza CINETS
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
Fundación Neumológica Colombiana
Hospital Universitario San Ignacio
Fundación Cardioinfantil
Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
Asociación Colombiana de Nutrición Clínica

1. Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección social, y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS), mediante Contrato 468 de 2012, suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

2. Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), institución que otorgó el apoyo económico y efectuó la supervisión de su ejecución, y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de *guías de práctica clínica* en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar, de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

3. Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador de la guía (GDG) de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del GDG, los participantes directos de los procesos de desarrollo y las personas que participaron en la revisión externa hicieron una declaración de conflictos de interés.

4. Plan de actualización de la guía

Se recomienda a las entidades financiadoras ejecutar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC, según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y de que este depende de la evidencia o información en

que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que el proceso de actualización no se realice en un tiempo mayor de tres años a partir de la fecha de publicación del presente documento y circunscribir la metodología a la versión vigente de la *Guía metodológica*, cuando el ente gestor lo considere.

5. Contenido

1. Fuente de financiación **9**

2. Derechos de autor **9**

3. Declaración de independencia editorial **9**

4. Plan de actualización de la guía **9**

5. Contenido **11**

6. Presentación general de las guías de práctica clínica **23**

7. Siglas y acrónimos **28**

Sección I. Guía de práctica clínica

1. Introducción **33**

2. Alcance y objetivos **39**

Objetivos 39

Alcances 40

Población 41

Ámbito asistencial 41

Aspectos clínicos centrales 41

3. Metodología **44**

3.1. Marco conceptual 44

3.2. Aspectos generales 45

3.2.1. Diseño 45

3.3. Etapa preparatoria 46

3.3.1 Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador 46

3.3.2 Declaración de conflictos de interés *48*

3.3.3 Desarrollo de actividades en la etapa preparatoria *49*

3.4. Etapa 1: Formulación de una guía de práctica clínica 51

3.4.1. Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica *51*

3.4.2. Formulación de preguntas clínicas *51*

3.4.3. Socialización de la guía de práctica clínica propuesta *53*

3.5. Etapa 2: Desarrollo de una guía de práctica clínica 55
3.5.1 Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes 55
3.5.2. Construcción del conjunto de la evidencia y desarrollo de recomendaciones 56
3.6. Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica 62
3.7. Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica 63
3.7.1 Socialización 63
3.7.2 Revisión externa 63
3.8. Participación de los implicados 64
3.8.1 Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica 64
3.8.2 Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador 65
Referencias 65

4. Resumen recomendaciones 67

Pregunta 1. 67
Pregunta 2. 69
Pregunta 3. 69
Pregunta 4 70
Pregunta 5 71
Pregunta 6 72
Pregunta 7 74
Pregunta 8 78
Pregunta 9. 79

Recomendaciones: protocolos de recomendación

1. Factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC 81

1.1 Formulación del problema 81
1.1.1 Pregunta clínica 81
1.2 Fundamentación 81
1.3 Protocolo de revisión de la literatura 82
1.4 Resumen de hallazgos 88
1.4.1 Tuberculosis 88

1.4.2 Humo de biomasa *89*
1.4.3 Tabaquismo *90*
1.4.4 Tabaquismo de segunda mano *91*
1.4.5 Exposición ocupacional *91*
1.5 Resumen de la evidencia 92
1.6 Calidad del conjunto de la evidencia 95
1.7 Formulación de las recomendaciones 95
1.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones *95*
1.7.2 Consideración de beneficios y riesgos *96*
1.7.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes *97*
1.7.4 Recomendaciones *97*
1.8 Requisitos estructurales 99
1.9 Recomendación de investigación 99

2. Estrategias para la búsqueda de caso y diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de EPOC 104

2.1 Formulación del problema 104
2.1.1 Pregunta clínica *104*
2.2 Fundamentación 104
2.3 Protocolo de revisión de la literatura 105
2.4 Resumen de hallazgos 111
2.4.1 Pacientes con factores de riesgo *111*
2.5 Resumen de la evidencia 115
2.6 Calidad del conjunto de la evidencia 119
2.7 Formulación de las recomendaciones 120
2.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones *120*
2.7.2 Consideración de beneficios y riesgos *120*
2.7.3 Implicaciones sobre los recursos *120*
2.8 Recomendaciones 121
2.9 Requisitos estructurales 121
2.10 Recomendaciones de investigación 121
Referencias 123

3. Parámetros para el diagnóstico de la epoc y el diagnóstico diferencial 126

3.1 Formulación del problema 126
3.1.1 Pregunta clínica *126*

3.2 Fundamentación 126
3.2.1. Enfoque diagnóstico 126
3.3. Protocolo de revisión de la literatura 130
3.4. Resumen de hallazgos 136
3.4.1 Factores de riesgo 136
3.4.2 Síntomas y signos 136
3.4.3 Espirometría 137
3.5 Resumen de la evidencia 142
3.6 Calidad del conjunto de la evidencia 145
3.7 Formulación de las recomendaciones 146
3.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones/Discusión 146
3.7.2 Consideración de beneficios y riesgos 147
3.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes 147
3.9 Recomendaciones 147
3.10. Requisitos estructurales 148
3.11 Recomendaciones de investigación 149
Referencias 151

4. Herramientas de medición de gravedad de la EPOC estable 156

4.1 Formulación del problema 156
4.1.1 Pregunta clínica 156
4.2 Fundamentación 156
4.3 Protocolo de revisión de la literatura 157
4.4 Resumen de hallazgos 163
4.4.1 Grado de obstrucción (espirometría) 163
4.4.2 Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones 164
4.4.3 Comparación entre VEF1 frente a BODE como índice multidimensional 167
4.4.4 Índices multidimensionales 168
4.5 Resumen de la evidencia 170
4.5.1. Tabla de resumen de revisiones sistemáticas 170
4.5.2 Índices multidimensionales 171
4.5.3 Tabla de actualización de la evidencia 171
4.6 Formulación de las recomendaciones 173
4.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión 173
4.6.2 Nombre de la comparación, desenlace o subgrupo 174
4.6.3 Consideración de beneficios y riesgos 175

4.7 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes 175
4.8 Recomendaciones..... 175
4.8 Requisitos estructurales..... 176
Referencias 176

5. Aspectos clínicos y paraclínicos para el seguimiento de la epoc estable 179

5.1 Formulación del problema 179
5.1.1 Pregunta clínica..... 179
5.2 Fundamentación 179
5.3 Protocolo de revisión de la literatura..... 180
5.4 Resumen de hallazgos 185
5.4.1 CAT (COPD Assessment Test)..... 185
5.4.2 Espirometría..... 186
5.4.3 Caminata de seis minutos..... 187
5.4.4 BODE..... 187
5.5 Resumen de la evidencia..... 189
5.6. Formulación de las recomendaciones..... 190
5.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones..... 190
5.7 Consideración de beneficios y riesgos 195
5.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes 195
5.9 Recomendaciones..... 195
5.9 Requisitos estructurales..... 196
5.10 Recomendaciones de investigación..... 196
Referencias 197

6. Tratamiento no farmacológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 199

6.1 Formulación del problema 199
6.1.1 Pregunta clínica..... 199
6.1.2 Fundamentación..... 199
6.1.3 Protocolo de revisión de la literatura..... 200
6.4 Resumen de hallazgos 207
6.4.1 Educación 207
6.4.2 Rehabilitación..... 210
6.4.3 Nutrición 213
6.4.4 Apoyo psicológico..... 214

6.4.5 Terapia respiratoria *216*
6.5 Resumen de la evidencia 217
6.6 Calidad del conjunto de la evidencia 222
6.7. Formulación de las recomendaciones 223
6.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones *223*
6.7.2 Consideración de beneficios y riesgos *225*
6.7.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes *225*
6.8. Recomendaciones 225
6.8.1 Educación *225*
6.8.2 Rehabilitación pulmonar *225*
6.8.3 Nutrición *226*
6.8.4 Apoyo psicológico *226*
6.8.5 Terapia respiratoria *226*
6.9. Requisitos estructurales 227
Referencias 227

7. Estrategia farmacológica según la gravedad para la EPOC estable 232

7.1 Formulación del problema 232
7.1.1. Pregunta clínica *232*
7.2 Fundamentación 232
7.3 Protocolo de revisión de la literatura 233
7.4 Resumen de hallazgos 249
7.4.1 Oxígeno *249*
7.4.2 Vacunación *250*
7.4.3 Corticoides inhalados frente a placebo *252*
7.4.4 Broncodilatadores *254*
7.4.5 Xantinas *279*
7.4.6 Nuevas terapias *281*
7.5 Resumen de los hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia 288
7.6 Formulación de las recomendaciones 307
7.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones *307*
7.7 Consideración de beneficios y riesgos 310
7.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes 310
7. 9 Recomendaciones 311
7.10. Requisitos estructurales 315
7.11 Vigencia de la recomendación 315

7.12 Recomendaciones de investigación 316
Referencias 317

8. Aspectos clínicos y paraclínicos para clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC 325

8.1 Formulación del problema 325
8.1.1 Pregunta clínica 325
8.2 Fundamentación 325
8.3 Protocolo de revisión de la literatura 326
8.4 Resumen de los hallazgos 329
8.5 Resumen de la evidencia 330
8.6. Formulación de las recomendaciones 333
8.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones 333
8.6.2 Definición de exacerbación de la EPOC 333
8.6.3 Estrategia de clasificación de gravedad de la EPOC 333
8.7 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes 336
8.8. Recomendaciones 336
8.9 Recomendaciones de investigación 336
Referencias 336

9. Estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC 339

9.1 Formulación del problema 339
9.1.1 Pregunta clínica 339
9.2 Fundamentación 339
9.3 Protocolo de revisión de la literatura 340
9.4 Resumen de hallazgos 345
9.4.1 Terapia respiratoria 345
9.4.2 Broncodilatadores de corta acción 347
9.4.3 Antibióticos 349
9.4.4 Corticoides 352
9.4.5 Metilxantinas 354
9.4.6 Ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Rehabilitación pulmonar 356
9.6. Formulación de las recomendaciones 365
9.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones. Discusión 365

9.7 Consideración de beneficios y riesgos 368
9.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes 368
9.9 Recomendaciones 368
9.10. Requisitos estructurales 370
9.11 Recomendaciones de investigación (opcional) 370
Referencias 371

Sección II. Evaluación económica

1. Pregunta económica 376

2. Objetivos 379

3. Revisión de la evidencia económica 379

3.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda 380
3.2. Estrategia de búsqueda 380
3.3. Resumen y discusión de la evidencia económica 396
3.4. Tipo de evaluación económica 398
3.5. Población objeto de estudio 398
3.6. Comparadores 398
3.7. Desenlaces 399
3.8. Perspectiva 399
3.9. Horizonte de tiempo 399
3.10. Efectividad 399

4. Información sobre efectividad y seguridad 400

4.1 Pacientes con factores de riesgo 400
4.2 Cuestionarios 401
4.3 Piko-6® 402

5. Uso de recursos y costos 404

5.1 Fuentes de consumo de recursos y costos 404
5.2 Fuentes de consumo de recursos y costos 405
5.3 Incertidumbre en costos 406
5.4 Tasa de descuento 406
5.5 Modelamiento 406

5.6 Para la situación de detección de casos, se realizaron dos evaluaciones 408
5.6.1. Consideraciones generales y supuestos del modelo 408
5.6.2 Consideraciones generales y supuestos del modelo: 408

6. Resultados 410

6.1. Costos 410
6.2. Efectividad (anexo 3) 412
6.3. Relación costo-efectividad 412
6.4. Resultados del análisis de sensibilidad 417

7. Discusión 425

7.1. Resumen de resultados 425
7.2. Limitaciones del estudio 425
7.3. Futuras investigaciones 426
Referencias 426

Sección III. Implementación

1. Introducción 439

2. Definición de términos utilizados referentes a la implementación 439

3. Objetivos 440

4. Alcance 440

5. Identificación de barreras y facilitadores 441

6. Priorización de las recomendaciones de la gpc para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población adulta 443

7. Identificación de las barreras y los facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas 446

8. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC 447

Referencias 448

Anexos

Anexo 1. Reporte de análisis de intereses **452**

Anexo 2. Graduación de desenlaces **460**

Pregunta 1 460
Pregunta 2 461
Pregunta 3 461
Pregunta 4 462
Pregunta 5 463
Pregunta 6 463
Pregunta 7 464
Pregunta 8 464
Pregunta 9 465

Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica **466**

Estrategia de búsqueda, bases de datos 466
Herramienta de tamización de guías 467
Calificación de calidad por dominio mediante la herramienta AGREE II para cada guía 470
Selección final de guías de práctica clínica 471

Anexo 4. Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo **473**

Pregunta 1 475
Pregunta 2 476
Pregunta 3 478
Pregunta 4 481
Pregunta 5 484
Pregunta 6 487
Pregunta 7 488
Pregunta 8 491
Pregunta 9 494

Anexo 5. Flujograma de proceso de inclusión de artículos **496**

Pregunta 1 496
Pregunta 2 497

Pregunta 3 497
Pregunta 4 498
Pregunta 5 499
Pregunta 6 500
Pregunta 7 501
Pregunta 8 503
Pregunta 9 504

Anexo 6. Evaluación de calidad de los estudios para selección 505

Pregunta 1 505
Pregunta 2 506
Pregunta 3 509
Pregunta 4 512
Pregunta 5 514
Pregunta 6 515
Pregunta 7 516
Pregunta 8 520
Pregunta 9 520

Anexo 7. Perfiles de evidencia GRADE 522

Pregunta 1 522
Pregunta 2 526
Pregunta 3 528
Pregunta 4 532
Pregunta 6 534
Pregunta 7 540
Pregunta 9 573

Anexo 8. Cuestionarios e índices pronósticos 584

Cuestionarios 584
Índices Multidimensionales 586

Anexo 9. Resumen de la evidencia revisión sistemática pregunta 1 589

Tabaquismo *589*
Tabaquismo de segunda mano *593*
Biomasa *596*
Exposición Ocupacional *598*
Tuberculosis *600*

Anexo 10. Matriz de socialización 603

Alcances, objetivos, preguntas y desenlaces *603*

Anexo 11. Formato de reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC 607

Anexo 12. Matriz de socialización 610

Socialización de recomendaciones *603*

5. Presentación general de las guías de práctica clínica

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano, que ha sido un paso gigantesco y positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable, es indispensable asegurar el recaudo y la administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, mas no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que, además, el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados con los recursos disponibles.

Aun en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo y se maximicen las fuentes de financiación, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por lo tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a las intervenciones y el uso de estas, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia, al seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto en cuidados personales de salud (clínicos) como en intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación, y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias, y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información, y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia, entre 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, por medio de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de "pautas de manejo" que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, por medio de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo, económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la "pauta".

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos, entonces, debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero, entonces, ¿cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer, sino por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes, sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad*, *guías de práctica clínica*).

En este sentido, no todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir qué se incluye, cuándo, cómo, bajo qué circunstancias y con qué indicaciones y limitaciones. También, debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud, sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria, es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

Eficiencia productiva: El SGSSS debería privilegiar en su plan de beneficios intervenciones con probada eficacia y seguridad. En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe optar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

Eficiencia distributiva: Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, además de las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para la toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido), debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria, hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste, y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de guías de práctica clínica (GPC) basadas en evidencia sí puede modelar la práctica. Las GPC son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios.

Analizando la historia mundial, la primera reacción de una sociedad frente al incremento exponencial del gasto en salud es la contención de costos. No obstante, rápidamente se cae en la cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afecta la calidad de los procesos asistenciales, aumenta el riesgo de desenlaces desfavorables y, eventualmente, el supuesto ahorro se pierde al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas. Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales,

para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en "hacer bien las cosas", es decir, protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos procesos estandarizados y protocolos.

"Hacer bien las cosas" probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980, se centró en "hacer las cosas beneficiosas". Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie con buenos resultados debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y, de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si, por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad más baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor) pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada qué cosas "son más beneficiosas".

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra, entonces, en "hacer bien" (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que "hacen bien" (intervenciones con evidencia científica de que aportan más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como "aseguramiento de calidad basado en evidencia" y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GPC pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autorregulación profesional del personal sanitario. En la medida en que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, si no a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

Finalmente, el producto que ahora presentamos requirió el trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud), la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax y la Fundación Neumológica

Colombiana, con el fin de garantizar productos de altísima calidad y que den respuesta a las necesidades del país.

Carlos Gómez-Restrepo Director del Proyecto GPC Pontificia Universidad Javeriana	Rodrigo Pardo Turriago Director del Proyecto GPC Universidad Nacional de Colombia	Luz Helena Lugo Directora del Proyecto GPC Universidad de Antioquia

6. Siglas y acrónimos

6MWD o C6M: del inglés *6 minutes walking distance*. Prueba de caminata de seis minutos

Aae: Aminoácidos esenciales

ACCA: Anticolinérgicos de corta acción

ACLA: Anticolinérgicos de larga acción

ACP: del inglés American College of Physicians. Colegio Americano de Médicos

ADO: del inglés *Age, dyspnoea, and airflow obstruction Index*

AGREE II: del inglés *appraisal of guidelines research and evaluation*

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

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

AUC: del inglés *area under the curve*. Área bajo la curva

BACA: Beta agonistas de corta acción

BALA: Beta agonistas de larga acción

BODE: del inglés *The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

BODEX: Índice BODE modificado, con reemplazo de 6MWD por exacerbaciones

BOLD: del inglés *Burden of obstructive lung disease*

BTS: del inglés British Thoracic Society

CAGR: del inglés Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials. Registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane

CAT: del inglés *Copd assessment test*

CENTRAL: del inglés The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Registro central de Cochrane de ensayos controlados

CINAHL: del inglés *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CO: Monóxido de carbono

COR: Características operativas del receptor

CPI: del inglés *COPD Prognostic Index*

CPT: Capacidad pulmonar total

CRDQ o CRQ: del inglés *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*

CSI: Corticoides sistémicos inhalados

CVF: Capacidad vital forzada

DLCO: Difusión de monóxido de carbono

DM: Diferencia de medias

DMS: Diferencia de medias estandarizada

DMW: Diferencia de medias ponderadas

DOREMI BOX: del inglés *Dyspnoea, Obstruction, Rate of Exacerbation, Movement, BMI and Blood Oxygen index*

DOSE: del inglés *Dyspnea, obstruction, smoking, exacerbations index*

DS: Desviación estándar

eBODE: Índice BODE con adición de exacerbaciones

EE: Error estándar

EI: Esteroides inhalados

EMEA: del inglés European Medicines Agency

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: del inglés European Respiratory Society

FDA: del inglés U.S. Food and Drug Administration

GDG: Grupo desarrollador de la guía

GesEPOC: Guía Española de EPOC

GOLD: del inglés *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

GPC: Guías de práctica clínica

GRADE: del inglés *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HADO: *Health, Activity, Dyspnea, Obstruction Index*

HR: del inglés *Hazard radio.* Riesgo de hacer daño

HRQoL: del inglés *health-related quality of life*

I^2: Índice I^2

IB: Índice de Brinkman

iBODE: Índice BODE modificado, con reemplazo de 6MWD por prueba de caminata de carga progresiva

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

IRA: Infección respiratoria aguda

LIN: Limite inferior de la normalidad

LR: del inglés *likelihood radio*. Razón de probabilidad

LTOT: del inglés *long term oxygen therapy*. Terapia con oxígeno domiciliario a largo plazo

M: Metros

mBODE: Índice BODE modificado, con reemplazo de 6MWD por consumo pico de oxígeno

mcg: Microgramos

MEDLINE: del inglés Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

ml: Mililitros

MRCm: Escala modificada del Medical Research Council

MPI: Intervención psicológica mínima

MRC: Escala del Medical Research Council

N: Número

NHANES: del inglés National Health and Nutrition Examination Survey

NHS: del inglés National Health Service. Servicio Nacional de Salud del Reino Unido

NICE: del inglés National Institute for Health and Care Excellence

NNH: Número necesario a hacer daño

NNS: del inglés *Number needed to screen*. Número necesario a tamizar

NNSE: Número necesario a tamizar en el estudio.

NNSP: Número necesario a tamizar en la población

NNT: Número necesario a tratar

NOTT: del inglés *Nocturnal Oxygen Therapy Trial*

OCA: Obstrucción crónica al flujo aéreo

OR: del inglés *Odds Ratio*

p: Valor de p

PaO2: Presión arterial de oxígeno

PEDRO: del inglés Physiotherapy Evidence Database

PEF: del inglés *peak-flow*. Flujo espiratorio máximo

PILE: del inglés *Percent predicted forced expiratory volume in one second, interleukin-6 and knee extensor strength score*

PLATINO: Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar

PREPOCOL: Prevalencia de EPOC en Colombia

QUADAS: del inglés *Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies*

r^2: Coeficiente de determinación

RR: Riesgo relativo

RRI: Riesgo relativo indirecto

RSL: Revisión sistemática de la literatura

Rx: Radiografía

SAFE: del inglés The SGRQ, Air-Flow limitation and Exercise tolerance Index

SBQ: del inglés Shortness of Breath Questionnaire. Cuestionario de disnea

SGRQ: del inglés St George's Respiratory Questionnaire

SIGN: del inglés Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TAC: Tomografía axial computada de tórax

TARDIS: del inglés Tayside Allergy and Respiratory Disease Information System

TB: Tuberculosis

TDI: del inglés Transitional Dyspnea Index. Índice transicional de disnea

UE: Unión Europea

VEF1/CVF: Relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo sobre capacidad vital forzada

VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

VEF6: Volumen espiratorio forzado a los seis segundos

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

VR/CPT: Relación volumen residual sobre capacidad pulmonar total

VR: Volumen residual

κ: Coeficiente de correlación kappa

Sección I

Guía de Práctica Clínica

1. Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad que causa una gran carga desde el punto de vista económico y de la morbimortalidad a nivel mundial y en el país. Se relaciona con el incremento del ausentismo laboral del paciente y de los miembros de su familia, ocasiona pérdida laboral, así como la de oportunidades futuras (por discapacidad), mostrando claramente el impacto negativo en el paciente y sus familias. Este fenómeno fue resaltado en abril de 2007 por el Grupo del Banco Mundial para la Salud en su reporte titulado: "Tratando de sobrevivir y de proteger a los hogares contra la crisis de salud". Allí se menciona que después de dos décadas de reformas en el sector de la salud, los hogares de la región de América Latina y el Caribe aún se encuentran sobreexpuestos a las consecuencias de la salud o de las enfermedades que los pueden obligar a reducir el presupuesto destinado a otras necesidades básicas e, incluso, dejarlos en la pobreza (1, 2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EPOC provoca la muerte de al menos 2,9 millones de personas todos los años. Las estimaciones globales de mortalidad realizadas en 1990 se han actualizado recientemente y reiteran que la EPOC, que era la quinta causa de muerte en 1990, ya es la cuarta desde el año 2000 y pasará a ser la tercera en 2020. Posteriormente a esa fecha e, incluso, asumiendo el escenario más pesimista respecto a la expansión mundial del virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA), la OMS indica que en 2030 la EPOC seguirá siendo la causa del 7,8% de todas las muertes y representará el 27% de las muertes relacionadas con el tabaco, sólo superada por el cáncer, con el 33%, y por las enfermedades cardiovasculares, con el 29% (1, 3).

Mientras que hay una reducción en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, existe un aumento de casi 100% en la mortalidad ajustada por la edad causado por la EPOC entre 1970 y el 2002 (1).

En Colombia, el estudio PREPOCOL, que se realizó en 2007 en 5 ciudades del país (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín), estableció que la prevalencia global de la EPOC es de 8,9% en personas mayores de 40 años. Es decir, que si para el censo del año 2005 en Colombia se registraban 41'468.465 personas, de las cuales 11'611.170 eran mayores de 40 años, probablemente y de acuerdo con el dato de la prevalencia había al menos un total de 1'033.394 pacientes con EPOC (4).

En una evaluación adelantada sobre las 20 primeras causas de mortalidad en el país se encontró que la EPOC, para el año 2000, fue la sexta causa de muerte entre los hombres con una tasa de 24.3 por 100.000 habitantes (5).

En la Unión Europea, se ha estimado que los costos totales directos por enfermedades respiratorias corresponden a cerca del 6% de todo el presupuesto de salud y la EPOC es responsable del 56% de los mismos (38,6 mil millones de euros). En 2002, en Estados Unidos se estimó que los costos directos de la EPOC fueron de 18 mil millones de dólares y los indirectos sumaron 14 mil millones adicionales (1, 2).

En ambos sistemas de salud, los costos totales pueden llegar a $4.119 dólares por paciente con EPOC cada año, de los cuales cerca del 45% es debido a hospitalizaciones y el 6%, a consultas no programadas; los medicamentos dieron cuenta del 16% de los costos, el oxígeno, del 3%, y los paraclínicos, de un 5% adicional (1, 2).

El costo promedio varió según el grado de severidad, siendo, en el caso de EPOC leve, de $2.088 dólares, en moderada, de $2.853 dólares (incluyendo el manejo de urgencias de una exacerbación cada año), y en EPOC grave alcanzó los $9.229 dólares (incluyendo el manejo de urgencias de tres exacerbaciones y una hospitalización al año). En este último grupo, el 31% de los gastos obedecieron al manejo de la unidad de cuidado intensivo (1, 2).

Sin importar la definición empleada de exacerbación, es claro que una alta proporción de los costos de la EPOC se atribuye a la misma, que podría llegar en algunos países hasta un 75% del total de los costos directos, con un costo promedio de $7.100 dólares por cada exacerbación que requiera hospitalización (1, 2).

Sin embargo, hasta el 60% de los costos totales pueden ser atribuidos a los costos indirectos, derivados de los días de trabajo perdidos y las pérdidas de productividad por ausentismo laboral (1, 2).

En Colombia, se estimó que en 2007 se invirtió el 0,7% del PIB en la atención médica de las enfermedades atribuibles al tabaco —cáncer de pulmón, infarto agudo de miocardio y EPOC—, siendo los costos totales de estas enfermedades de unos $19,8 millones, $226 millones y $3.894 millones de dólares, respectivamente. Dicha información resulta de gran relevancia para la toma de decisiones en política pública frente al consumo de tabaco y en las acciones de intervención que un asegurador debe realizar sobre su población fumadora (6).

La EPOC es una enfermedad evitable y tratable con algunos efectos extrapulmonares importantes que pueden contribuir a su gravedad en algunos pacientes concretos. Su componente pulmonar se caracteriza por una limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. Esta limitación del flujo aéreo habitualmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón frente a partículas o gases nocivos (7, 8). Es lógico que dentro de los objetivos de un administrador de riesgo en salud esté la búsqueda de individuos sanos con factores de riesgo para desarrollar la

enfermedad (en este caso, la EPOC) y la detección de sujetos afectados de forma temprana para poder realizar acciones de prevención e intervención y así tratar de evitar la aparición o progresión de la misma con el fin de lograr un *pool* de afiliados más sano y con un menor consumo de recursos (1, 9).

La EPOC es una enfermedad compleja y multifactorial; en la actualidad se cree que, aunque determinadas alteraciones genéticas pueden condicionarla, la asociación entre los polimorfismos génicos y el fenotipo probablemente no es lineal y que el fenotipo final depende de la genética, el ambiente y el entorno en el que ese genotipo se desarrolle (1, 8).

Así mismo, aunque el hábito tabáquico es su principal causa, sólo el 20 a 40% de los fumadores desarrolla la EPOC, lo que indica que deben existir otros factores, tanto genéticos como ambientales, que interactúen entre sí, para dar lugar a una mayor susceptibilidad del sujeto a presentar la enfermedad (1, 6). En Colombia, la prevalencia total del tabaquismo, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENS 2007), es de 12,8%, lo que muestra una disminución importante frente al 21,4% que se obtuvo en 1993. De manera similar, se pudo establecer que el 21,2% de la población colombiana entre los 18 y 69 años de edad ha fumado 100 cigarrillos o más en la vida y, de ellos, el 60% fuma en la actualidad; eso significa que el 8,4% de la población es exfumadora. La prevalencia en hombres es del 19,5% y en mujeres, del 7,4%; el descenso en la prevalencia ha sido mayor en los hombres que en las mujeres, pasando del 26,8% al 11,3%, respectivamente, en 1993. Al igual que en otras encuestas, la ENS 2007 evidencia que se mantiene la tendencia a disminuir el consumo de tabaco en la medida en que aumenta el nivel educativo (10).

Lo anterior, por supuesto, se encuentra ligado a las acciones definidas del Plan Nacional de Salud Pública cuyo ámbito de intervención son los factores de riesgo distales al asegurador y cuyo propósito se centra en cambios de comportamiento e incorporación de hábitos saludables. Así mismo, se apoya en y se beneficia de la normatividad complementaria, como la Ley 1335 de 2009 o Ley Antitabaco, que pretende garantizar los derechos a la salud, especialmente la de los menores de 18 años de edad y la población no fumadora, regulando el consumo, venta, publicidad y promoción de los cigarrillos, tabaco y sus derivados.

Los síntomas principales de la EPOC son disnea, tos y expectoración. La disnea constituye el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma desigual, sobre todo entre los pacientes de mayor edad. Con frecuencia, los pacientes adaptan su grado de actividad física para reducir los síntomas. La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria. Los pacientes con la EPOC leve pueden presentar pocos síntomas o incluso no tener ninguno (1, 11).

También debe recogerse la presencia o la ausencia de síntomas derivados de las complicaciones asociadas, los episodios de exacerbación y la existencia de comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los trastornos de ansiedad/depresión y la osteoporosis, por su impacto en la historia natural de la enfermedad (1, 11).

Los signos de la exploración física son poco precisos en la enfermedad leve-moderada. En los casos de EPOC grave, se recomienda valorar periódicamente el estado nutricional mediante el índice de masa corporal y la capacidad de ejercicio. Un índice de masa corporal menor de 21 kg/m^2 indica mal pronóstico.

La exploración de la función pulmonar en la EPOC permite: a) establecer el diagnóstico de la enfermedad; b) cuantificar su gravedad; c) estimar el pronóstico; d) seguir la evolución de la función pulmonar y la respuesta al tratamiento; y e) valorar la gravedad de los episodios de exacerbación y la respuesta al tratamiento (1, 8).

La espirometría es imprescindible para establecer el diagnóstico de la EPOC y valorar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo si el cociente VEF1/CVF tras broncodilatación es inferior a 0,7 y existen controversias acerca de si se debe usar el límite inferior de la normalidad para evitar el sobrediagnóstico (1, 8).

Con el propósito de encontrar factores pronósticos de mortalidad en pacientes con la EPOC, se ha estudiado la asociación entre varios parámetros de esta enfermedad y la tasa de mortalidad.

Así mismo, Fletcher y sus colegas han señalado que durante décadas el primer objetivo del tratamiento no se ha centrado en el paciente, sino que hemos asistido a prácticas cuya obsesión era mejorar la función respiratoria, valorada de forma casi exclusiva con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) (4, 7, 12, 13). Más recientemente, Celli y sus colegas han producido un importante salto cualitativo, ya que los nuevos enfoques terapéuticos, sin abandonar el VEF1, tienen en cuenta otros aspectos de la mecánica respiratoria, variables clínicas, como la disnea y las exacerbaciones, el grado de tolerancia al esfuerzo, y el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la calidad de vida. Este cambio conceptual nos ha hecho pensar que, para obtener el mayor beneficio posible en un determinado paciente, puede ser necesario actuar sobre objetivos aparentemente no relacionados entre sí, algunos de los cuales han sido enumerados recientemente por la iniciativa GOLD (del inglés *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*), como son: aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio o mejorar el estado general de salud (14).

Teniendo en cuenta si el paciente se encuentra sintomático, una manera importante de seguimiento se ofrece por la disminución de los síntomas, pero es necesaria la realización de una evaluación completa de otros aspectos con una frecuencia que debe variar de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

Una exacerbación de la EPOC es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente. En la actualidad, la prevención y el manejo adecuado de las exacerbaciones de la EPOC constituyen el objetivo más importante en el tratamiento de la enfermedad, pues estas son las responsables de al menos 50% de los costos directos relacionados con la EPOC y se relacionan con mortalidad (intrahospitalaria hasta el 11% y al año hasta el 43%) y deterioro de la calidad de vida (1, 8, 14, 15).

Referencias

1. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Data fact sheet: chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda: NIH; 2008.
2. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí À, et al. Joint Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT) on the Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Bronconeumol Engl Ed. 2008;44:271-81.
3. World Health Organization (WHO). COPD predicted to be third leading cause of death in 2030 [internet]. 2008 [citado 2014 feb. 28]. Disponible en: http://www.who.int/respiratory/copd/World_Health_Statistics_2008/en/
4. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008;133:343-9.
5. Rodríguez J. Descripción de la mortalidad por departamentos. Colombia año 2000. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana-CENDEX; 2000.
6. Pérez RM. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia (proyecto multipropósito de la OPS) [internet]. 2007 [citado 2014 feb. 19]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=788&pagID=924
7. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1:1645-8.
8. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2007;147:639-53.
9. Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, et al. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:196-203.
10. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet. 2007;370:751-7.

11. Holleman DR Jr, Simel DL, Goldberg JS. Diagnosis of obstructive airways disease from the clinical examination. J Gen Intern Med. 1993;8:63-8.
12. Fullerton DG, Suseno A, Semple S, et al. Wood smoke exposure, poverty and impaired lung function in Malawian adults. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011;15:391-8.
13. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet. 2005;366:1875-81.
14. Celli BR, Cote CG, Marín JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
15. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-89.

2. Alcance y objetivos

Objetivos

Objetivos generales de la guía:

- Determinar, basado en la mejor evidencia científica disponible, cómo optimizar la atención en salud y la utilización de recursos con relación a la prevención primaria en población a riesgo para desarrollar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y a la prevención secundaria y terciaria, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con la EPOC.

Objetivos específicos de la guía:

- Determinar, basado en la mejor evidencia científica:
    - Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC que permiten la caracterización de grupos de riesgo.
    - Cuál es la estrategia más eficiente para la búsqueda de caso y el diagnóstico temprano de la EPOC en sujetos en riesgo.
    - Los parámetros de práctica clínica para el diagnóstico y la clasificación según la gravedad de los pacientes con la EPOC.
    - Los parámetros de práctica clínica del mejor tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes con la EPOC.
    - Los parámetros de seguimiento y las indicaciones de movilidad y remisión dentro de los niveles de atención.
    - Los parámetros de práctica clínica para identificar y tratar las exacerbaciones de la EPOC.
    - Proporcionar información basada en la mejor evidencia científica que ayude a los pacientes con la EPOC en la toma de decisiones sobre su cuidado.

Objetivos generales del desarrollo metodológico de la guía:

- Desarrollar de manera sistemática una guía de práctica clínica basada en la mejor evidencia científica disponible para la prevención primaria en sujetos en riesgo para desarrollar la EPOC y la prevención secundaria y terciaria, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con la enfermedad.

- Preparar de forma sistemática una versión de la guía basada en la mejor evidencia científica para la prevención primaria, secundaria y terciaria, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad, adecuada para los pacientes y/o cuidadores.
- Realizar una evaluación económica de las diferentes alternativas de tamización, objeto de las recomendaciones de la guía cuando esto sea adecuado y de acuerdo con los criterios estrictos de priorización.
- Proponer indicadores de seguimiento de la implementación y adherencia a la guía.

Objetivos específicos del desarrollo metodológico de la guía:

- Constituir grupos de trabajo multidisciplinarios donde se integren expertos temáticos provenientes de la academia, de las sociedades científicas y de las facultades de salud, profesionales en atención primaria, usuarios y cuidadores, expertos metodológicos de apoyo con suficiencia comprobada para el desarrollo de las distintas etapas del proceso de elaboración de las recomendaciones.
- Realizar un diagnóstico metodológico y de contenido de las principales guías de práctica clínica sobre la EPOC.
- Desarrollar grupos de recomendaciones que se basen en evidencia acerca de los tópicos relacionados con la prevención primaria y secundaria, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la EPOC.
- Construir documentos basados en el contenido de la guía, que se base en la mejor evidencia científica desarrollada, en formatos especiales y apropiados para cada audiencia, dirigidos específicamente a los usuarios de las recomendaciones y a los pacientes y/o cuidadores interesados en la temática de la presente guía.

Objetivos específicos de la evaluación económica:

- Priorizar y seleccionar las preguntas clínicas que ameriten realizar una evaluación económica.
- Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas con relación a las preguntas seleccionadas para la evaluación económica.
- Identificar una de las preguntas económicas pertinentes para el país que requerirán evaluación económica de Novo.

Alcances

El proceso de desarrollo de la guía se describe detalladamente en el manual para desarrollar Guías de Práctica Clínica (disponible en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social). Dicho manual

se generó en un proceso con dos componentes fundamentales: uno técnico, basado en el análisis de la mejor evidencia disponible en el tema, y uno participativo en el que múltiples grupos de expertos y organizaciones interesadas hicieron su aporte en la generación del manual.

Población

- **Grupos que se consideran:**

    - Población colombiana y residentes en el territorio nacional mayores de 18 años con diagnóstico de la EPOC.
    - Población en riesgo de desarrollar la EPOC.

- **Grupos que no se toman en consideración:**

    - Sujetos menores de edad, excepto para las recomendaciones de prevención.
    - Pacientes que requieran cirugía de reducción de volumen pulmonar, ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), trasplante pulmonar, unidad de cuidados intensivos.

Ámbito asistencial

- La presente guía dará recomendaciones para la prevención primaria en sujetos en riesgo para desarrollar la EPOC y para la prevención secundaria y terciaria, diagnóstico, clasificación, seguimiento y manejo de pacientes con la EPOC con el fin de definir las acciones por parte del equipo de salud, así como por parte de los pacientes y sus familias.
- A partir de la evidencia y las acciones derivadas de la mejor práctica clínica y la optimización de la atención en salud y el empleo de recursos, se espera reducir de la morbilidad y mortalidad por la EPOC.
- Al ser una guía del Ministerio de Salud y Protección Social, las recomendaciones generadas serán aplicables en el contexto nacional.

Aspectos clínicos centrales

Aspectos clínicos abordados por la guía

La guía, con base en la mejor evidencia científica, se referirá a los métodos de detección temprana, diagnóstico e intervenciones terapéuticas usados para el diagnóstico, manejo y seguimiento de la EPOC estable e inestable.

Abordará los siguientes aspectos del manejo clínico basados en la mejor evidencia científica:

- Prevención primaria y secundaria de la EPOC, realización del diagnóstico clínico, tecnologías necesarias y estrategias para este fin.
- Con respecto a las estrategias de prevención primaria se realizará identificación de los factores de riesgo, las intervenciones para evitar la exposición no serán abordadas en profundidad en la actual guía, dado que para cesación de tabaco se cuenta con una guía del Ministerio de la Protección Social, con respecto al humo de biomasa las intervenciones serían a nivel de salud pública para garantizar el acceso a otros tipos de combustibles, lo cual está fuera del alcance de la actual guía.
- Clasificación de la gravedad de la enfermedad, basada en los síntomas, como la obstrucción bronquial, la limitación funcional y de la calidad de vida, y las exacerbaciones.
- Tratamiento farmacológico y no farmacológico para controlar los síntomas, mejorar la obstrucción bronquial, disminuir las exacerbaciones y de las hospitalizaciones, y mejorar la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida.
- Seguimiento. Como se trata de una enfermedad crónica, es fundamental poder definir la manera de realizar la revisión de la mejoría y la progresión de la enfermedad, de la funcionalidad de las terapias farmacológicas y no farmacológicas, y de las comorbilidades.
- Manejo de la exacerbación, es decir, de los episodios en los cuales se presenta aumento de los síntomas crónicos que tiene el paciente. Es primordial definir cómo realizar el diagnóstico, cómo se puede clasificar la gravedad de la misma y cuál es el manejo adecuado.
- Evaluación económica. Se evaluarán estrategias, como la tamización y la búsqueda de caso.

Cuando no haya evidencia científica de calidad, se recurrirá a métodos de consenso de expertos para generar las recomendaciones.

La guía NO cubrirá los siguientes aspectos clínicos:

a. Es importante mencionar que esta guía no incluirá el tratamiento de las comorbilidades, pues se considera que estas deben seguir las recomendaciones o las guías de manejo disponibles para cada una de ellas.
b. La guía no considera la atención de pacientes que requieran servicio de alta complejidad, como, por ejemplo, cirugía de reducción de volumen pulmonar, ventilación mecánica, trasplante pulmonar o unidad de cuidados intensivos.

Usuarios

La presente guía dará recomendaciones para el manejo de pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por parte de médicos generales y especialistas (médicos de familia, médicos internistas, neumólogos), fisioterapeutas, nutricionistas y enfermeras, pacientes y cuidadores (usuarios finales de la guía) para ayudar en la toma de decisiones clínicas, o de planificación sanitaria y para establecer estándares de cuidado en los niveles de atención, en tratamiento ambulatorio y hospitalario.

3. Metodología

3.1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: "recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas" (1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora (2, 3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados con las fases más avanzadas.

Las GPC proponen algunas de las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en diferentes niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, al precisar la relación entre los profesionales y definir el sistema de evaluación (4). Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial, son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de una GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos de este. Adicionalmente, se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

3.2. Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la Pontificia Universidad Javeriana, como entidad contratante, se compromete a desarrollar y entregar los siguientes productos: a. documento que describe la guía de práctica clínica, en versión completa (soporte metodológico) y versión para uso por parte de los profesionales de la salud (usuarios); b. documento de información que describa la guía de práctica clínica dirigido a pacientes y sus familiares (población blanco), y c. documento que informe la conducción y resultados de las evaluaciones económicas realizadas.

En la siguiente sección de metodología se describen los procesos y estrategias relacionados con el producto *A*, del que se derivan a su vez el documento para uso por parte de los profesionales de la salud y el documento de información para pacientes y familiares. La metodología y resultados de la evaluación económica se describen en la segunda sección del presente documento.

3.2.1. Diseño

Se trata de una investigación integradora ejecutada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de las condiciones clínicas abordadas por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de algunos de los puntos en el proceso de atención en salud en los que el usuario de la guía y su paciente tienen que tomar decisiones respecto a intervenciones o cursos de acción específicos. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo o se utiliza una revisión sistemática de la literatura científica (RSL). En algunos casos, y según las especificidades de cada pregunta, se podría considerar necesario efectuar también estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (5). Los aspectos relacionados con evaluación económica se abordan en el documento que informa dicho proceso, y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los temas abordados en la guía se exponen en la segunda sección del presente documento.

3.3. Etapa preparatoria

3.3.1 Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador

Para la realización del proyecto se utilizó la estructura funcional expuesta a continuación.

3.3.1.1 Coordinación general del proyecto

Desarrollada por tres codirectores designados por las universidades que establecieron la Alianza Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

3.3.1.2 Unidades de apoyo

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada una coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades prestan apoyos específicos y sirven como pares para ejercer control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar cada grupo desarrollador de guías. Las unidades de apoyo son: metodológico, en evaluación económica y administrativo.

3.3.1.2.1 Apoyo metodológico

Está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada grupo y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de perfiles de evidencia, priorización de recomendaciones, formulación de indicadores e identificación de barreras y facilitadores para la implementación.

3.3.1.2.2 Apoyo en evaluación económica

Está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada grupo, y hace control de calidad

de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica. Brinda apoyo para el desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.

3.3.1.2.3 Apoyo administrativo

Está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria, y aspectos específicos para cada universidad participante.

3.3.1.3 Grupos desarrolladores

Son los grupos encargados del desarrollo de cada guía. Un grupo desarrollador está conformado por dos equipos: equipo técnico y equipo de trabajo.

3.3.1.3.1. Equipo técnico

Un líder del equipo (experto de contenido), un coordinador del grupo, que idealmente es un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín) y al menos un asistente de investigación. Son personal académico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Recibe soporte del grupo de apoyo económico y de los grupos metodológico y económico para tareas específicas.

3.3.1.3.2 Equipo de trabajo

Constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada grupo. Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se describen a continuación.

3.3.1.3.2.1 Usuarios

Son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un ámbito operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se convocan clínicos de las áreas de medicina general, medicina familiar, especialistas y otros profesionales de la salud en relación con la condición y ámbito asistencial que trata la guía, y se escogen a los que se tenga acceso por medio de las entidades de salud asociadas con las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención, y por medio suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

3.3.1.3.2.2 Población blanco

Son representados por pacientes o cuidadores de pacientes con la condición de interés que estén recibiendo o hayan recibido atención. Cada grupo desarrollador cuenta con al menos dos pacientes o representantes, quienes participan de manera activa en los procesos clave durante el desarrollo de la guía: formulación de preguntas y graduación de desenlaces, formulación de recomendaciones, elaboración del documento de información para pacientes.

3.3.1.3.2.3 Estamento académico

Profesionales expertos de contenido, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el *equipo técnico*, pero no se limita a ellos; se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas, y a los miembros de las asociaciones profesionales y científicas relevantes.

3.3.1.3.2.4 Grupo de soporte

La unidad académica responsable del desarrollo del presente proyecto es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB), de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas; ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de los grupos, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

3.3.2 Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro del grupo desarrollador (GDG) para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se utilizó el proceso descrito en la *Guía metodológica* (5). El formato utilizado para la declaración de intereses puede ser consultado en el documento de la *Guía Metodológica (herramienta 2)* (5), y contempla intereses de tipo económico personal, no personal o de un familiar, e intereses de tipo no económico personales.

Todas las declaraciones de intereses de los potenciales miembros del GDG fueron analizadas por el líder y coordinador del GDG, y fueron socializadas entre los demás miembros del grupo para la toma de decisión unánime sobre la participación, limitación parcial o exclusión del proceso de desarrollo de la guía, basada en el tipo de interés declarado. Cuando no existió acuerdo dentro del grupo respecto a la

decisión sobre participación de un miembro, la decisión fue tomada por un 'comité independiente de análisis de intereses' (5), conformado por expertos metodológicos de ámbitos clínicos independientes al tema de interés de la guía en desarrollo. El análisis y las decisiones tomadas por el GDG o el comité independiente de análisis de intereses fueron registrados en la herramienta 3 de la *Guía metodológica*: "Reporte de análisis de intereses y decisiones sobre la conformación del GDG" (5) y puede ser consultada en la sección de anexos del presente documento.

3.3.3 Desarrollo de actividades en la etapa preparatoria

3.3.3.1 Capacitación

La fase de capacitación de los grupos desarrolladores (GDG) se centró en dos aspectos fundamentales: estandarización y capacitación en evaluación económica.

3.3.3.1.1 Estandarización

Para asegurar que todos los miembros de los GDG manejen un lenguaje común, tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico y por invitados internacionales (Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Salud Pública del Imperial College of London, Universidad de McMaster, GRADE Working Group), mediante la realización de algunos talleres:

1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana), curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
2. Introducción a la metodología GRADE para la evaluación de calidad del conjunto de la evidencia y formulación de recomendaciones (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana).
3. Introducción al uso de la metodología GRADE para la evaluación de calidad del conjunto de la evidencia para preguntas sobre pruebas diagnósticas (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana).
4. Modelamiento de enfermedades (Escuela de Salud Pública del Imperial College of London).
5. Medición de equidad en salud pública para el desarrollo de guías clínicas (Pontificia Universidad Católica de Chile).

6. *Workshop for systematic review authors: Use of non-randomized studies in practice guideline development* (McMaster University - GRADE Working Group).
7. *Workshop for guideline development groups: GRADE for diagnostic test studies in practice guideline development* (McMaster University - GRADE Working Group).

3.3.3.1.2 Capacitación en evaluación económica

Adicionalmente, y con la participación de grupos de soporte internacional (Pontificia Universidad Católica de Chile), se llevaron a cabo algunos talleres sobre evaluación económica:

1. Análisis económico para la toma de decisiones en salud: tópicos avanzados.
2. Farmacoeconomía y evaluación de tecnologías sanitarias.

3.4. Etapa 1: Formulación de una guía de práctica clínica

3.4.1. Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica

La escogencia de las condiciones y poblaciones sobre las que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente por el grupo gestor (el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud [IETS]). Una vez determinados los temas, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías por medio de la cual se adjudicaron los proyectos para su elaboración a diferentes grupos a escala nacional.

Una vez adjudicado el desarrollo de guías sobre temas priorizados con base en los documentos elaborados por los grupos, que incluían los objetivos y alcances propuestos, y firmados los contratos con las entidades seleccionadas, se conformaron los GDG definitivos y se procedió a la formulación final de la guía de práctica clínica. Los objetivos y alcances de la guía propuestos inicialmente por el GDG fueron refinados y modificados mediante un sistema de concertación con el grupo gestor, que buscó definir dichos elementos de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía.

El resultado de este paso se describe en el documento definitivo de alcances y objetivos de la guía que sirvió como base para la formulación de preguntas clínicas; este documento fue socializado de manera pública, como se describe más adelante en el proceso de socialización.

3.4.2. Formulación de preguntas clínicas

El proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la participación en la convocatoria. Una vez se dio inicio al proyecto de desarrollo de la guía, las preguntas fueron revisadas y validadas por los GDG. Para cada uno de los temas que abordó la guía (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema, y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico, se formulaban tres interrogantes: a. qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación; b. cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema, y c. cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Posteriormente, se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas buscó identificar y priorizar las preguntas

clínicas en las que se contara con una mayor variabilidad en la práctica clínica, incertidumbre sobre la efectividad o seguridad de las alternativas existentes, o necesidad de estandarización de la práctica.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su reformulación con la estrategia PICO (*patient, intervention, control, outcome*):

- Población (criterios de inclusión y exclusión).
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.).
- Exposición de control.
- Desenlace:
    - Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc.)
        - Próximos
        - Remotos
    - Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
        - Calidad de vida
        - Satisfacción
        - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)

La estrategia PICO fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación), y resultó insuficiente para preguntas sobre historia natural y curso clínico, particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, los grupos buscaron desglosar la pregunta en sus componentes principales, con el fin de guiar la búsqueda de la literatura con base en los términos adecuados.

3.4.2.1 Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente, se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes, teniendo en cuenta tres criterios: 1. factores del paciente, 2. factores del clínico, 3. factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la *Guía metodológica* (5), se identificaron desenlaces relevantes. Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud). Posteriormente, el

listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta la importancia relativa asignada por los clínicos y la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores.

Los desenlaces considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión sistemática de la literatura, por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE Working Group (6), tal como se describe a continuación.

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes), utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia, de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes; entre 4 y 6 son desenlaces importantes, pero no críticos, y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 son considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE.

La identificación de desenlaces relevantes y apropiados debía cumplir con los siguientes requisitos: a. los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b. los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos, y c. en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas, como pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal, en el que participaron todos los miembros del GDG (equipo técnico y equipo de trabajo). En los casos en los que no se logró unanimidad dentro del grupo respecto a la clasificación de un desenlace, se privilegió la perspectiva de los pacientes sobre las opiniones de los profesionales de la salud respecto a la importancia del desenlace en cuestión.

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

3.4.3. Socialización de la guía de práctica clínica propuesta

Con el fin de validar la propuesta de contenidos de la guía por ser desarrollada y de incorporar elementos adicionales considerados relevantes por los actores involucrados externos al GDG y

diferentes grupos de interés, se realizó un proceso de socialización que se surtió en la forma de presentación pública de los documentos de alcances y objetivos, listado de preguntas clínicas, desenlaces críticos y pregunta económica, por medio de dos estrategias: a. un evento abierto y presencial que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron los contenidos antes mencionados y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas; y b. como segunda estrategia se utilizó la publicación de los documentos en la página web de la Alianza Universitaria[1], que contó con un periodo de ventana de dos semanas para recepción de comentarios, sugerencias o preguntas por parte de los actores interesados. Los comentarios o aportes recibidos por medio de las dos modalidades de socialización fueron analizados por el GDG para decidir sobre la utilidad y pertinencia de su incorporación en los documentos y en el desarrollo posterior de la guía.

El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no para el desarrollo de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

[1] http://www.alianzacinets.org.

3.5. Etapa 2: Desarrollo de una guía de práctica clínica

3.5.1 Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia; se consultaron bases de datos específicas y organismos desarrolladores y compiladores que incluyen los mencionados en la *Guía metodológica* (5). Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían.

Una vez fueron identificadas las guías potencialmente relevantes, se utilizó la herramienta 7 de tamización provista por la *Guía metodológica* (5) para decidir sobre su utilidad y seleccionar los documentos relevantes para una evaluación de calidad posterior.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos, que constituyen el equipo técnico del grupo desarrollador, con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación de calidad metodológica de las guías identificadas se utilizó el instrumento AGREE II (7), que está validado y es universalmente empleado. Cada una de las guías seleccionadas fue evaluada por dos miembros del GDG. Las inconsistencias en los resultados fueron resueltas mediante discusión.

El listado de las guías seleccionadas y los resultados de la evaluación de calidad pueden consultarse en la sección de anexos del presente documento.

El proceso de búsqueda de guías se efectuó inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para utilizarse como fuente de evidencia para responder una pregunta clínica específica, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con dicha pregunta durante el proceso de generación de recomendaciones.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó, entre otros, las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS

- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fisterra
- GIN International Guideline Library
- PsychInfo

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

El objetivo de la búsqueda y evaluación de GPC fue identificar guías relevantes y de buena calidad para ser utilizadas como fuente de evidencia para los procesos de formulación de recomendaciones de la guía propuesta por el GDG. Los procesos de construcción del conjunto de la evidencia a partir de GPC o a partir de revisiones sistemáticas de la literatura siguieron los mismos lineamientos que se describen en las siguientes secciones.

3.5.2. Construcción del conjunto de la evidencia y desarrollo de recomendaciones

3.5.2.1. Construcción del conjunto de la evidencia

La construcción del conjunto de la evidencia reúne la identificación, evaluación, selección y síntesis de los datos que informarán la formulación de cada una de las recomendaciones; este proceso se realizó siguiendo los lineamientos de la *Guía metodológica (5).*

El conjunto de la evidencia se construyó para cada pregunta incorporando información a partir de revisiones sistemáticas (RSL) desarrolladas dentro del marco de guías de práctica clínica (seleccionadas mediante el proceso descrito anteriormente), identificadas en la literatura, o por medio del desarrollo de novo de RSL en caso de que estas no se encontraran disponibles para una pregunta específica. En cualquiera de estos escenarios, los GDG siguieron los mismos lineamientos para la evaluación de la calidad de la revisión sistemática de la literatura, la actualización de la información, la evaluación de calidad de los estudios primarios y la síntesis de la evidencia.

3.5.2.1.1. Incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de guías de práctica clínica

Una vez el GDG identificó, evaluó y seleccionó las GPC de buena calidad que respondían una o más de las preguntas clínicas de la guía formulada, se procedió a evaluar la posibilidad de utilizarlas como fuente de evidencia para basar la formulación de las recomendaciones.

Las RSL realizadas por las GPC identificadas fueron evaluadas utilizando el formato de evaluación SIGN (8) sugerido por la *Guía Metodológica* (5). Una RSL se consideraba adecuada para ser utilizada siempre y cuando obtuviera una calificación aceptable en cuanto a su calidad metodológica (++ o +).

A partir de este momento, los equipos técnicos, basados en la RSL identificada, procedían con los pasos de actualización de la información y síntesis de la evidencia, de la misma manera que se realizó cuando no se utilizaron GPC como fuente de evidencia. Si la RSL aplicada dentro del marco de desarrollo de la GPC no era considerada de buena calidad, el GDG procedía a efectuar su propia búsqueda sistemática de evidencia para responder la pregunta clínica.

Las búsquedas de revisiones sistemáticas fueron realizadas desde 2008 hasta 2013; las de actualizaciones de las revisiones sistemáticas se ajustaron de acuerdo a la fecha de finalización de la revisión sistemática fuente seleccionada y utilizada como cuerpo de evidencia.

3.5.2.1.2. Búsqueda sistemática de evidencia

Cuando los GDG no identificaron RSL útiles y de buena calidad dentro de las GPC identificadas durante la búsqueda y evaluación de guías, se desarrollaron búsquedas sistemáticas de evidencia de novo. A partir de las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato PICO se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- Bireme (LILACS, Scielo)
- PsycInfo

Posteriormente, se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del Índex Medicus *on line* —Medline— y bases de datos relacionadas, como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS), como los "*preferred terms*" (equivalentes a MeSH en la Excerpta Medica *on line* —EMBASE—), correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de

estudios primarios, de acuerdo con los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (Clinical Queries & *other filters*).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura, y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la *Guía metodológica* (5). Las búsquedas fueron ejecutadas por el equipo técnico del GDG con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podían recuperar y utilizar documentos en otros idiomas.

Adicionalmente, se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas, criterios de selección y resultados para cada una de las preguntas se encuentran dentro de los protocolos de revisión para preguntas clínicas en el presente documento.

Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre estudios primarios, porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación. En caso de que se identificaran RSL de buena calidad (evaluadas mediante los formatos de evaluación SIGN) (8), el GDG procedió con una búsqueda de actualización de información que abarcaba el periodo comprendido entre la fecha de la última búsqueda informada en la RSL y el momento de la búsqueda de actualización.

3.5.2.1.3 Síntesis de la evidencia

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a seleccionar la literatura relevante en el tema; el listado de referencias se consolidaba en una base de datos utilizando el programa Zotero®.

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada, y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos dos evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir la inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente, se conseguía el artículo completo y se evaluaba su calidad utilizando los formatos propuestos por SIGN (8) traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la *Guía metodológica* (5). La calidad de cada uno de los estudios identificados fue evaluada por dos miembros del equipo técnico del GDG. Las discrepancias en la evaluación fueron resueltas por medio de consenso.

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de metaanálisis, con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinados utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane[1] u otra herramienta, según el caso.

Finalmente, se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones por medio de la metodología GRADE (6).

3.5.2.2 Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

La calidad de la evidencia fue evaluada utilizando el sistema GRADE (6) aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es evaluada para obtener posteriormente una calificación global de la evidencia de cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces, la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo de publicación.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (6). Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla 1.

[1] Véase http://ims.cochrane.org.

Tabla 1. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

Nivel de evidencia	Definición	Representación gráfica
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊕⊖
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊕⊖⊖
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖⊖

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (6).

3.5.2.3 Generación de recomendaciones

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad del conjunto de la evidencia y los juicios de valores sobre el balance riesgo/beneficio, preferencias de los pacientes y, en algunos casos particulares, sobre las consideraciones respecto a la utilización de recursos asociada con las alternativas planteadas, se procedía a la redacción de las recomendaciones, teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en qué tipo de paciente se realiza y quién la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local, y preferencias y valores de los pacientes.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de cuatro factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos asociados con las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la tabla 2. En algunas preguntas se contó con evaluaciones económicas formales desarrolladas dentro del marco de la guía de práctica clínica, cuyo informe (que incluye la metodología empleada para su desarrollo) se encuentra en la segunda sección del presente documento. Cuando se contaba con información de las evaluaciones económicas, esta se tuvo en cuenta para generar tanto el contenido como la fortaleza de la recomendación.

Tabla 2. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE

Grupo de usuarios	Recomendación *fuerte*	Recomendación *débil*
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés.

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (6).

En los casos en los que no existía evidencia suficiente, esta era equívoca o de muy baja calidad se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en el GDG. Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como "puntos de buena práctica". Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un "punto de buena práctica" o era una recomendación que requería el soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que no era sostenible o era absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

3.6. Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica

Una vez formuladas las recomendaciones clínicas, el GDG y la unidad de apoyo metodológico en implementabilidad y formulación de indicadores procedieron al proceso de evaluación de las recomendaciones con el instrumento *Guideline Implementability Appraisal* (GLIA) (9), que busca identificar barreras intrínsecas de la guía para la implementación de las recomendaciones, con el fin de modificar y mejorar la redacción y contenidos de manera previa a la publicación de los documentos. Adicionalmente, se generó un documento con la priorización de recomendaciones para seguimiento, propuesta de indicadores de estructura, proceso y desenlace, y con la identificación de barreras y facilitadores externos para la implementación de las recomendaciones. La metodología y resultados de este proceso se describen en la tercera sección del presente documento.

Con la totalidad de las recomendaciones clínicas, los indicadores propuestos y la identificación de barreras y facilitadores para la implementación, se preparó el documento preliminar de la guía para pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.

3.7. Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte del GDG, de que hacen más beneficio que daño; sin embargo, requieren una validación por pares externos y una legitimación, es decir, armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados. Por estos motivos, la primera versión de las recomendaciones se sometió a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones, como se describe en los siguientes puntos.

3.7.1 Socialización

La primera etapa del proceso de validación (socialización) se surtió en la forma de presentación pública de la guía por medio de dos estrategias: a. un evento abierto y presencial que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron las recomendaciones preliminares y los resultados de las evaluaciones económicas, y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas; y b. la publicación de los documentos preliminares de la GPC en la página web de la Alianza Universitaria[2]. Por medio de las dos estrategias de socialización, el GDG recibió aportes y comentarios que analizó para decidir sobre la pertinencia y utilidad de su inclusión en el documento de la GPC.

El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no en los contenidos finales de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

3.7.2 Revisión externa

Una segunda etapa complementaria del proceso de validación de los contenidos de la GPC consistió en la revisión por pares externos, seleccionados por el grupo gestor (Ministerio de Salud y Protección Social, y Colciencias).

[2] http://www.alianzacinets.org.

3.8. Participación de los implicados

3.8.1 Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica

La población blanco (pacientes) estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la GPC por medio de la estrategia de participación de pacientes, representantes de pacientes, como miembros del equipo de trabajo del grupo desarrollador. Los pacientes que fueron seleccionados para ser parte del grupo desarrollador fueron convocados de manera dirigida e identificados en los centros de atención asociados con las universidades de la Alianza.

Para la selección de los pacientes se evaluaron las hojas de vida y se realizaron declaraciones de intereses para determinar si existían o no intereses que pudieran entrar en conflicto con el interés primario de la guía. Para la selección de al menos dos pacientes o representantes que actuaran como miembros del GDG se privilegió la experiencia que tuvieran con la condición de interés, la capacidad y disponibilidad de trabajo en sesiones plenarias, y que idealmente cada uno de los pacientes seleccionados viniera de un contexto social y económico diferente, para contar con perspectivas diversas y experiencia con diferentes tipos de aseguramiento en salud.

Los pacientes participaron como miembros activos del GDG con voz y voto, particularmente en los siguientes momentos de desarrollo de la GPC: a. formulación de preguntas clínicas, b. identificación y graduación de desenlaces, c. formulación de recomendaciones y d. construcción del documento de información para pacientes y familiares.

Se nombró un facilitador de participación de los pacientes, miembro del equipo técnico del GDG, quien durante las reuniones de todo el equipo hacía las veces de interlocutor entre los profesionales clínicos y metodológicos y los pacientes, para facilitar la comprensión de los contenidos de las discusiones, permitir la participación activa y efectiva, y garantizar de esta manera la incorporación de sus perspectivas.

Cuando fue considerado necesario, los miembros de los equipos técnicos y de trabajo efectuaron consultas adicionales en la literatura y documentos relevantes sobre las perspectivas y preferencias de los pacientes respecto a la valoración de los desenlaces o sobre las alternativas en evaluación.

Durante las socializaciones se buscó de manera activa, por medio de invitaciones directas, la participación de pacientes, grupos de pacientes relevantes para la condición de interés de la GPC en desarrollo.

3.8.2 Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en dos puntos diferentes del proceso: alcances, objetivos, preguntas clínicas y desenlaces, y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG, por medio de reuniones presenciales y la publicación de los documentos en la página web de la Alianza Universitaria[3]; los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y de las páginas web del Ministerio de Salud y Protección Social[4], y de la Alianza CINETS (representantes del ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco y del estamento académico).

Referencias

1. Field MJ. Criteria for topic selection. En: Field MJ, Ed. Committee on methods for setting priorities for guidelines development, institute of medicine. Setting Priorities for clinical practice guidelines. 1st ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
2. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, et al. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. 1995 August 16.
3. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. 1ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
4. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care. 2006;18:167-76.
5. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Minprotección; 2010.

[3] http://www.alianzacinets.org

[4] http://www.minsalud.gov.co

6. GRADE working group. Grading of Recommendations assessment, development and evaluation [internet]. s. f. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
8. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010;182:E839-42; doi:10.1503/cmaj.090449
9. Schiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The guideline implementability appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 2005;5:23-30. doi 10.1186/1472-6947-5-23

4. Resumen recomendaciones

Pregunta 1.

1.1. ¿Los pacientes adultos expuestos a tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, humo de biomasa, exposición ocupacional o tuberculosis pulmonar están en riesgo de desarrollar la EPOC?

R1. Tuberculosis

Se sugiere en pacientes con antecedente de Tuberculosis pulmonar realizar búsqueda de obstrucción bronquial con espirometría, la evidencia no soporta que la tuberculosis sea un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC pero sí para el desarrollo de obstrucción bronquial.

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

R2. Biomasa

En sujetos adultos con exposición a biomasa por más de 10 años se recomienda realizar búsqueda activa con espirometria para la EPOC.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R3. Se sugiere intensificar las acciones para la prevención de la exposición a biomasa y fomentar activamente la cesación de la exposición a biomasa en los sujetos expuestos.

Sugerencia débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

Consenso de expertos y preferencia de los pacientes

R4. Tabaquismo

Se recomienda la búsqueda activa de la EPOC en todos los sujetos con antecedente de tabaquismo medido por Índice de Brikman ≥400 o ≥20 paquetes/año aunque no tenga síntomas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R5. Se sugiere intensificar las acciones para la prevención del tabaquismo y fomentar activamente la cesación de tabaco a los sujetos con exposición al mismo.

Sugerencia débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

Consenso de expertos y preferencia de los pacientes

Puntos de buena práctica clínica

- Se debe interrogar a los pacientes sobre el habito tabáquico
- Todo paciente fumador debe recibir consejería del profesional de la salud con respecto a la suspensión del consumo de tabaco.

Nota clínica

Favor remitirse a la guía nacional de cesación del tabaquismo donde se especifica de forma detallada las diferentes estrategias.

R6. Tabaquismo de segunda mano

Se recomienda realizar búsqueda activa de la EPOC en adultos expuestos a tabaquismo de segunda mano (exposición frecuente a persona que fume en el hogar o en el sitio de trabajo)

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R7. Se sugiere intensificar las acciones para la prevención del tabaquismo y fomentar activamente la cesación de tabaco a los sujetos con exposición a tabaco.

Sugerencia débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

Consenso de expertos y preferencia de los pacientes

Nota clínica

- Favor remitirse a la guía nacional de cesación del tabaquismo donde se especifica de forma detallada las diferentes estrategias.

R8. Exposición ocupacional

En los sujetos expuestos en su trabajo a polvos, gases y/o humos se recomienda la búsqueda activa de la EPOC

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R9. Se sugiere realizar búsqueda activa con espirometría cada año en sujetos expuestos a polvos, gases y/o humos durante la actividad laboral.

Sugerencia débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

Consenso de expertos

Pregunta 2.

2.1. ¿Cuál es la mejor estrategia para la búsqueda de caso y/o diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de EPOC?

R10. Tamización

No es costo-benéfico tamizar con espirometría en la población general

R11. No es costo-efectivo tamizar con espirometría en la población general.

R12. Búsqueda de caso

Es costo-efectivo la búsqueda de casos de la EPOC en pacientes con factores de riesgo usando cuestionarios prediseñados

Pregunta 3.

3.1. ¿Cuáles son los parámetros necesarios para el diagnóstico de la EPOC y diagnóstico diferencial?

R13. Historia Clínica, signos y síntomas.

De la historia clínica ciertos síntomas y hallazgos del examen físico permiten apoyar el diagnóstico de la EPOC como son la disnea, sibilancias, tos, historia reportada de la EPOC, la edad, el tabaquismo, el tiempo espiratorio forzado, la altura laríngea y la espiración prolongada; sin embargo ninguno de ellos es patognomónico de la enfermedad. Se sugiere apoyar el diagnóstico clínico con estudios paraclínicos

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕⊕⊕O

R14. Espirometria

Se recomienda realizar espirometría pre y post broncodilatador para la confirmación del diagnóstico de la EPOC

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑ ⊕OOO

Valores y preferencias de los pacientes. Consenso de expertos

R15. VEF1 pre vs pos broncodilatador

Se recomienda el empleo del VEF_1 post broncodilatador para el diagnóstico de la EPOC. No se encontró evidencia comparando VEF_1 pre y post para clasificar la gravedad de la enfermedad o con respecto a mortalidad como desenlace

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕⊕⊕⊕

R16. Relación VEF1/CVF vs Limite inferior de la normalidad (LIN)

Se recomienda el uso de la relación fija VEF1/CVF < 0.70 sobre el Límite inferior de lo normal (LIN) para el diagnostico de la EPOC, considerando que los sujetos excluidos por el criterio del LIN presentan importantes manifestaciones clínicas y un elevado consumo de recursos sanitarios tanto asistenciales como farmacológicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕⊕⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica

- Para el diagnostico diferencial de los pacientes con patologia respiratoria cronica se sugiere realizar radiografía de tórax, oximetría de pulso y de estar disponible, gases arteriales.

Pregunta 4

4.1. Entre las diferentes herramientas de medición de la gravedad de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles serían las de mejor desempeño?

R17. Se recomienda en todos los pacientes con la EPOC estable realizar una evaluación con una escala multidimensional. De las escalas multidimensionales recomendamos como abordaje inicial el BODEx y en caso de estar disponible la prueba de Caminata de seis minutos se recomienda realizar el BODE.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕⊕OO

Puntos de buena práctica clínica

- Como parte de la evaluación de la gravedad se debe realizar un interrogatorio respecto a síntomas adicionales como tos y expectoración para establecer el diagnóstico clínico de bronquitis crónica.
- Adicional a la evaluación multidimensional, es importante para la evaluación de la gravedad tener en cuenta el número y gravedad de las exacerbaciones y la presencia y gravedad de la disnea.

Pregunta 5

5.1. Dentro de los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles tendrían impacto clínico?

R18. Se sugiere que el manejo de los pacientes con la EPOC se realice mediante el trabajo de un grupo interdisciplinario dedicado al cuidado integral de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Consenso de expertos y preferencias de los pacientes.↑ ⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**

Puntos de buena práctica clínica

- Para la evaluación de comorbilidades se sugiere el uso de herramientas como el índice de Charlson o el índice COTE (24, 25) (anexo 8).

CAT

R19. Con la evidencia encontrada no sugerimos la realización de CAT de forma seriada para el seguimiento de los pacientes con la EPOC.

Recomendación débil en contra de la intervención. ↓ ⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**

BODE

R20. Se sugiere la evaluación de la gravedad durante el seguimiento de los pacientes con la EPOC con el índice BODE; en caso de no tener disponibilidad de caminata de seis minutos con el índice BODEx. Esta se deberá realizar al menos una vez al año o idealmente dos veces al año en los pacientes con mayor gravedad inicial.

Recomendación débil a favor de la intervención. ↓⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**

Pregunta 6

6.1. En pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ¿cuál o cuáles son las estrategias no farmacológicas más adecuadas (educación, rehabilitación, cesación de tabaco, nutrición, apoyo psicológico, terapia respiratoria solos o en combinación), según la gravedad de la EPOC estable, en términos de exacerbación, hospitalización, complicaciones, supervivencia, síntomas, calidad de vida, obstrucción bronquial, capacidad de ejercicio?

6.2.

Educación

R21. Se recomienda la realización de intervenciones en Educación para disminuir el riesgo de admisiones hospitalarias de los pacientes con la EPOC estable.

Las intervenciones en educación deben incluir por lo menos una sesión presencial con personal de la salud, refuerzo telefónico mensual y entrega de plan escrito para manejo de exacerbaciones, uso de inhaladores.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕⊕⊕⊖ **Moderada**

Rehabilitación pulmonar

R22. Se recomienda el tratamiento con programas estructurados de rehabilitación pulmonar en todos los pacientes con la EPOC estable, al menos de cuatro semanas, con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Se considera que los programas deben tener al menos cuatro semanas de duración, pero idealmente entre 6 y 12 semanas. Es muy importante la continuidad del programa en

casa de forma individual y con la supervisión de familiares, y un seguimiento por parte del personal médico y paramédico de forma periódica.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊕ Alta

Nutrición

R23. Se sugiere la administración de suplementos nutricionales de forma individualizada en los pacientes con la EPOC estable, con el fin de mejorar la calidad de vida.

Recomendación débil a favor de la intervención. ↑⊕⊕⊖⊖ Baja

Puntos de buena práctica clínica

- Se debe realizar la evaluación nutricional (IMC, valoración por nutrición) en todos los pacientes con la EPOC estable con el fin de individualizar el uso de la suplementación.

Apoyo psicológico

R24. No hay evidencia para recomendar el apoyo psicológico con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EPOC estable.

Recomendación débil en contra de la intervención ↓⊕⊖⊖⊖Muy baja

R25. Se sugiere hacer búsqueda de depresión y ansiedad en los pacientes con la EPOC y brindar apoyo psicológico, dado el impacto de esta intervención con respecto a estos desenlaces.

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕⊖⊖⊖Muy baja

Terapia respiratoria

R26. Recomendamos el uso de técnicas (incluidos los dispositivos) que aumentan la presión al final de la espiración para disminuir la frecuencia de hospitalizaciones y, posiblemente, mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EPOC estable.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊖⊖⊖Muy baja

Pregunta 7

7.1. ¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?

Vacunación

R27. Se recomienda la vacunación contra influenza en todos los pacientes con la EPOC estable para disminuir la frecuencia de infecciones respiratorias agudas. La evidencia disponible no es lo suficientemente precisa para recomendar la vacunación contra influenza para la reducción de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊕

R28. Se recomienda la vacunación contra neumococo en los pacientes con la EPOC estable en menores de 65 años, especialmente en aquellos con VEF1 < 40%, para disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

R29. Se sugiere la vacunación contra neumococo en los pacientes mayores de 65 años con la EPOC estable, independiente de la función pulmonar (medida por VEF1), para disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad.

Recomendación débil a favor de la intervención. ↑⊕⊕⊖⊖

Oxígeno

R30. Se recomienda el uso de oxígeno domiciliario por 15 horas/día o más, en pacientes con la EPOC con PaO2 menor de 55 mmHg en reposo, para mejorar la supervivencia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊕

R31. Se recomienda el uso de oxígeno domiciliario por 15 horas /día o más en pacientes con la EPOC policitémicos y/o con *cor pulmonale* con PaO2 > 55-60 mmHg para mejorar la supervivencia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕⊕⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica

- La evidencia no soporta el uso preferencial por alguno de los tipos de dispositivos de administración de oxígeno disponibles en el país.
- La evaluación inicial de hipoxemia se deberá aplicar con medición de gases arteriales.

En pacientes en quienes predominen los síntomas de disnea MRCm 0-1

BODE 0 puntos o BODEX 0 puntos: EPOC leve

R32. Se recomienda iniciar tratamiento con un broncodilatador muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio) o un agonista β-adrenérgico de corta acción (salbutamol), para control de síntomas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊕

R33. Se recomienda comenzar preferiblemente con un broncodilatador muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio) sobre un agonista β-adrenérgico (salbutamol), dado su mejor perfil de beneficio en cuanto el control de síntomas, mejoría en la calidad de vida y menor tasa de complicaciones.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊕

Pacientes con disnea mMRC 1-2 y menos de dos exacerbaciones al año

BODE 1-4 puntos - o BODEx 1-4 puntos:

EPOC moderada

R34. Se recomienda iniciar tratamiento con un broncodilatador muscarínico de larga acción (ACLA) bromuro de tiotropio o un β-agonista de larga acción (BALA) (salmeterol, formoterol, indacaterol) para mejoría de la calidad de vida y obstrucción bronquial. La evidencia no soporta el uso preferencial por alguno de los BALA disponibles en el país.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

R35. Se recomienda iniciar de modo preferencial un agente muscarínico de larga acción (ACLA) (bromuro de tiotropio) sobre un β-agonista de larga acción (BALA) (salmeterol, formoterol,

indacaterol) dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

R36. No se recomienda el uso de teofilina, dado que la evidencia actual no apoya su uso preferencial sobre ninguna de las terapias inhaladas disponibles y porque su perfil de riesgo/beneficio es estrecho. Se sugiere su uso solo en pacientes que no sean candidatos a terapias inhaladas.

Recomendación fuerte en contra de la intervención. ↓↓⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

- Se recomienda mantener la terapia con agentes de corta acción como medicación de rescate para control de síntomas.
- Si se requiere iniciar el broncodilatador muscarínico de larga acción (bromuro de tiotropio). Si el paciente venía recibiendo tratamiento con un broncodilatador muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio), este se debe cambiar por un β-agonista de corta acción (salbutamol).

Pacientes con disnea MRCm 3-4 y más de dos exacerbaciones al año moderadas

BODE 5-6 puntos - o BODEx ≥ 5 puntos
EPOC grave

R37. Se recomienda en pacientes sin tratamiento previo que se encuentren con la EPOC en el estadio clínico descrito, iniciar un agente broncodilatador muscarínico de larga acción (ACLA) (bromuro de Tiotropio) sobre un B -agonista de larga acción (BALA) (salmeterol, formoterol, indacaterol), dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

R38. Se sugiere en los pacientes con la EPOC estable que estaban recibiendo tratamiento con agentes muscarínicos de larga acción sin respuesta clínica (bromuro de tiotropio), remplazar este tratamiento por un tratamiento combinado de B-agonista de larga acción y corticosteroide inhalado (fluticanosa/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol), dado el mejor perfil sobre la calidad de vida.

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕⊕⊕⊖

R39. Se sugiere en los pacientes con la EPOC estable que estaban recibiendo tratamiento con agentes muscarínicos de larga acción sin respuesta clínica (bromuro de tiotropio), adicionar al tratamiento la terapia de combinación BALA + EI (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/ formoterol), dado el beneficio en la mejoría de la obstrucción bronquial, aunque la evidencia no soporta que mejore la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, síntomas o mortalidad..

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

- Se recomienda mantener la terapia con agentes de corta acción como medicación de rescate para control de síntomas.
- Si se requiere iniciar el agente muscarínico de larga acción (bromuro de tiotropio). Si el paciente venía recibiendo tratamiento con un agente muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio), este se debe cambiar por un β-agonista de corta acción (salbutamol).

Pacientes con disnea MRCm 2-3 y con historia de exacerbaciones frecuentes que han requerido ingreso hospitalario

BODE ≥ 7 puntos o BODEx ≥ 5 puntos

EPOC muy grave

R40. Se sugiere el inicio de terapia combinada con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ Bromuro de tiotropio), dado el beneficio sobre la obstrucción bronquial, aunque la evidencia no soporta que mejore la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, síntomas o mortalidad.

Recomendación débil a favor de la intervención. ↑⊕⊕⊕⊖

R41. Se recomienda la adición de roflumilast a la terapia con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ Bromuro de tiotropio) en los pacientes con síntomas de bronquitis crónica (tos y expectoración) y que persisten con exacerbaciones (2 o más al año) con el fin de disminuirlas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊕

R42. Se recomienda la adición de macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) a la terapia con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ bromuro de tiotropio) en los pacientes con antecedente de exacerbaciones, dada la disminución en la frecuencia de exacerbaciones.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

- Se recomienda mantener la terapia con agentes de corta acción como medicación de rescate para control de síntomas.

Pregunta 8

8.1. ¿Cuáles son los parámetros más adecuados para el clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC?

R43. Se sugiere en los pacientes con exacerbación de la EPOC identificar a aquellos con riesgo de muerte, para iniciar manejo y remitir a valoración y tratamiento en un servicio que cuente con recursos para realizar estudios complementarios y posible hospitalización.

Recomendación débil a favor de la intervención. ↑⊕OOO

Consenso de expertos

R44. Se sugiere en los pacientes con exacerbación de la EPOC clasificar la gravedad de la exacerbación, teniendo en cuenta los antecedentes, examen físico y paraclínicos

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

Consenso de expertos

Pregunta 9.

9.1. ¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC?

Oxigeno

R45. En un paciente con exacerbación de la EPOC se sugiere iniciar oxigeno con FiO_2 entre 24-28%, dado el riesgo de empeorar la hipercapnia con la administración de oxígeno

Recomendación débil a favor de la intervención. ↑⊕⊖⊖⊖
Consenso de expertos.

R46. Se sugiere en pacientes con hipercapnia o enfermedad severa se deben tomar gases arteriales, o si no se dispone controlar con saturación de oxígeno alrededor de 88% y control clínico de la hipercapnia (estado de conciencia)

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕⊖⊖⊖
Consenso de expertos.

Fisioterapia Respiratoria

R47. Se sugiere la fisioterapia respiratoria (técnicas de limpieza de la vía aérea) en todos los pacientes con una exacerbación de la EPOC para disminuir la falla en el tratamiento y los días de hospitalización.

Recomendación débil a favor de la intervención ↑⊕⊖⊖⊖

Broncodilatadores de corta acción

R48. Se recomienda el uso de broncodilatadores de corta acción (ACCA o BACA) en todos los pacientes con exacerbaciones de la EPOC. La evidencia disponible no apoya el uso preferencial de alguno de los broncodilatadores.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕⊕⊖⊖

Antibióticos

R49. Se recomienda el uso de antibióticos (ver anexo 7) en todos los pacientes con exacerbación de la EPOC moderada y grave con esputo purulento para disminuir la falla al tratamiento. Se recomiendan esquemas de 5-7 días de tratamiento antibiótico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

Corticoides

R50. Se recomienda el uso de corticoides sistémicos (ver anexo 7) en los pacientes con exacerbaciones moderadas y graves; con esquemas de cinco a siete días de tratamiento. Se considera que el manejo oral es equivalente al endovenoso. El esquema de dosis propuesto para prednisona es de 30-40mg día.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

R51. Se recomienda el monitoreo estricto de la glucemia en todos los pacientes que reciban corticoides sistémicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕⊕⊕⊖

Xantinas

R52. Dado el aumento claro de los eventos adversos y la falta de beneficio en el control de síntomas y en disminuir la falla del tratamiento no se recomienda el uso de las metilxantinas en el paciente con exacerbación de la EPOC.

Recomendación fuerte en contra de la intervención ↓↓ ⊕⊕⊕⊕

Recomendaciones: Protocolos de recomendación

1. Factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC

1.1 Formulación del problema

1.1.1 Pregunta clínica

¿Los pacientes adultos expuestos a tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, humo de biomasa, exposición ocupacional o tuberculosis pulmonar están en riesgo de desarrollar la EPOC?

1.2 Fundamentación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (la EPOC) es una importante y creciente causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y para el 2020 se considera que ocupará el tercer lugar entre todas las causas de muerte (1). Desde la década de los años cincuenta, el consumo de cigarrillo se ha identificado como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC, lo que se confirmó posteriormente en el estudio prospectivo a ocho años de Fletcher y Peto, y en la cohorte de Framingham (2).

No obstante, en los últimos años se ha descrito una importante prevalencia de la EPOC en no fumadores, y se han identificado factores de riesgo que incluyen polución ambiental (3), exposición laboral a polvos y humos (4), empleo de biomasa (5), tabaquismo de segunda mano (6), antecedente de tuberculosis pulmonar (7), entre otros (8, 9). De hecho, se ha informado que al menos una cuarta parte de los pacientes con la EPOC son no fumadores, pero poco se sabe acerca de la prevalencia y las características de la enfermedad en estos pacientes (8, 9). En Colombia, el estudio "Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia" (PREPOCOL), además de la relación de la EPOC con antecedente de tabaquismo, informó una asociación con biomasa y tuberculosis (10).

Para el desarrollo de estrategias de prevención exitosas, se requiere de un mejor entendimiento de los factores de riesgo. En consecuencia, es necesario evaluar la contribución de los nuevos factores de riesgo para la EPOC en nuestro medio (11).

1.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas, médicos laboralistas o con experiencia clínica, en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC se consideraran los siguientes: tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, humo de biomasa, exposición ocupacional y tuberculosis pulmonar.
Usuarios	Médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas como internistas, neumólogos, familiares, médicos laboralistas o de salud ocupacional.
Escenario	Niveles de atención en salud primaria y secundaria en Colombia.
Población blanco	Población general sin diagnóstico de la EPOC, con antecedente de exposición a factores de riesgo definidos para el desarrollo de la enfermedad.
Alternativas identificadas	*Factores de riesgo* Tabaquismo Tabaquismo de segunda mano Humo de biomasa Exposición ocupacional Tuberculosis pulmonar
Desenlaces críticos	Demostrar asociación entre el factor de riesgo y el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se emplearán los desenlaces graduados para las preguntas farmacológicas, dado que el realizar diagnostico de la EPOC implica inicio de tratamiento y evaluación del impacto de este último. ***Crítico*** Exacerbación Hospitalización Calidad de vida Síntomas Capacidad de ejercicio ***Importante*** Complicaciones Mortalidad Obstrucción bronquial
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica (GPC): A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivo de la guía (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con la intervención: exposición al humo de biomasa, exposición ocupacional, tabaquismo de segunda mano.	

Se encontraron en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) cuatro revisiones sistemáticas de buena calidad sobre exposición a biomasa, a las cuales se les realizó proceso de actualización. En relación con tabaquismo de segunda mano y exposición ocupacional, se tomaron dos revisiones sistemáticas de buena calidad, a las cuales se les realizó proceso de actualización. Para los temas tabaquismo y tuberculosis no se encontró información en las guías evaluadas.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas para los temas tabaquismo y tuberculosis; estas búsquedas se realizaron en Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. Posteriormente, a las revisiones identificadas se les realizó análisis crítico de la calidad, por medio de la herramienta SIGN, y se seleccionaron aquellas de alta y aceptable calidad. Luego, se realizó el proceso de actualización de la revisión fuente y se identificaron las publicaciones relevantes hasta mayo de 2013.
Criterios de inclusión y de exclusión	*Inclusión:* Población: adultos sin diagnóstico de la EPOC. Exposición: tabaquismo, humo de biomasa, tabaquismo de segunda mano, exposición ocupacional, tuberculosis pulmonar. Comparación: no exposición. Desenlaces: desarrollo de la EPOC. Idioma: sin límite de idioma. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas. *Exclusión:* Publicaciones anteriores a 2008.
Selección de estudios	***Tuberculosis*** Se preseleccionaron 48 artículos de los cuales tras la revisión de títulos y resúmenes se seleccionó una referencia para apreciar; este artículo fue incluido para la elaboración de la recomendación. Se realizó proceso de actualización con los siguientes criterios de inclusión: lengua inglesa, sujetos adultos (mayores de 18 años), artículos originales, seguimiento de los pacientes posterior al tratamiento de la tuberculosis, definición de la EPOC como relación VEF1/CVF < 0,70 en la espirometría. La búsqueda de actualización mostró cuatro artículos; tras la revisión de títulos y resúmenes, ninguno se preseleccionó, dado que no mostraban relación con la pregunta de interés. ***Humo de biomasa*** En la guía GesEPOC se identificaron cuatro revisiones sistemáticas para apreciar, de las cuales se incluyó una revisión para la elaboración de la recomendación, teniendo en cuenta la relevancia para la pregunta de interés y la fecha de la búsqueda más actualizada. Posteriormente, se realizó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: lengua inglesa, estudios de cohorte, casos y controles, corte transversal, comparación de datos con el grupo no expuesto, ajustes para el factor de confusión tabaquismo, estimar el efecto cuantitativo de la asociación, uso de cuestionarios estándar para el reporte de síntomas y medición de la función pulmonar con los criterios ATS.

	Se preseleccionaron 179 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron cuatro para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente. De los artículos apreciados se incluyeron dos para actualizar la elaboración de la recomendación (calidad del estudio calificada "++" y "+") y se excluyeron dos que no respondían la pregunta de interés de la revisión fuente. ***Tabaquismo de segunda mano*** Se identificó en la guía GesEPOC una revisión sistemática para apreciar, la cual se incluyó para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se realizó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: aceptable rigor metodológico, incluir al menos un 20% o 100 pacientes que nunca hubieran fumado, realizar suficiente control estadístico en los fumadores o análisis multivariado, usar una medida metodológica validada para el factor de riesgo. Se excluyeron aquellos estudios con dos o tres niveles o comunidades con diferentes niveles de polución; exposición aguda a polución ambiental, aquellos estudios que incluyeran la mortalidad como único desenlace. Se preseleccionaron 604 artículos, de los cuales se seleccionaron cinco artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente. De los artículos apreciados se excluyeron cuatro, dado que no eran pertinentes para responder la pregunta de interés, y se incluyó uno para actualizar la elaboración de la recomendación. ***Tabaquismo*** Se preseleccionaron 171 artículos, de los cuales se seleccionaron tres referencias para apreciar tras la revisión de títulos y resúmenes, posteriormente se excluyó uno dado que no cumplía con los criterios de inclusión. Las otras dos referencias, tras la evaluación SIGN, presentaron buena calidad metodológica y se escogió uno que realizó la búsqueda más actualizada. Posteriormente, se realizó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: Estudios epidemiológicos de la EPOC, bronquitis crónica o enfisema, que reporten riesgos relativos (RR), que evalúen uno o más de los índices mayores definidos de tabaquismo: siempre, actual o exfumador comparado con no fumadores. Estudios realizados en niños y adolecentes fueron excluidos, así mismo aquellos que incluyeron sujetos con alto riesgo de enfermedad respiratoria, comorbilidades, estudios de casos no controlados, estudios de exacerbaciones, enfermedad no diagnosticada o sujetos libres de síntomas. Se preseleccionaron 37 artículos, de los cuales se seleccionaron cinco para apreciar teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; de estos, se excluyó uno que no respondía la pregunta de interés de la revisión fuente y se incluyeron cuatro artículos para actualizar la elaboración de la recomendación (calidad del estudio calificada "++" y "+").

	Exposición ocupacional Se identificó en la guía GesEPOC una revisión sistemática para apreciar, la cual se incluyó para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se realizó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y criterios de inclusión y exclusión: aceptable rigor metodológico, incluir al menos un 20% o 100 pacientes que nunca hubieran fumado, realizar suficiente control estadístico en los fumadores o análisis multivariado, usar una medida metodológica válida para el factor de riesgo. Se excluyeron aquellos estudios con dos o tres ámbitos o comunidades con diferentes niveles de polución; exposición aguda a polución ambiental, aquellos estudios que incluyeran la mortalidad como único desenlace. Se preseleccionaron 604 artículos, de los cuales se seleccionaron 13 artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; de los artículos apreciados, tres se incluyeron para actualizar la elaboración de la recomendación, los diez restantes fueron excluidos, dado que no respondían la pregunta de interés de la revisión fuente.
Listado de estudios Incluidos y excluidos	***Tuberculosis*** *Revisión sistemática* Incluidos: Allwood BW, Myer L, Bateman ED. 2013 (12) *Actualización* Incluidos: Ninguno Excluidos: Ninguno ***Humo de biomasa*** *Revisiones sistemáticas* Incluidos: Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WCS. 2010 (13) Excluidos: Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, *et al.* 2010 (14) Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R. 2008 (5) Po JYT, FitzGerald JM, Carlsten C. 2011(15) *Actualización* Incluido: Desalu OO, Adekoya AO, Ampitan BA. 2010 (16) Johnson P, Balakrishnan K, Ramaswamy P. 2011 (17) Excluidos: Fullerton DG, Suseno A, Semple S, Kalambo F. 2011 (18) Smith-Sivertsen T, Díaz E, Pope D, Lie RT. 2009 (19) ***Tabaquismo*** *Revisiones sistemáticas* Incluido:

	Barbara A Forey, Alison J Thornton. 2011 (20) Excluidos: Hooper R, Burney P, Vollmer WM. 2012 (21) Lee PN, Fry JS. 2010 (22) *Actualización* Incluidos: García Rodríguez L, Wallander M, Tolosa L. 2009 (23) Kojima S, Sakakibara H, Motani S, Hirose K. 2007 (24) Hukkinen M, Korhonen T, Heikkila K. 2012(25) Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C. 2008(10) Excluidos: Lin H, Murray M, Cohen T, Colijn C. 2008 (26) ***Tabaquismo de segunda mano*** Revisiones sistemáticas Incluidos: Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D. 2010 (9) *Actualización* Incluidos: Evans J, Chen Y. 2009 (27) Excluidos: Hersoug L-G, Husemoen LLN, Sigsgaard T. 2010 (28) Lovasi GS, Diez Roux AV, Hoffman EA. 2010 (29) Minov J, Karadzinska-Bislimovska J. 2009 (30) Salameh P, Salame J, Khayat G, Akhdar A. 2012 (31) ***Exposición ocupacional*** *Revisiones sistemáticas* Incluidos: Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D. 2010 (9) *Actualización* Incluidos: Bala S, Tabaku A. 2010 (32) Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D. 2012 (33) Shaikh S, Nafees AA, Khetpal V, Jamali AA. 2012 (34) Excluidos: Gupta S, Mittal S, Kumar A, Singh KD. 2011 (35) Glindmeyer HW, Rando RJ, Lefante JJ. 2008 (36) Green DA, McAlpine G, Semple S. 2008 (37) Khaliq F, Singh P, Chandra P, Gupta K. 2011 (38) Viegas S, Faísca VM, Dias H, Clérigo A. 2013 (39) Prado GF, Zanetta DMT, Arbex MA, Braga AL. 2012 (40) Kezunović LC. 2008 (41) Lotz G, Plitzko S, Gierke E, Tittelbach U. 2008 (42) Minov J, Karadzinska-Bislimovska J. 2009 (30) Lai H-K, Hedley AJ, Repace J, So C. 2011 (43)

Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: Pregunta 1

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Seleccionado/encontrado
MEDLINE	Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y la EPOC (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "Smoking" [Mesh] 2. "Tobacco Smoke Pollution" [Mesh] 3. "Environmental Pollution" [Mesh] 4. "Occupational Exposure" [Mesh] 5. "Tuberculosis" [Mesh]	Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin límite de idioma	01/01/2008 31/05/2013	3/29 1/1 3/8 1 /2 1/15
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "smoking"/exp 2. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "passive smoking"/exp 3. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "pollution"/exp 4. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "occupation and occupation related phenomena"/exp 5. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "tuberculosis"/exp	Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin límite de idioma	01/01/2008 15/05/2013	0/2 Duplicados/ 144 0/1 duplicado/ 9 0/1 duplicado/22 0/2 duplicados/19 0/1 duplicado/34
BVS LILACS	(enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (tabaquismo) (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (tabaquismo de segunda	Revisiones sistemáticas	2008-2013	0/0 0/1

	mano)			
	enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (polución ambiental)			0/6
	(enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (exposición laboral)			0/6
	(enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (tuberculosis)			0

1.4 Resumen de hallazgos

1.4.1 Tuberculosis

Allwood *et al* (12) revisaron la literatura con el fin de evaluar la evidencia de la asociación entre tuberculosis y el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo (OCA), definida como la presencia de una relación VEF1/CVF < 0,70 o menor del límite inferior de lo normal. La búsqueda identificó 19 estudios: 1 serie de casos, 3 estudios de casos y controles, 4 de cohortes y 11 de corte transversal (6 de ellos poblacionales); no se realizó metaanálisis dada la heterogeneidad de los trabajos en cuanto a diseño y a las características de los participantes.

La evidencia más fuerte entre la asociación de tuberculosis (TB) y OCA proviene de los estudios de cohortes poblacionales. El más grande de ellos, que incluyó 8.066 pacientes y fue llevado a cabo en un ámbito de alta prevalencia de tuberculosis (24%), mostró un OR de 1,37 (IC 95%: 1,13-1,67) para el desarrollo de OCA.

El estudio PLATINO, realizado en cinco países latinoamericanos (Brasil, México, Venezuela, Uruguay y Chile; estimó una prevalencia de TB de 2,4%) incluyó 5.571 sujetos y reportó un OR de 2,33 (IC 95%: 1,50-3,62); la asociación fue más fuerte en hombres. Por su parte, el estudio PRla EPOCOL, llevado a cabo en 5.539 sujetos en cinco ciudades colombianas (prevalencia de TB de 1,3%), mostró un OR de 2,94 (IC 95%: 1,58-5,49); incluso, fue más fuerte la asociación que la encontrada con cigarrillo (OR 2,56 (IC 95%: 1,89-3,46) y humo de leña OR 1,50 (IC95%: 1,22-31,86). En ambos trabajos, la asociación persistió tras ajustar los datos por tabaquismo y exposición al humo de leña.

El estudio BOLD, que incluyó los datos de 4.291 sujetos no fumadores de 14 países, no encontró asociación entre historia previa de TB y OCA en hombres (OR 1,65; IC95%: 0,43-6,34) o en mujeres (OR 1,47; IC95%: 0,69-3,12), si bien la prevalencia autoinformada de TB previa fue de solo 3,2%. No

obstante, un subanálisis de los datos de 722 sujetos de área rural de Filipinas con alta prevalencia de TB mostró un OR de 6,31 (IC 95%: 2,67-15). La asociación entre TB y OCA también se encontró en una cohorte poblacional de 3.687 sujetos de Corea, con un OR de 2,56 (IC 95%: 1,84-3,56).

La revisión sistemática proporciona evidencia de una asociación positiva entre la presencia de OCA y antecedente de TB pulmonar. Dicha asociación parece ser independiente de la exposición a cigarrillo y a biomasa, y puede presentarse al finalizar del tratamiento o varios años después. No es claro si dicha asociación constituye evidencia de relación entre TB pulmonar y la EPOC (12).

1.4.2 Humo de biomasa

Kurmi *et al* condujeron una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis, con el fin de describir cuantitativamente la relación entre el empleo doméstico de combustibles sólidos y la EPOC o bronquitis crónica (13). Para ello, analizaron los datos de 23 estudios observacionales (10 en pacientes con la EPOC, 11 con bronquitis crónica y 2 con ambas enfermedades) (13).

El modelo de efectos aleatorios empleado por la heterogeneidad de los trabajos mostró un OR de 2,96 (IC 95%: 2,01-4-37) para la EPOC definido por función pulmonar y de 2,29 (IC 95%: 0,70-7,52) para la EPOC diagnosticado por el médico. Entre los diferentes tipos de combustibles sólidos, el tamaño del efecto fue mayor para humo de leña, con un OR de 4,29 (IC 95%: 1,35-13,7), que para combustibles de biomasa mixtos, OR 2,49 (IC 95%: 1,54-4,01). Los estudios que informaron empleo de carbón mostraron un OR de 1,84 (IC 95%: 1,01-1,35). De tal forma, el combustible de biomasa contribuyó en 46,5% del efecto, seguido por humo de leña, con 30,1%, y carbón, con 12,65% (13).

Con relación al diagnóstico de bronquitis crónica, el OR fue de 2,32 (IC 95%: 1,92-2,80), mostrando un mayor efecto la exposición al humo de leña, con un OR de 2,64 (IC 95%: 2,13-3,29), que con el empleo de combustibles de biomasa mixtos OR 2,46 (IC 95%: 1,78-3,39) (13).

El trabajo muestra que la exposición al humo de combustible sólido se asocia de forma consistente con el desarrollo de la EPOC y bronquitis crónica, con un riesgo global de más del doble en comparación con empleo de combustibles de no biomasa, y sin importar el tipo de combustible empleado. El humo de leña fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC y de bronquitis crónica, si bien se observó importante heterogeneidad por país y tipo de combustible en los estudios, lo que pudo haber influenciado el estimativo del riesgo (13).

En la actualización, se encontraron dos estudios de corte transversal publicados posteriormente a la revisión sistemática, los cuales también señalan la asociación entre exposición a combustible de biomasa y desarrollo de la EPOC y bronquitis crónica (tabla 1.2.) (16, 17).

1.4.3 Tabaquismo

Los médicos cirujanos del servicio de salud pública de los Estados Unidos, en 1984, concluyeron en su informe que 80 al 90% de la morbilidad de la EPOC es atribuible al cigarrillo, pero es importante anotar que para ese momento no había metaanálisis que pudieran soportar esta afirmación (44).

La revisión sistemática de Forey (20) realizó una recolección de información en población general adulta de datos epidemiológicos de incidencia y prevalencia de la EPOC, bronquitis crónica (BC) y enfisema, mediante la revisión de códigos de enfermedad, síntomas y pruebas de función pulmonar, obtenidos de historias clínicas y cuestionarios. Se incluyeron únicamente estudios epidemiológicos que se publicaron luego del 2007 y que presentaban en sus resultados la estimación del riesgo relativo (RR), pero podían ser descritos como riesgo de hacer daño, o el *odds ratio* entre nunca haber fumado y fumador actual o exfumador.

El resultado de los 116 estudios de la EPOC está basado en 25% por código de enfermedad, 50,9% por función pulmonar y 23,2% por criterio del GOLD, y 10,3% por criterios de las sociedades del tórax estadounidense (ATS), europea (ERS) y británica (BTS). Solo el 16,4% de los estudios mencionaron la realización de espirometría después del broncodilatador y la mayoría de los estudios miden la prevalencia de 68,1%, 24,1% mortalidad y 8,6% incidencia. La comparación con aquellos sujetos que nunca fumaron muestra una asociación clara para el desarrollo de enfisema RR 4,51 (IC 95%: 3,38-6,02), todos los estudios fueron positivos para la EPOC, el RR fue de 2,89 (IC 95%: 2,63-3,17) y solo uno de los estudios fue negativo para bronquitis crónica con un RR de 2,69 (IC 95%: 2,50-2,90).

El tipo de producto que se fuma causa variaciones en las estimaciones; es de 6,42 (IC 95%: 4,22-9,78) para aquellos que solo fuman cigarrillos; 2,48 (IC 95%: 2,23-2,76) para aquellos que consumen cigarrillos ignorando otros productos y 2,99 (IC 95%: 2,61-3,44) para cualquier producto.

En nuestro medio, el Ministerio de Salud y Protección Salud de Colombia describió una tasa de consumo de cigarrillo del 19%, la cual es baja respecto a otros países de la región (45). Tras realizar la actualización de la revisión sistemática descrita previamente, se documentaron cuatro artículos que informan asociación entre exposición al humo de tabaquismo y desarrollo de la EPOC (tabla 1.2) (10, 23-25).

En uno de ellos, que evaluó la exposición al cigarrillo mediante el índice de Brinkman (multiplicación del número de cigarrillos al día por el total de año por los que ha fumado) se informó relación dosis respuesta: el riesgo relativo indirecto (RRI) en los fumadores fue de 1,2 (IC 95%: 0,8-1,9) para IB de 400 a 799, y 4,6 (IC95%: 3,3-6,5) para IB ≥ 800 en hombres (24).

1.4.4 Tabaquismo de segunda mano

La revisión sistemática llevada a cabo por la ATS señala una asociación entre exposición al humo de segunda mano y el desarrollo de la EPOC, independiente del tabaquismo (9). La revisión analizó los datos de 12 estudios (tres cohortes prospectivas, una cohorte retrospectiva, seis de corte transversal y dos de casos y controles), los cuales mostraron un OR de 1,56 (IC 95%: 1,40-1,74), con poca heterogeneidad entre los estudios (9).

La evidencia más fuerte de la asociación se deriva de las cohortes prospectivas. El estudio SPALDIA, de base poblacional, incluyó 4.197 adultos no fumadores que reportaron exposición al humo de segunda mano en casa o en el trabajo en el año previo; este se asoció con un OR de 1,65 (IC 95%: 1,28-2,14) de síntomas de bronquitis crónica. Por su parte, el estudio AHSMOG, que fue llevado a cabo con 3.914 sujetos mayores de 25 años, reportó un OR de 1,71 (IC 95%: 1,27-2,27) para síntomas de bronquitis crónica, y un seguimiento a lo largo de 15 años en 1.391 de los sujetos señaló un OR de 1,44 (IC 95%: 1,02-2,01) para evidencia de patrón obstructivo en espirometría (9).

Posterior a la publicación de la revisión fue publicado un estudio que informó asociación entre exposición ambiental a tabaco en casa o en el vehículo y bronquitis crónica (tabla 1.2) (27).

1.4.5 Exposición ocupacional

La ATS ha estimado que la fracción poblacional atribuible al sitio de trabajo para riesgo de la EPOC es aproximadamente del 15 al 20%. Esta misma asociación realizó una revisión sistemática que publicó en marzo de 2010, en la que evaluó los factores de riesgo probables para el desarrollo de la EPOC; recolectó diez estudios de cohorte transversal, en los que se evaluó como desenlace la disminución de la relación VEF1/CVF y en uno de los estudios, el desarrollo de síntomas; se observaron diferentes resultados de OR ajustado entre 1,53 (IC 95%: 1,17-2,08) hasta 3,13 (IC 95%: 1,07-9,12). En esta misma revisión se evaluaron tres estudios de cohorte, en dos de ellos el desenlace fue la disminución del VEF1 y en el otro se evaluó el diagnóstico de la EPOC con un OR 2,62 (IC 95%: 2,02-3,41), para los estudios de casos y controles, en uno de ellos el diagnóstico está basado en algoritmos y en el otro, por alteración de la relación de la VEF1/CVF, y se puede observar un OR, 2,11 (IC 95%: 1,59-2,82) para los pacientes con exposición a humos, polvos, desechos orgánicos, entre otros (9).

Tras realizar la actualización de la revisión sistemática fuente se documentaron tres artículos que cumplían los criterios de elegibilidad, los cuales también señalaron relación entre exposición laboral y desarrollo de la EPOC (tabla 1.2) (32-34).

1.5 Resumen de la evidencia

Tabla 1.1. Revisiones sistemáticas

Referencia/Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Forey *et al.* 2011	Tabaquismo (haber fumado alguna vez en la vida)	129	No hay dato	Desarrollo de la EPOC	RR 2,89 (2,63-3,17)
Forey *et al.* 2011	Tabaquismo actual	120	No hay dato	Desarrollo de la EPOC	RR 3,51 (3,08-3,99)
Eisner *et al.* 2010	Tabaquismo de segunda mano	12	No hay dato	Desarrollo de la EPOC	OR 1,56 (1,40-1,74)
Kurmi *et al.* 2010	Biomasa	12	No hay dato	Desarrollo de la EPOC	OR 2,80 (1,85-4,23)
				Diagnóstico de la EPOC por función pulmonar	OR 2,96 (2,01-4,37)
				iagnóstico de la EPOC por un médico	OR 2,29 (0,70-7,52)
Eisner *et al.* 2010	Exposición ocupacional	16	No hay dato	Desarrollo de la EPOC	No se realizó un metaanálisis dada la amplia heterogeneidad de los datos. Véase el anexo 9 para el resumen de los estudios incluidos en la revisión.
Allwood *et al.* 2013	Tuberculosis	19	No hay dato	Desarrollo de la EPOC	No se realizó un metaanálisis dada la amplia heterogeneidad de los datos.

					Véase el anexo 9 para el resumen de los estudios incluidos en la revisión.

Tabla 1.2 Actualización de la evidencia

Tabla 1.2.1 Tabaquismo

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)
Caballero *et al.* 2008	Tabaquismo	5.539 personas en Colombia	Desarrollo de la EPOC	OR 2,56 (1,89-3,46)
Kojima *et al.* 2007	Tabaquismo	30.246 sujetos en Japón	Desarrollo de la EPOC	IB < 400 IRR 1,2 (0,8-1,9)
	Índice de Brinkman*			IB 400-799 IRR 2,7 (1,9-3,8)
	< 400			IB ≥ 800 IRR 4,6. (3,3-6,5)
	400-799			---
	≥ 800			---
García *et al.* 2009	Tabaquismo actual y exfumadores	808.513 personas en Reino Unido	Desarrollo de la EPOC	Tabaquismo actual: OR 6,15 (4,41-7,00)
				Extabaquismo: OR 3,45 (2,96-4,02)
Hukkinen *et al.* 2012	Tabaquismo	21.609 gemelos en Finlandia	Desarrollo de la EPOC	Exfumadores OR 1,87 (1,32-2,65)
	Leve (< 5 por día)			Fumadores leves OR 1,27 (0,18-9,22)
	Moderado (5-19 por día)			Fumadores moderados OR 4,92 (3,53-6,86)
	Pesado (20 o más al día)			Fumadores pesados OR 9,31 (5,88-14,74)

Tabla 1.2.2 Exposición ocupacional

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Bala y Tabaku 2010	Exposición laboral a la producción del hierro o acero (PHA), tratamiento de estas sustancias (THA) y producción del ferrocromo (PFC)	459 trabajadores de la industria metalúrgica	Desarrollo de la EPOC	Riesgo relativo ajustado a la edad y consumo de cigarrillo
				PHA 5,11 (3,30-6,50)
				THA 1,89 (1,69-2,90)
				PFC 3,81 (1,95 a 5,85)
Mehta *et al*. 2012	Polvos biológicos, polvos minerales, los gases/humos, ya sea vapores, gases, polvos o humos (VGDF)	4.267 sujetos con la EPOC en Suiza	Desarrollo de la EPOC	Polvos biológicos
				RRI 3,14 (0,88-11,24) Polvos minerales RRI 3,22 (0,84-12,36)
				Gases/humos RRI 3,94 (1,23-12,58)
				VGDF RRI 3,28 (1,03-10,41)
Shaik *et al*. 2012	Exposición ocupacional a fabricación de ladrillo (bicarbonato de ladrillo)	340 trabajadores en fábricas de ladrillos	Desarrollo de bronquitis crónica	OR 3,7 (1,1-11,6)

Tabla 1.2.3 Tabaquismo de segunda mano

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Evans *et al*. 2009	Exposición al humo de tabaco de segunda mano en la casa o en vehículos	64.961 canadienses no fumadores	Desarrollo de bronquitis crónica	Exposición en casa OR 2,30 (1,46-3,63)
				Exposición en vehículo OR 2,25 (1,42-3,58).

Tabla 1.2.4 Biomasa

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Johnson *et al.* 2011	Humo de biomasa	900 mujeres no fumadoras en el sur de India	Desarrollo de la EPOC	OR 1,24 (0,36-6,64)
Desalu *et al.* 2010	Humo de biomasa	269 mujeres en Nigeria	Desarrollo de bronquitis crónica	OR 3,75 (1,07- 13,16)

1.6 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 1.3 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia para las comparaciones (factores de riesgo) para el desenlace desarrollo de la EPOC las cuales fueron incluidas para la recomendación.

Tabla 1.3 Calidad de la evidencia para las recomendaciones de la pregunta 1

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
Tabaquismo frente a no tabaquismo	Desarrollo de la EPOC	Véase anexo 7
Tabaquismo de segunda mano frente a no exposición	Desarrollo de la EPOC	Véase anexo 7
Biomasa frente a no exposición	Desarrollo de la EPOC	Véase anexo 7
Exposición ocupacional frente a no exposición	Desarrollo de la EPOC	Véase anexo 7
Tuberculosis frente a no exposición	Desarrollo de la EPOC	Véase anexo 7

1.7 Formulación de las recomendaciones

1.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones

Para la elaboración de esta recomendación se tuvo en cuenta información proveniente de revisiones sistemáticas elaboradas con estudios de cohorte, estudios poblacionales (cohortes transversales) y estudios de casos y controles, en los cuales se evaluaron los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC; la calidad de la evidencia en general obtuvo una calificación baja por las limitaciones relacionadas con los diseños observacionales y descritas en cada uno de los estudios (anexo 7).

A continuación se describirán los aspectos más relevantes que influyeron en el desarrollo de la recomendación. Con respecto a tuberculosis los estudios han mostrado relación entre el antecedente de tuberculosis y el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo (OCA), definida como la presencia de una relación VEF1/CVF < 0,70, pero no es claro si dicha asociación constituye evidencia de relación entre TB pulmonar y la EPOC.

La exposición al humo de combustible sólido se asocia de forma consistente con el desarrollo de la EPOC y bronquitis crónica, con un riesgo global de más del doble en comparación con empleo de combustibles de tipo no biomasa, y sin importar el tipo de combustible empleado. El humo de leña fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC y de bronquitis crónica.

Respecto al tabaquismo, la evidencia mostró que los sujetos que nunca fumaron comparados con aquellos con antecedente de tabaquismo tenían una asociación clara para el desarrollo de enfisema, con un aumento del riesgo hasta de 4,5 veces; para el caso del diagnóstico de la EPOC, dicho riesgo aumentó hasta 2,89 veces y para bronquitis crónica el riesgo aumentó 2,69 veces.

Existe evidencia que muestra relación dosis respuesta entre el consumo y el desarrollo de la enfermedad; se debe estimar este aspecto por medio del índice de Brinkman (multiplicación del número de cigarrillos al día, por el total de año por los que ha fumado) y/o el índice paquetes/año (número de cigarrillos fumados al día multiplicado por el número de años de consumo)/20; aquellos sujetos con un índice de Brinkman de 400 o más y un índice de paquetes/año mayor o igual de 20 se consideran que tienen un aumento del riesgo relativo indirecto de desarrollar la EPOC.

El antecedente de exposición a tabaquismo de segunda mano se asoció con un aumento del riesgo de desarrollo de la EPOC hasta de 1,56 veces.

Con respecto a la evidencia encontrada para la exposición ocupacional se demostró una importante heterogeneidad en exposiciones, las cuales son agrupadas en general como humos, polvos, gases y vapores, sin especificar la actividad laboral, pero con un desenlace común dado por el desarrollo de la EPOC; esto demostró una asociación entre la exposición y la EPOC con un aumento del riesgo desde 1,53 hasta 3,13 veces.

1.7.2 Consideración de beneficios y riesgos

La evaluación de factores de riesgo beneficia a los pacientes, pues facilita la detección temprana de la EPOC en población adulta que consulta los servicios de salud. No se considera que la evaluación implique riesgos para los pacientes.

1.7.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participaron representantes de los pacientes, quienes aportaron en su desarrollo. Con respecto a la recomendación de factores de riesgo, la fuerza de varias de las recomendaciones, a pesar de la calidad de la evidencia, fue fuerte, dadas las preferencias de los pacientes. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

1.7.4 Recomendaciones

1.7.4.1 Tuberculosis

R1. Se sugiere en pacientes con antecedente de Tuberculosis pulmonar realizar búsqueda de obstrucción bronquial con espirometría, la evidencia no soporta que la tuberculosis sea un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC, pero sí para el desarrollo de obstrucción bronquial.

Recomendación débil a favor de la intervención. ↑⊕OOO

1.7.4.2 Humo de biomasa

R2. En sujetos adultos con exposición a biomasa por más de 10 años se recomienda realizar búsqueda activa para la EPOC

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R3. Se sugiere intensificar las acciones para la prevención de la exposición a biomasa y fomentar activamente la cesación de la exposición a biomasa en los sujetos expuestos.

Sugerencia débil a favor de la intervención ↑⊕OOO

Consenso de expertos y preferencia de los pacientes

1.7.4.3 Tabaquismo

R4. Se recomienda la búsqueda activa de la EPOC en todos los sujetos con antecedente de tabaquismo medido por Índice de Brinkman ≥400 o ≥20 paquetes/año aunque no tenga síntomas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R5. Se sugiere intensificar las acciones para la prevención del tabaquismo y fomentar activamente la cesación de tabaco a los sujetos con exposición al mismo.

Sugerencia débil a favor de la intervención

Consenso de expertos y preferencia de los pacientes ↑⊕OOO

Puntos de buena práctica clínica

- Se debe interrogar a los pacientes sobre el hábito tabáquico.
- Todo paciente fumador debe recibir consejería del profesional de la salud con respecto a la suspensión del consumo de tabaco.

Nota clínica

- Favor remitirse a la guía nacional de cesación del tabaquismo donde se especifica de forma detallada las diferentes estrategias.

1.7.4.4 Tabaquismo de segunda mano

R6. Se recomienda realizar búsqueda activa de la EPOC en adultos expuestos a tabaquismo de segunda mano (exposición frecuente a persona que fume en el hogar o en el sitio de trabajo)

Recomendación fuerte a favor de la intervención. ↑↑⊕OOO

R7. Se sugiere intensificar las acciones para la prevención del tabaquismo y fomentar activamente la cesación de tabaco a los sujetos con exposición a tabaco.

Sugerencia débil a favor de la intervención

Consenso de expertos y preferencia de los pacientes ↑⊕OOO

Nota clínica

- Favor remitirse a la guía nacional de cesación del tabaquismo donde se especifica de forma detallada las diferentes estrategias.

1.7.4.5 Exposición ocupacional

R8. En los sujetos expuestos en su trabajo a polvos, gases y/o humos se recomienda la búsqueda activa de la EPOC.

Recomendación fuerte a favor de la intervención ↑↑⊕OOO

R9. Se sugiere realizar búsqueda activa con espirometría cada año en sujetos expuestos a polvos, gases y/o humos durante la actividad laboral.

Sugerencia débil a favor de la intervención

Consenso de expertos ↑⊕OOO

1.8 Requisitos estructurales

Espirometría

1.9 Recomendación de investigación

Se requiere mejor evidencia que sustente la asociación de la Tb como factor de riesgo para la EPOC.

Referencias

1. Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Respir Med. 2012;106(Suppl 2):S1-2.
2. Soriano J, Lamprecht B. Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem. Med Clin North Am. 2012;96:671-80.
3. Ko FWS, Hui DSC. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. Respirol Carlton Vic. 2012;17:395-401.
4. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Br Med Bull. 2012;104:143-61.
5. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:577-90.
6. Eisner MD. Secondhand smoke and obstructive lung disease: a causal effect? Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:973-4.
7. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, et al. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011;15:886-91.
8. Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? Respirol Carlton Vic. 2012;17:908-12.
9. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:693-718.
10. Caballero A, Torres-Duque C, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PRla EPOCOL study). Chest. 2008;133:343-9.
11. Martínez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. Med Clin North Am. 2012;96:713-27.
12. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the Association between Pulmonary Tuberculosis and the Development of Chronic Airflow Obstruction in Adults. Respir Int Rev Thorac Dis [internet]. mayo de 2013 [citado 2013 mayo 16]. Disponible en: http://europepmc.org/abstract/MED/23652030/reload=0
13. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2010;65:221-8.
14. Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of copd from exposure to biomass smoke: A metaanalysis. Chest J. 2010;138:20-31.
15. 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.

16. Desalu OO, Adekoya AO, Ampitan BA. Increased risk of respiratory symptoms and chronic bronchitis in women using biomass fuels in Nigeria. J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2010;36:441-6.
17. Johnson P, Balakrishnan K, Ramaswamy P, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in rural women of Tamilnadu: implications for refining disease burden assessments attributable to household biomass combustion. Glob Heal Action. 2011;4:7226.
18. Fullerton DG, Suseno A, Semple S, et al. Wood smoke exposure, poverty and impaired lung function in Malawian adults. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011;15:391-8.
19. Smith-Sivertsen T, Díaz E, Pope D, et al. Effect of reducing indoor air pollution on women's respiratory symptoms and lung function: the RESPIRE Randomized Trial, Guatemala. Am J Epidemiol. 2009;170:211-20.
20. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. Bmc Pulm Med. 2011;11:36.
21. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. 2012;39:1343-53.
22. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. Bmc Med. 2010;8:84.
23. García Rodríguez L, Wallander M, Tolosa L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors. J Chronic Obstr Pulm Dis. 2009;6:369-79.
24. Kojima S, Sakakibara H, Motani S, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease, and the relationship between age and smoking in a Japanese population. J Epidemiol. 2007;17:54-60.
25. Hukkinen M, Korhonen T, Heikkila K, et al. Association between smoking behavior patterns and chronic obstructive pulmonary disease: a long-term follow-up study among Finnish adults. Ann Med. 2012;44:598-606.
26. Lin H-H, Murray M, Cohen T, et al. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. Lancet. 2008;372:1473-83.
27. Evans J, Chen Y. The association between home and vehicle environmental tobacco smoke (ETS) and chronic bronchitis in a Canadian population: the Canadian Community Health Survey, 2005. Inhal Toxicol. 2009;21:244-9.
28. Hersoug LG, Husemoen LLN, Sigsgaard T, et al. Indoor exposure to environmental cigarette smoke, but not other inhaled particulates associates with respiratory symptoms and diminished lung function in adults. Respirol Carlton Vic. 2010;15:993-1000.

29. Lovasi GS, Diez Roux AV, Hoffman EA, et al. Association of environmental tobacco smoke exposure in childhood with early emphysema in adulthood among nonsmokers: the MESA-lung study. Am J Epidemiol. 2010;171:54-62.
30. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, et al. Effects of passive smoking at work on respiratory symptoms, lung function, and bronchial responsiveness in never-smoking office cleaning women. Arh Hig Rada Toksikol. 2009;60:327-34.
31. Salameh P, Salame J, Khayat G, et al. Exposure to outdoor air pollution and chronic bronchitis in adults: a case-control study. Int J Occup Environ Med. 2012;3:165-77.
32. Bala S, Tabaku A. Chronic obstructive pulmonary disease in iron-steel and ferrochrome industry workers. Cent Eur J Public Health. 2010;18:93-8.
33. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:1292-300.
34. Shaikh S, Nafees AA, Khetpal V, et al. Respiratory symptoms and illnesses among brick kiln workers: a cross sectional study from rural districts of Pakistan. BMC Public Health. 2012;12:999.
35. Gupta S, Mittal S, Kumar A, et al. Respiratory effects of air pollutants among nonsmoking traffic policemen of Patiala, India. Lung India Off Organ Indian Chest Soc. 2011;28:253-7.
36. Glindmeyer HW, Rando RJ, Lefante JJ, et al. Longitudinal respiratory health study of the wood processing industry. Am J Ind Med. 2008;51:595-609.
37. Green DA, McAlpine G, Semple S, et al. Mineral dust exposure in young Indian adults: an effect on lung growth? Occup Environ Med. 2008;65:306-10.
38. Khaliq F, Singh P, Chandra P, et al. Pulmonary functions in plastic factory workers: a preliminary study. Indian J Physiol Pharmacol. 2011;55:60-6.
39. Viegas S, Faísca VM, Dias H, et al. Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers. J Toxicol Environ Health A. 2013;76:230-9.
40. Prado GF, Zanetta DMT, Arbex MA, et al. Burnt sugarcane harvesting: particulate matter exposure and the effects on lung function, oxidative stress, and urinary 1-hydroxypyrene. Sci Total Environ. 2012;437:200-8.
41. Kezunović LC. Prevalence of respiratory symptoms and spirometric values in aluminium potroom workers. Arh Hig Rada Toksikol. 2008;59:89-95.
42. Lotz G, Plitzko S, Gierke E, et al. Dose-response relationships between occupational exposure to potash, diesel exhaust and nitrogen oxides and lung function: cross-sectional and longitudinal study in two salt mines. Int Arch Occup Environ Health. 2008;81:1003-19.
43. Lai HK, Hedley AJ, Repace J, et al. Lung function and exposure to workplace second-hand smoke during exemptions from smoking ban legislation: an exposure-response relationship based on indoor PM2.5 and urinary cotinine levels. Thorax. 2011;66:615-23.

44. United States. Public Health Service. Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease: a report of the surgeon general [internet]. 1984 [citado 2013 julio 10]. Disponible en: http://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/ResourceMetadata/NNBCCS
45. Colombia, Ministerio de Salud. II Estudio nacional de factores de riesgo para enfermedades crónicas [internet]. 1998 [citado 2013 julio 10]. Disponible en: www.minproteccionsocial.gov.co

2. Estrategias para la búsqueda de caso y diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de EPOC

2.1 Formulación del problema

2.1.1 Pregunta clínica

¿Cuál es la mejor estrategia para la búsqueda de caso y/o diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de EPOC?

2.2 Fundamentación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología con alto impacto en la salud pública, con un importante consumo de recursos. En la Unión Europea (UE), el costo directo total de la enfermedad respiratoria es aproximadamente del 6% del presupuesto total de salud, y la EPOC representa el 56% (38,6 billones de euros) (1); a pesar de lo mencionado, la EPOC es una patología subdiagnosticada, en la cual la confirmación diagnóstica no se realiza, o esta es tardía, hasta que el paciente se encuentra en estadios avanzados. La espirometría es la prueba de función pulmonar más frecuentemente empleada para hacer objetiva la medición de la obstrucción al flujo de aire y evaluar el grado en el cual es reversible dicha obstrucción (2).

Las estimaciones sugieren que la proporción de fumadores mayores de 40 años sin diagnóstico de la EPOC, pero que en realidad tienen la enfermedad, es de aproximadamente uno de cada cinco (3); este problema aumenta cuando se considera que la EPOC aumenta como parte de los procesos naturales (por ejemplo, el envejecimiento) o el estilo de vida (ocupación, tabaquismo) (2).

En 2007 fue publicado por el grupo ACP "Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Spirometry: Clinical Summary of a U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statemen"; en dicha revisión se planteó como pregunta de interés si el uso de la espirometría era útil para la detección temprana de la EPOC evaluando el impacto en la morbilidad y mortalidad; tras la búsqueda no se documentaron ensayos clínicos controlados para responder la pregunta de interés, por lo que el resumen de la literatura indicó que no existía evidencia al respecto (4).

La guía de práctica clínica publicada en 2011 por el grupo del Colegio Americano de Médicos (ACP) se planteó, como parte de las preguntas de desarrollo, el valor de la espirometría para la detección y

diagnóstico de los adultos que son asintomáticos y tienen factores de riesgo para el desarrollo de obstrucción al flujo aéreo, o que son candidatos a tratamiento de la EPOC; dada la falta de ensayos clínicos, no recomiendan el tamizaje con espirometría para evaluar la obstrucción al flujo aéreo en individuos sin síntomas respiratorios (recomendación fuerte, con evidencia moderada) (5).

La presente pregunta busca aclarar la utilidad de la búsqueda de casos en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC. Para responderla, se ha empleado literatura adicional a ensayos clínicos aleatorizados, teniendo en cuenta la naturaleza de la exposición y los desenlaces por evaluar.

2.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas, médicos laboralistas o con experiencia clínica en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	En pacientes con factores de riesgo conocidos para la EPOC, evaluar la estrategia de búsqueda de caso con: Cuestionarios estructurados. Piko 6. En pacientes con factores de riesgo y síntomas compatibles con el diagnóstico de la EPOC, evaluar la estrategia de diagnóstico temprano.
Usuarios	Médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas —como internistas, neumólogos, familiaristas—, médicos laboralistas o de salud ocupacional.
Escenario	Niveles de atención primaria y secundaria de salud en Colombia.
Población blanco	Población con factores de riesgo conocidos para la EPOC, en quien se busca determinar cuál es la mejor estrategia para la búsqueda de caso. Población con factores de riesgo y síntomas conocidos para la EPOC, en quien se busca evaluar la estrategia de diagnóstico temprano.
Alternativas identificadas	Cuestionarios estructurados. Piko 6.
Desenlaces críticos	Se emplearan los desenlaces catalogados con impacto tras el manejo farmacológico, dado que la realización del diagnóstico y el inicio del tratamiento deben tener impacto en estos. ***Crítico*** Exacerbación Hospitalización Calidad de vida Síntomas Capacidad de ejercicio ***Importante*** Complicaciones

	Mortalidad Obstrucción bronquial
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (véase anexo3. Búsqueda y evaluación de GPC), no se encontró información para responder la pregunta.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de novo en la literatura en MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS (véase protocolo de anexo 4). Se encontraron 142 artículos en MEDLINE, 166 en EMBASE, 153 en CINAHL y 3 en LILACS. Se preseleccionaron 31 artículos para apreciar. ***Estudios de prevalencia en población con factores de riesgo*** Se preseleccionaron 11 artículos para apreciar, los cuales fueron incluidos en su totalidad, posterior a la evaluación SIGN, para la elaboración de la recomendación. ***Estudios de prevalencia en población con factores de riesgo y síntomas*** Se preseleccionaron cinco artículos para apreciar, de los cuales tres fueron incluidos en su totalidad posterior a la evaluación SIGN para la elaboración de la recomendación; dos fueron excluidos por no responder la pregunta de interés. ***Cuestionarios*** Doce estudios cumplieron los criterios de inclusión y la evaluación de calidad por dos evaluadores (SIGN), por lo que fueron seleccionados. En el proceso de extracción de datos se excluyeron tres estudios, dos de ellos no contaban con un cuestionario claramente especificado y uno correspondía a un ensayo clínico aleatorio; sobre los nueve estudios, se evaluaron las características operativas y a su vez se estimó la probabilidad postest positiva y negativa para cada cuestionario. Los tres estudios con mejores características fueron incluidos para la elaboración de la recomendación. ***Piko 6*** Se preseleccionaron tres artículos para apreciar, los cuales fueron incluidos en su totalidad posterior a la evaluación SIGN para la elaboración de la recomendación.
Criterios de inclusión y de exclusión	***Inclusión*** *Población*: Adultos mayores de 18 años sin diagnóstico de EPOC clínico ni paraclínico, con antecedente de exposición a tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, biomasa, tuberculosis o exposición ocupacional, con o sin síntomas compatibles con el diagnóstico. *Intervención* Cuestionarios estructurados. Piko 6. Espirometría: Prueba de confirmación diagnóstica. *Desenlaces críticos* Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

	Importantes Complicaciones, mortalidad, obstrucción bronquial. *Idioma*: Inglés y español. *Tipos de estudio*: Estudios de casos y controles. Estudios de cohorte. Estudios de cohorte transversal —prevalencia— . ***Exclusión*** Informes de caso, series de caso, artículos de revisión.
Selección de estudios	***Pacientes con factores de riesgo*** Estudios poblacionales: Evaluación de prevalencia. Cuestionarios estructurados. Piko 6. Pacientes con factores de riesgo y síntomas.
Listado de estudios incluidos y excluidos	***Pacientes con factores de riesgo*** Estudios poblacionales: evaluación de prevalencia. Takahashi T 2003 (6) Clotet J 2004 (7) Stratelis 2004 (8) Zielinski 2006 (9) Godoy 2007 (10) Tinkelman 2007 (3) Hill 2010 (11) Khan 2010 (12) Grzetic-Romcevic 2011 (13) Laniado-Laborin 2011 (14) Sandelowsky 2011 (15) ***Cuestionarios estructurados*** *Incluidos* Mullernova 2004 (16) Calverley 2005 (17) Van Schyck 2005 (18) *Excluidos* Mintz 2011 (19) Kotz 2008 (20) Kogler 2010 (21) Sansores 2013 (22) Lokkle 2012 (23) Price 2006 (24) Jithoo 2013 (25) Vandevoorde 2007 (26) Yawn 2009 (27)

	Piko 6 *Incluidos* Nelson 2012 (28) Jouneau S 2012 (29) Frith P 2011 (30) *Excluidos* Ninguno. ***Pacientes con factores de riesgo y síntomas*** *Incluidos* Konstantikaki V 2011 (31) Schirnhofer 2011 (32) Ulrik 2011 (33) *Excluidos* DeJong SR 2004 (34) Maio S, Sherrill DL (35)

Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: Pregunta 2

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Seleccionado/Encontrado
MEDLINE	1. Lung Diseases, Obstructive/ 2. exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ 3. emphysema$.mp. 4. (chronic$ adj3 bronchiti$).mp. 5. (obstruct$ adj3 (pulmonary or lung$ or airway$ or airflow$ or bronch$ or respirat$)).mp. 6. COPD.mp. 7. Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/di, pc [Diagnosis, Prevention & Control] 8. Mass Screening/ 9. Early Diagnosis/ 10. Spirometry/ 11. Peak Expiratory Flow	Sin restricciones. Idiomas: inglés y español.	01/01/2003 02/10/2013	 82756 12708 17791

	Rate/ 12. case finding.mp. 13. screening questions.mp. 14. or/1-7 15. 8 or 9 or 12 16. 10 or 11 or 13 17. 15 and 16 18. 14 and 17 19. limit 18 to (yr="2003 -Current" and (english or spanish))			5590 3241 447 113854 97861 23570 521 236 142
EMBASE	1. 'chronic obstructive lung disease'/exp 2. emphysema*:ab,ti 3. (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti 4. (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti 5. copd:ab,ti 6. 'chronic obstructive lung disease'/exp/dm_pc,dm_d 7. 'mass screening'/de 8. 'early diagnosis'/de 9. 'spirometry'/de 10. 'peak expiratory flow'/de 11. 'case finding'/de 12. (screening NEAR/1 question*):ab,ti 13.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 14. #7 OR #8 OR #11 15. #9 OR #10 OR #12 16. #13 AND #14 AND #15 17. #13 AND #14 AND #15AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2003-2013]/py			135730 111372 36689 292 166

CINAHL	1. (MH "Lung Diseases, Obstructive+") 2. (MH "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive+") 3. AB emphysema* OR TI emphysema* 4. chronic* N3 bronchiti* 5. obstruct* N3 pulmonary OR obstruct* N3 lung* OR obstruct* N3 airway* OR obstruct* N3 airflow* OR obstruct* N3 bronch* OR obstruct* N3 respirat* 6. TI COPD OR AB COPD 7. "Mass Screening" 8. (MH "Early Diagnosis+") 9. (MM "Spirometry") 10. (MH "Peak Expiratory Flow Rate") 11. AB "case finding" OR TI "case finding" 12. AB screening question OR TI screening question* 13. S7 OR S8 OR S11 14. S9 OR S10 OR S12 15. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 16. S13 AND S14 17. S15 AND S16 18. S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 19. S15 AND S18	Excluir registros de MEDLINE. Idiomas: inglés y español.	01/01/2003 a 31/12/2013	153
LILACS	(mh:("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" OR emphysema*)) AND (mh:(("mass screening" OR "early diagnosis")))			3

2.4 Resumen de hallazgos

El estudio poblacional PREPOCOL (36), diseñado para evaluar la prevalencia y factores de riesgo de la EPOC en la población colombiana, mostró que al emplear la definición espirométrica de obstrucción bronquial la prevalencia fue de 8,9% (6,2% en Barranquilla a 13,5% en Medellín); si se realizara tamización en la población general para la detección de nuevos casos de la EPOC, el número necesario por tamizar (NNS, del inglés *number needed to screen*) sería de 11, lo cual indica que se requeriría realizar 11 espirometrías para detectar un caso.

En la literatura se han planteado diferentes estrategias para realizar tanto búsqueda de caso como diagnóstico temprano, entendiendo estos dos últimos términos como las estrategias diagnósticas aplicadas en población con factores de riesgo (búsqueda de caso) y las estrategias realizadas en población con factores de riesgo y síntomas (diagnóstico temprano). A continuación se describirá el enfoque para estas dos poblaciones (figura 1).

2.4.1 Pacientes con factores de riesgo

Tras la búsqueda sistemática de la literatura se seleccionaron 11 estudios que cumplían con los criterios de inclusión, los cuales evaluaban población con factores de riesgo, en su mayoría fumadores actuales o previos de más de diez paquetes por año, mayores de 40 años; nueve de los estudios correspondían a cohortes y dos estudios eran de corte trasversal, en todos se realizó espirometría como prueba diagnóstica para evaluar obstrucción bronquial. Dado que el objetivo primario de dichos estudios era estimar la prevalencia de la EPOC en población sin síntomas, ni signos pero con factores de riesgo, tras la extracción de datos se calculó la prevalencia ponderada (prevalencia *X*: número de participantes/número de participantes totales), y se obtuvo una prevalencia del 22%, lo cual se traduce en una reducción del número necesario por tamizar (NNS) a cinco (cinco individuos a quienes se les deberá realizar espirometría para detectar un caso), comparado con el valor de 11 obtenido de los datos de la prevalencia poblacional para Colombia (estudio PREPOCOL) (36).

Dado que la estrategia de búsqueda de caso reducía de forma significativa el NNS, se consideró aplicar pruebas que fueran más económicas que la espirometría en la población con factores de riesgo sin síntomas; podría mejorar la efectividad de la estrategia. Tras la búsqueda sistemática de la literatura se revisaron dos pruebas, los cuestionarios estructurados y el PIKO-6 (medición de la relación VEF1/VEF6 con equipo portátil). A continuación se abordarán en detalle.

2.4.1.1 Cuestionarios estructurados

Doce estudios cumplieron los criterios de inclusión y la evaluación de calidad por dos evaluadores (SIGN), por lo que fueron seleccionados. En el proceso de extracción de datos se excluyeron tres estudios, dos de ellos no contaban con un cuestionario claramente especificado y uno correspondía a un ensayo clínico aleatorio; sobre los nueve estudios se evaluaron las características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo), con dichos datos se realizó el cálculo del LR (razón de probabilidad del inglés *likelihood radio*) y a su vez se estimó la probabilidad postest positiva y negativa para cada cuestionario. Fueron seleccionados los tres estudios con mejores características; se describen a continuación.

Calverley *et al* (17) seleccionaron preguntas posibles de revisiones de factores de riesgo y características clínicas de la EPOC, dichas preguntas fueron validadas por medio de un análisis retrospectivo de los datos del estudio poblacional de los Estados Unidos NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), encuesta poblacional que incluyó espirometría. Evaluaron la capacidad predictiva de cada pregunta por medio de un análisis multivariado para discriminar correctamente entre las personas con obstrucción de la vía área o sin ella (definida como la relación VEF1/CVF < 0,7) y posteriormente se evaluó la capacidad discriminatoria de las preguntas en combinación; los tópicos que tuvieron mejor capacidad predictora en combinación fueron la edad, antecedente de tabaquismo, número de paquetes por año, sibilancias, expectoración, índice de masa corporal y antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva, con una sensibilidad del 85%, especificidad del 45%, VPP del 38% y VPN del 88%, probabilidad postest positiva del 30% y probabilidad postest negativa del 9%.

Mullerová *et al* (16) tomaron como referente The Confronting Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Survey, realizado en Europa y Estados Unidos, entre 1999 y 2000, para validar las preguntas del cuestionario en población con factores de riesgo. Los datos se obtuvieron de 104 sujetos mayores de 45 años con antecedente de tabaquismo de al menos diez paquetes por año, a los cuales se les aplicó el cuestionario de cinco preguntas (anexo 8). Se encontró una sensibilidad del 92%, especificidad del 79,4%, VPP del 92% y VPN del 79,3%, probabilidad postest positiva del 56% y probabilidad postest negativa del 3%.

Van Schyck *et al* (18) realizaron una búsqueda en la literatura para identificar cuestionarios, de los cuales se seleccionaron preguntas y se evaluó la capacidad de identificar pacientes con la EPOC (búsqueda de caso) y diagnóstico diferencial; se realizó posteriormente una validación retrospectiva empleando la base de datos del NHANES III, la habilidad predictiva potencial fue evaluada por análisis univariados y multivariados. Para el escenario de búsqueda de caso, 5.030 sujetos fueron incluidos en el análisis, de los cuales 894 (17,8%) tuvieron una relación VEF1/CVF por debajo del límite inferior de

lo normal (LIN). Tras controlar diferentes variables, los parámetros que mostraron habilidad para discriminar entre personas con o sin obstrucción fueron la edad, IMC, antecedentes de tabaquismo y número de paquetes por año, tos, expectoración, disnea, sibilancias y diagnóstico previo compatible con asma o EPOC; posteriormente, se construyeron protocolos de preguntas buscando la mejor área bajo la curva con las diferentes combinaciones de variables; la unión de edad, IMC, antecedente de tabaquismo y número de paquetes por año, tos crónica o expectoración, y diagnóstico previo tuvieron una sensibilidad del 71%, especificidad del 67% VPP del 25%, VPN del 94% y área bajo la curva (AUC) de 0,747. Los autores concluyeron que la autoadministración de un cuestionario simple es útil para identificar personas en quien la espirometría puede estar especialmente indicada.

2.4.1.2 Piko-6

Es un dispositivo electrónico portátil diseñado para medir el VEF1 y el volumen espiratorio máximo acumulado en los primeros seis segundos de espiración VEF6 y su relación VEF1/VEF6; este dispositivo de uso ambulatorio busca evitar uno de los defectos más comunes a la hora de realizar las maniobras espirométricas por profesionales no expertos y es la dificultad para obtener una adecuada determinación de la capacidad vital forzada (CVF), parámetro esencial para el diagnóstico de la EPOC por la relación fija (VEF1/CVF < 0,7); se ha demostrado que el volumen espiratorio forzado en seis segundos (VEF_6) es un parámetro más fácil de determinar y un sustituto aceptable de la CVF para el diagnóstico de obstrucción en adultos, lo que permite hacer una aproximación diagnóstica en niveles primarios de atención (37).

El estudio efectuado por Represas *et al* en España (37) evaluó la concordancia y relación entre los parámetros obtenidos por el Piko-6 y los medidos por un espirómetro convencional, que mostró un índice κ de 0,59 (moderado); la concordancia y la relación entre los diferentes parámetros analizados fueron: VEF_1 (espirometría) frente a VEF_1 (Piko-6): CCI 0,98 (*p* 0,001), r 0,99 (p 0,001); CVF (espirometría) frente a VEF_6 (Piko-6): CCI 0,96 (*p* 0,001), r 0,97 (*p* 0,001); VEF_1/ CVF (espirometría) frente a VEF_1/VEF_6 (Piko-6): CCI 0,93 (*p* 0,001), r 0,94 (*p* 0,001).

Tres estudios seleccionados en la búsqueda evaluaron el empleo del Piko-6 en la detección de obstrucción bronquial; se describen a continuación. Frith *et al* (30) realizaron un estudio prospectivo multicéntrico, con el fin de evaluar la precisión de la relación VEF1/VEF6 empleando el medidor de flujo espiratorio de mano Piko-6 en el ámbito de cuidado primario. Se incluyeron pacientes con antecedente de tabaquismo previo o actual, con edad igual o mayor a 50 años sin diagnóstico previo de la EPOC, ni tratamiento en el último año para patología pulmonar. Posteriormente, a los pacientes se les realizó espirometría confirmatoria, con lo cual se estimó la precisión diagnóstica del Piko 6 por medio del AUC y el estadístico κ. Un total de 333 sujetos fueron incluidos, de los cuales se obtuvieron datos

válidos de Piko-6 y espirometría en 297, 93 fueron asignados al grupo de diagnóstico diferencial y 204, al de búsqueda de caso; el 28% (57/204) de los pacientes de este grupo tuvieron una espirometría confirmatoria de la EPOC.

Se estimó que un punto de corte de la relación VEF1/VEF6 < 0,71 tenía una sensibilidad del 85% y especificidad del 71% para la búsqueda de caso, la precisión diagnóstica del Piko-6 para discriminar entre los sujetos con o sin la EPOC fue de 0,85 AUC (IC 95%: 0,79-0,90). Los autores concluyeron que el Piko-6 permitía la detección sencilla y fiable de la EPOC, lo cual podría optimizar la remisión temprana para realizar la espirometría y las intervenciones para el manejo de la EPOC.

Jouneau *et al* (29) evaluaron el riesgo de desarrollar la EPOC en sujetos que trabajaban en agricultura; para estimar la prevalencia se empleó un dispositivo electrónico con el fin de medir la relación VEF1/VEF6. Se incluyeron 147 trabajadores, la obstrucción bronquial se sospechaba en caso de encontrar la relación VEF1/VEF6 < 0,8, en cuyo caso se realizaba una espirometría confirmatoria. En 45 trabajadores (30,6%) la prueba mostró posible obstrucción bronquial, por lo que se realizó espirometría; se encontró que el VEF1/VEF6 tiene una adecuada concordancia con el VEF1/CVF (r^2 = 0,66, p = 0,0001). La prevalencia de obstrucción bronquial confirmada fue de 9,5% (n = 14), que incluía cuatro asmáticos, tres sujetos con la EPOC inducida con el tabaquismo y siete sujetos con la EPOC relacionada con la actividad ocupacional; todos los pacientes tenían una clasificación de gravedad GOLD II y ninguno era consciente de su enfermedad respiratoria. Se consideró como conclusión que la medición del VEF1/VEF6 es una medida conveniente de detección de obstrucción bronquial, especialmente en contextos de riesgo en que la población no es consciente de este.

Nelson *et al* (28) hicieron un estudio con el fin de evaluar la utilidad de la medición del Piko flujo para la detección de la EPOC; la población fue seleccionada en eventos grandes, tipo ferias de salud, exposiciones de salud y convenciones de adultos mayores. Se incluyeron 5.761 adultos, a los cuales se les realizaron preguntas acerca de factores de riesgo, edad, síntomas e historia de patología respiratoria; el promedio de edad fue de 54 años, a 5.638 se les realizó medición de Piko flujo, de los cuales 315 (5,6%) tenían PEF < 70% del predicho; los restantes 5.323 con PEF normal se tomó una muestra y se les realizó espirometría con el fin de determinar las características operativas de la prueba (falsos positivos, falsos negativos, etc.). En total, 729 participantes realizaron una adecuada espirometría, el 63,1% (113/179) de los que tenían un PEF anormal presentaban obstrucción bronquial significativa comparado con el 5,5% (30/550) de los que tuvieron PEF normal (P 0,001), la sensibilidad y especificidad calculada fue de 40,7 y 97,7%. Se considera, entonces, que es una estrategia útil para detectar obstrucción bronquial de forma temprana.

2.5 Resumen de la evidencia

Tabla 2.1

Referencia/Tipo de estudio	Comparación	Población	Desenlaces		
			Prevalencia de la población	Prevalencia del estudio	NNSP/NNSE
Konstantikaki V 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo y síntomas		10,8	36,3	11,9/3,6
Schirnhofer 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo y síntomas		15,8	25,1	6,3/3,9
Ulrik 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo y síntomas			34,8	2,8
Zielinski 2006	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos ≥ de 40 años, fumadores o exfumadores con historia de tabaquismo ≥ 10 años	9	23	11/4,34
Hill 2010	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos mayores de 40 años con historia de tabaquismo de al menos 20 años	10 (BOLD)	20,7	10/4,8
Clotet J 2004	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos de 40 a 76 años de edad que fueran fumadores activos desde hacía al menos 10 años y refirieran nula o mínima	Sin datos informados	22	4,5

		sintomatología respiratoria			
Godoy 2007	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Fumadores mayores de 40 años, de cualquier género	Sin datos informados	36,1	2,7
Grzetic-Romcevic 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos mayores de 40 años con historia de tabaquismo actual o pasado mayor de 10 paquetes/año	Sin datos informados	10,2	10
Laniado-Laborin 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos con factores de riesgo para la EPOC	7,8 (PLATINO)	20,6	12,8/4,8
Sandelowsky 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos de 40 a 79 años, sin disgnóstico previo de la EPOC, fumadores actuales o exfumadores	Sin datos informados	27	3,7
Tinkelman 2007	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos mayores de 40 años con historia de tabaquismo sin dx previo de EPOC	Sin datos informados	18,9	5,3
Takahashi 2003	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Incluía dos poblaciones: pacientes mayores de 40 años con antecedente de tabaquismo y pacientes mayores de 40 años con síntomas	Sin datos informados	27	3,7

		respiratorios crónicos de tos o producción de esputo			
Stratelis 2004	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos fumadores entre 40 y 59 años	Sin datos informados	27	3,7
Khan 2010	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Hombres de 25-45 años, fumadores de 7-10 paquetes/año y grupo comparativo de 100 hombres no fumadores	Sin datos informados	16	6,25

Referencia/Tipo de estudio	**Comparación**	**Desenlaces**			
		Sensibilidad	**Especificidad**	**Probabilidad postest positivo**	**Probabilidad postest negativo**
Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire	Cuestionarios	88	25	25%	12%
External validation of a COPD diagnostic questionnaire	Cuestionarios	65,8	54	29%	15%
Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions	Cuestionarios	77	42	27%	13%
Development of a population-based screening questionnaire for COPD	Cuestionarios	85	45	30%	9%

Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys	Cuestionarios	92	79,4	56%	3%
Scoring system and clinical application of COPD Diagnostic Questionnaires	Cuestionarios	54-82	58-88	Sin datos informados	Sin datos informados
Case-finding options for COPD: Results from the BOLD Study	Cuestionarios	87,5	Sin datos informados	Sin datos informados	Sin datos informados
Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting	Cuestionarios	71	67	38%	11%
Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction	Cuestionarios	73,2	58,2	33%	12%
Early detection of COPD: A case finding study in general practice	Cuestionarios	Sin datos informados	Sin datos informados	Sin datos informados	Sin datos informados
Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population	Piko-6	40,7	97,7	83%	15%

On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France. Jouneau 2012	Piko-6	53	83	47%	14%
Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care.Frith 2011	Piko-6	81	71	44%	7%

Abreviaturas: NNSP: Número necesario por tamizar en la población. NNSE: Número necesario por tamizar en el estudio.

2.6 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 2.2 de calidad de la evidencia se presenta el resumen de la evaluación de las intervenciones respecto a la evidencia incluida para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad y formato QUADAS 2 se presenta en el anexo 6.

Para la realización del QUADAS 2 y la tabla de evidencia GRADE de pruebas diagnósticas se tuvo en cuenta el cuestionario y punto de corte de la relación VEF1/VEF6 medida por Piko-6 con mejores características operativas (anexos 6 y 7).

Tabla 2.2 Calidad de la evidencia para la recomendación de la pregunta 2

Intervención	Desenlace	Calidad de la evidencia
Cuestionario frente a no cuestionario	Búsqueda de caso de la EPOC	⊕⊕⊕⊕ Alta
Piko-6 frente a no Piko-6	Búsqueda de caso de la EPOC	⊕⊕⊕⊕ Alta

2.7 Formulación de las recomendaciones

2.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones

Tras la revisión de la evidencia para determinar cuál o cuáles eran las mejores estrategias para la búsqueda de caso y diagnóstico temprano de la EPOC, se consideraron diferentes opciones, que se mencionan a continuación.

Para la búsqueda de caso —entendida como la realización de diagnóstico de EPOC en sujetos expuestos a factores de riesgo sin signos ni síntomas de la enfermedad— se evaluaron dos estrategias: la aplicación de cuestionarios o el uso del dispositivo manual Piko-6; se revisaron en la literatura las características operativas de dichas pruebas diagnósticas y se estableció, a partir de la prevalencia estimada para la población a riesgo, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los diferentes cuestionarios, seleccionando aquel con mejores características y comparándolas con la mejor informada para el Piko-6.

Del análisis realizado se obtuvieron los números necesarios por tamizar con las diferentes estrategias, de 1,78 para el cuestionario y de 2,27 para el Piko-6, comparado con un número necesario de tamizar de 11 sujetos cuando se realiza espirometría en la población general.

Dado que los datos previamente mencionados fueron el soporte para la elaboración de la evaluación económica y estos muestran su impacto en función de los desenlaces de interés (exacerbaciones), las recomendaciones de esta pregunta se derivan de la evaluación económica (véase sección II).

2.7.2 Consideración de beneficios y riesgos

Véase la sección II, de evaluación económica.

2.7.3 Implicaciones sobre los recursos

Véase la sección II, de evaluación económica.

2.8 Recomendaciones

R10. Tamización

No es costo-benéfico tamizar con espirometría en la población general

R11. No es costo-efectivo tamizar con espirometría en la población general.

R12. Búsqueda de caso

Es costo-efectivo la búsqueda de casos de la EPOC en pacientes con factores de riesgo usando cuestionarios prediseñados

2.9 Requisitos estructurales

Véase la sección II, de evaluación económica.

2.10 Recomendaciones de investigación

Se requiere validación de los cuestionarios propuestos en el desarrollo de la pregunta.

Figura 2.1 Estrategias de búsqueda de caso y diagnóstico temprano

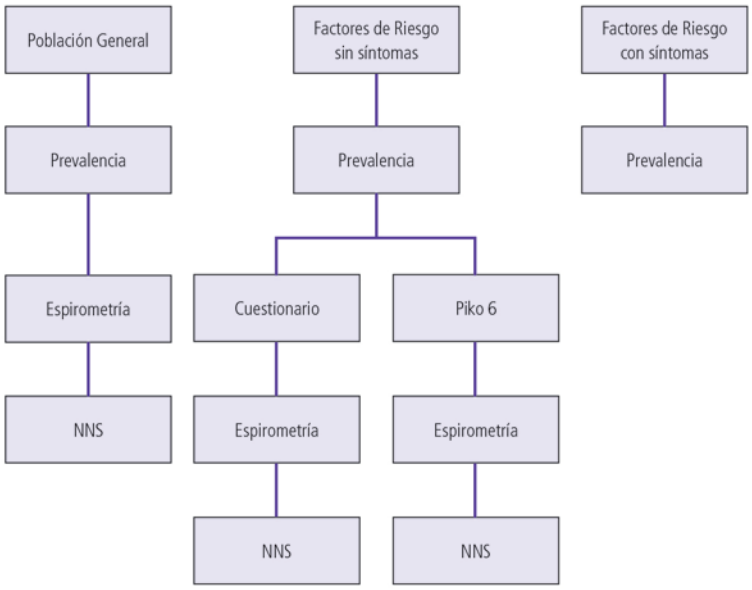


Figura 2.2 Resultados en la población general

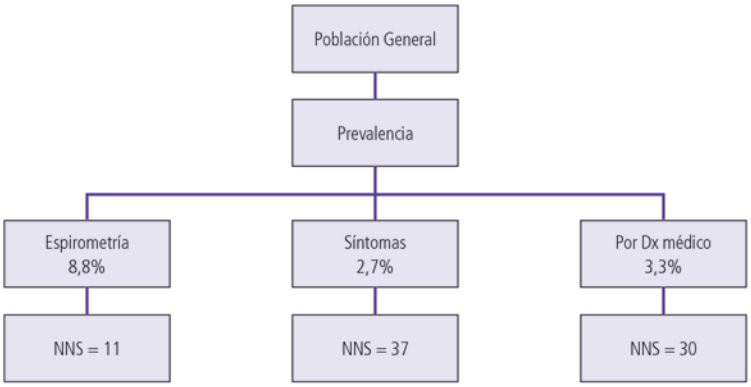


Figura 2.3 Resultados en la población con factores de riesgo sin síntomas

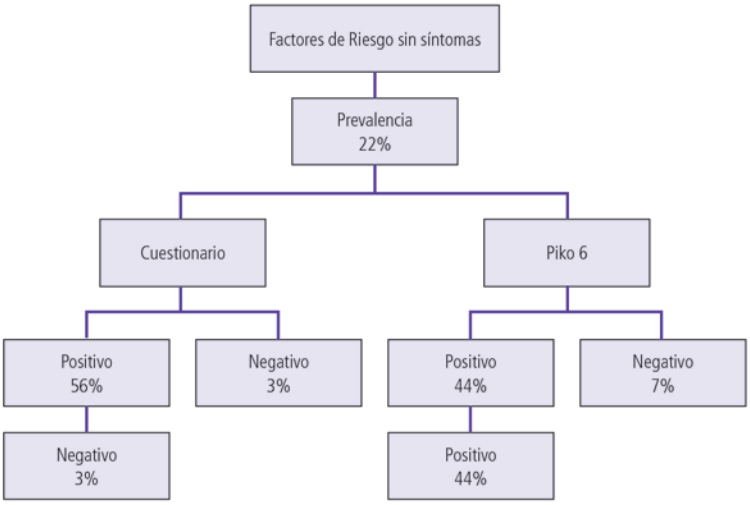
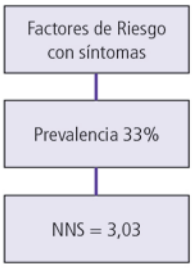


Figura 2.4 Resultados en la población con factores de riesgo y síntomas



Referencias

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
2. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2009;374:721-32.
3. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, et al. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2007;16:41-8.
4. Lin K, Watkins B, Johnson T, et al. Screening for Chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2008 [citado 2013 jun. 10]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33976/
5. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med. 2011;155:179-91.
6. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, et al. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. Respirol Carlton Vic. 2003;8:504-8.
7. Clotet J, Gómez-Arbonés X, Ciria C, et al. [Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary health care]. Arch Bronconeumol. 2004;40:155-9.
8. Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, et al. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 2004;54:201-6.
9. Zielinski J, Bednarek M, Górecka D, et al. Increasing COPD awareness. Eur Respir J. 2006;27:833-52.
10. Godoy I de, Tanni SE, Coelho LS, et al. Smoking cessation program as a tool for the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2007;33:282-6.

11. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2010;182:673-8.
12. Khan A, Shabbir K, Ansari JK, et al. Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers. JPMA J Pak Med Assoc. 2010;60:209-13.
13. Grzetic-Romcevic T, Devcic B, Sonc S. Spirometric testing on World COPD Day. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:141-6.
14. Laniado-Laborin R, Rendón A, Bauerle O. Chronic obstructive pulmonary disease case finding in Mexico in an at-risk population. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011;15:818-23.
15. Sandelowsky H, Ställberg B, Nager A, et al. The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study. BMC Fam Pract. 2011;12:122.
16. Müllerová H, Wedzicha J, Soriano JB, et al. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys. Respir Med. 2004;98:78-83.
17. Calverley PMA, Nordyke RJ, Halbert RJ, et al. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. COPD. 2005;2:225-32.
18. Van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. Respirol Carlton Vic. 2005;10:323-33.
19. Mintz ML, Yawn BP, Mannino DM, et al. Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. Mayo Clin Proc Mayo Clin. 2011;86:375-81.
20. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP, et al. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. Eur Respir J. 2008;31:298-303.
21. Kögler H, Metzdorf N, Glaab T, et al. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. Respir Med. 2010;104:1012-9.
22. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Hernández-Zenteno R, et al. 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.
23. Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, et al. Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice. COPD. 2012;9:458-65.
24. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al. COPD Questionnaire Study Group. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. Chest. 2006;129:1531-9.
25. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. Eur Respir J. 2013;41:548-55.
26. Vandevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. Respir Med. 2007;101:525-30.

27. Yawn BP, Mapel DW, Mannino DM, et al. Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:1-10.
28. Nelson SB, LaVange LM, Nie Y, et al. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. Chest. 2012;142:358-66.
29. Jouneau S, Boché A, Brinchault G, et al. On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France. Int Arch Occup Environ Health. 2012;85:623-30.
30. Frith P, Crockett A, Beilby J, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2011;20:190-198.
31. Konstantikaki V, Kostikas K, Minas M, et al. Comparison of a network of primary care physicians and an open spirometry programme for COPD diagnosis. Respir Med. 2011;105:274-81.
32. Schirnhofer L, Lamprecht B, Firlei N, et al. Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Respir Int Rev Thorac Dis. 2011;81:476-82.
33. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R, et al. Early detection of COPD in general practice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:123-7.
34. DeJong SR, Veltman RH. The effectiveness of a CNS-led community-based COPD screening and intervention program. Clin Nurse Spec CNS. 2004;18:72-9.
35. Maio S, Sherrill DL, MacNee W, et al. The European Respiratory Society spirometry tent: a unique form of screening for airway obstruction. Eur Respir J. 2012;39:1458-67.
36. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008;133:343-9.
37. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, et al. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. Arch Bronconeumol. 2010;46:426-32.

3. Parámetros para el diagnóstico de la EPOC y el diagnóstico diferencial

3.1 Formulación del problema

3.1.1 Pregunta clínica

¿Cuáles son los parámetros necesarios para el diagnóstico de la EPOC y el diagnóstico diferencial?

3.2 Fundamentación

3.2.1. Enfoque diagnóstico

El proceso diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debe seguir estos pasos: *sospecha*, *confirmación* y *calificación*.

- Sospecha
    - Exposición a un factor de riesgo conocido para la EPOC.
    - Síntomas o signos clínicos.
- Confirmación
    - Comprobación de limitación al flujo de aire por espirometría Posbroncodilatador.
    - Exclusión de un diagnóstico alternativo: diagnóstico diferencial.
- Calificación
    - Evaluación de la gravedad de los síntomas.
    - Evaluación de la gravedad de la limitación al flujo de aire.
    - Evaluación del número de exacerbaciones y hospitalizaciones.
    - Evaluación de la capacidad funcional de ejercicio.
    - Aplicación de escalas multidimensionales.

Con algunas variaciones en su presentación, las guías internacionales sobre la EPOC (1-4) recomiendan un proceso diagnóstico similar. A continuación, se amplía el proceso recomendado.

3.2.1.1 Sospecha de la EPOC

La EPOC se puede caracterizar en un buen número de casos por un periodo asintomático más o menos prolongado (1-4), lo que hace necesario sospechar la EPOC en personas con mayor riesgo de desarrollarla, así no cursen con síntomas respiratorios crónicos o signos clínicos.

Aunque la probabilidad de tener la EPOC es mayor si hay tanto síntomas o signos y exposición a un factor de riesgo, se debe considerar el diagnóstico en presencia de *síntomas sin factor de riesgo* y en presencia de *factor de riesgo en ausencia de síntomas*. El curso clínico de la EPOC varía significativamente de acuerdo con la respuesta a los factores de riesgo y con el comportamiento individual frente a la enfermedad, lo cual ha permitido delinear, cada vez con mayor claridad, unos fenotipos (5-7) que son importantes también al momento de diagnosticar la EPOC por primera vez.

3.2.1.1.1 Exposición a factores de riesgo

La historia de exposición a factores de riesgo para la EPOC debe ser cuidadosamente elaborada; estos deben ser identificados y cuantificados de manera objetiva, por lo cual, en el caso del tabaquismo, es necesario definir con precisión la fecha de inicio de la exposición, el número de cigarrillos al día, el número de años de exposición y si la exposición persiste o no (fumador o exfumador), y en el caso de exposición al humo de leña, la fecha de inicio de la exposición, el número de horas al día y años de exposición, y si la exposición persiste o no.

3.2.1.1.2. Síntomas y signos

La EPOC se caracteriza, en un buen número de casos, por un periodo asintomático más o menos largo; desde el momento de la aparición de la limitación al flujo de aire hasta la aparición de manifestaciones clínicas pueden pasar varios años. En otros casos, en particular en la bronquitis crónica, la tos y la expectoración pueden preceder la limitación al flujo de aire.

La disnea, la tos y la expectoración son los síntomas cardinales de la EPOC. Una historia cuidadosa revela que el paciente ha sufrido de tos y expectoración, generalmente en la mañana, al levantarse, por muchos años, sin que estas hubiesen llamado su atención, hasta que un episodio intercurrente, posiblemente infeccioso, aumenta la intensidad de la tos o se acompaña de sibilancias y disnea. La expectoración es de tipo mucoide y transparente, pero puede ser carmelita en los grandes fumadores. Durante las exacerbaciones se hace purulenta, abundante, viscosa y difícil de expectorar. Una cantidad

excesiva de esputo debe alertar hacia la presencia de bronquiectasias como entidad concomitante. En el bronquítico crónico no es raro observar expectoración hemoptoica, especialmente durante las infecciones respiratorias intercurrentes, pero su presencia obliga a descartar carcinoma broncogénico y tuberculosis. A medida que la enfermedad avanza, la intensidad de la tos y la expectoración aumentan, y los episodios de sibilancias y disnea se hacen más frecuentes, hasta llegar a ser casi permanentes.

La disnea de esfuerzo puede ser la manifestación inicial en algunos pacientes, y en todos los casos se intensifica a medida que la enfermedad avanza, hasta llegar a comprometer gravemente las actividades de la vida diaria. Cuando el paciente consulta por disnea, generalmente es mayor de 40 años y hay evidencia de alteración obstructiva moderada a grave. La disnea persistente o progresiva en un adulto joven o un cuadro de asma irreversible en un paciente con historia familiar de la EPOC puede sugerir deficiencia congénita de α-1 antitripsina. La percepción de la disnea tiene variaciones de un sujeto a otro, por lo que es importante estandarizar su medición con escalas indirectas, como la escala MRCm (8).

La obesidad contribuye a la disnea en algunos pacientes. En la EPOC avanzada, sin embargo, son más frecuentes la anorexia y la pérdida de peso. Las alteraciones del sueño, especialmente el ronquido patológico y la somnolencia diurna, sugieren la coexistencia de apnea del sueño. En estos pacientes es frecuente la eritrocitosis con cianosis intensa, la hipoventilación alveolar, la hipertensión pulmonar y la falla cardiaca congestiva.

Los hallazgos al examen físico del paciente con la EPOC dependen del grado de obstrucción, la gravedad de la hiperinflación pulmonar y el hábito corporal. La sensibilidad del examen físico para detectar o excluir la EPOC moderadamente grave es muy pobre y la reproducibilidad de los signos físicos es muy variable. De los signos clásicos, las sibilancias en la espiración forzada y la prolongación del tiempo espiratorio indican obstrucción al flujo de aire, pero su ausencia no la excluye, ni su presencia sirve para determinar la gravedad de la obstrucción. La disminución generalizada de los ruidos respiratorios, la limitación a la expansión del tórax, la disminución de la excursión diafragmática y la hiperresonancia a la percusión son hallazgos frecuentes en la enfermedad avanzada, pero tampoco se correlacionan con la gravedad de la alteración obstructiva. El uso de los músculos accesorios de la respiración y la respiración con los labios fruncidos sugieren, por el contrario, alteración obstructiva grave. La cianosis central indica hipoxemia, pero puede no haber cianosis cuando hay anemia o la hipoxemia no es muy grave.

Los pacientes con la EPOC se han clasificado tradicionalmente en dos tipos clínicos: los “abotagados azules”, en los que predominan la cianosis y la congestión de las conjuntivas, el aumento de peso, los

signos de hipertensión pulmonar y el edema de miembros inferiores, relacionados con un cuadro de síntomas de tos, expectoración, cefalea y confusión al despertarse, que es más frecuente en los pacientes con bronquitis crónica y poco enfisema; y los "sopladores rosados", en los que son más frecuentes la disnea, el aumento de la frecuencia respiratoria, el uso de los músculos accesorios de la respiración, la disminución de la intensidad de los ruidos respiratorios con sibilancias monotonales al final de la espiración, asociados con pérdida de peso y cuadro de depresión e insomnio, más frecuente en el paciente en quien predomina el enfisema.

El desarrollo de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* se manifiesta por aumento de la presión en las venas yugulares, hepatomegalia y edema de miembros inferiores, desdoblamiento fijo del segundo ruido con aumento del componente pulmonar, soplo de insuficiencia tricuspídea o pulmonar y signos de hipertrofia del ventrículo derecho. El edema periférico como dato aislado puede tener otras causas, como alteración de la función renal, que es frecuente en los pacientes con hipoxemia e hipercapnia. En los pacientes con hiperinflación puede ser difícil la detección de los signos de hipertensión pulmonar.

3.2.1.2 Confirmación del diagnóstico de EPOC

3.2.1.2.1 Comprobación de limitación al flujo de aire

A todo paciente con historia de exposición a factor de riesgo, con o sin síntomas respiratorios, se le debe solicitar una *espirometría con broncodilatador* para descartar o confirmar el diagnóstico de la EPOC. Por definición, es imprescindible demostrar la limitación (obstrucción) al flujo de aire que persiste después de la administración de broncodilatadores, en un paciente clínicamente estable, para corroborar el diagnóstico de la EPOC. El diagnóstico se confirma con la presencia de limitación al flujo aéreo, caracterizada por una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF1/CVF) < 0,70 o un valor menor al límite inferior de lo normal (LIN) después de la administración de un broncodilatador inhalado, generalmente un ß2 adrenérgico.

La utilización de este cociente fijo es actualmente controvertida, ya que subdiagnostica la enfermedad en los grupos de pacientes jóvenes y la sobrediagnostica en los mayores de 70 años, por lo que se ha sugerido utilizar el límite inferior de la normalidad (LIN) para definir la limitación (obstrucción) al flujo de aire (9,10). Para utilizar el LIN es recomendable contar con valores de referencia específicos para la población que se esté evaluando.

Con el interés de establecer diagnósticos más tempranos de la EPOC, se ha planteado que en personas expuestas, y especialmente en sintomáticos respiratorios, sin limitación (obstrucción) al flujo de aire

definida por la espirometría, el aumento del VR y de la relación VR/CPT podría ser un criterio funcional diagnóstico.

3.2.1.2.2 Exclusión de un diagnóstico alternativo. Diagnóstico diferencial

Ningún síntoma o signo clínico es patognomónico de la EPOC; otras enfermedades se manifiestan con síntomas semejantes y con limitación crónica al flujo aéreo, como asma, tuberculosis o sus secuelas, neumoconiosis, bronquiectasias, bronquiolitis constrictiva y obstrucción de la vía aérea alta. Algunas de ellas pueden coexistir con la EPOC, principalmente en ancianos. La edad de inicio de los síntomas, intermitencia de la disnea, síntomas alérgicos asociados, aumento progresivo en el volumen del esputo o los antecedentes personales y familiares con enfermedad respiratoria pueden ayudar a confirmar o descartar la sospecha diagnóstica. El diagnóstico diferencial con asma bronquial es muy importante, porque a pesar de sus similitudes, el pronóstico y el enfoque terapéutico son diferentes.

A continuación se presenta la evidencia para determinar el diagnóstico de la EPOC y el diagnóstico diferencial.

3.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas, médicos laboralistas o con experiencia clínica en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	*Diagnóstico de la EPOC y diagnóstico diferencial* Factores de riesgo Síntomas y signos Espirometría *Diagnóstico diferencial* Radiografía de tórax
Usuarios	Médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas como internistas, neumólogos, pacientes, cuidadores, familiares, médicos laboralistas o de salud ocupacional.
Escenario	Niveles de atención primaria y secundaria de salud en Colombia.
Población blanco	Población general, en quien se busca determinar cuáles son los parámetros clínicos, exposicionales y/o paraclínicos para hacer el diagnóstico de la EPOC y establecer, así mismo, el diagnóstico diferencial.
Alternativas identificadas	*Factores de riesgo* Síntomas y signos Espirometría Radiografía de tórax para el diagnóstico diferencial

Desenlaces críticos	Se emplearán los desenlaces catalogados con impacto tras el manejo farmacológico, dado que la realización del diagnóstico y el inicio del tratamiento deben tener impacto en estos. ***Críticos*** Exacerbación Hospitalización Calidad de vida Síntomas Capacidad de ejercicio ***Importantes*** Complicaciones Mortalidad Obstrucción bronquial
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con la intervención espirometría de la guía NICE, la cual desarrolló una revisión sistemática para la comparación de espirometría prebroncodilatadora frente a posbroncodilatadora. Respecto a las otras intervenciones, no se encontró información en las guías evaluadas, por lo que se realizaron búsquedas sistemáticas en la literatura.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas respecto a las intervenciones: signos y síntomas (historia clínica) para el diagnóstico, espirometría y evaluación diagnóstica, y diagnóstico diferencial, específicamente radiografía de tórax. Estas búsquedas se ejecutaron en Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. A las revisiones identificadas se les efectuó un análisis crítico de la calidad, por medio de la herramienta SIGN, seleccionando aquellas de alta y aceptable calidad. Posteriormente, se realizó el proceso de actualización de la búsqueda de evidencia realizada por la revisión fuente y se identificaron las publicaciones relevantes hasta junio de 2013.
Criterios de inclusión y de exclusión	*Inclusión* Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC. Exposición: 1. Síntomas y signos (historia clínica) 2. Espirometría Espirometría pre- frente a posbroncodilatadora Evaluación de la relación VEF1/CVF frente a LIN 3. Diagnóstico diferencial Rx de tórax Desenlaces críticos:

	• Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio. Importantes: • Complicaciones, mortalidad, obstrucción bronquial Idioma: sin límite Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis Exclusión: publicaciones anteriores a 2003
Selección de estudios	***Factores de riesgo*** Véase la pregunta 1 de la guía de práctica clínica ***Síntomas y signos*** Se preseleccionaron 1.377 artículos, de los cuales se seleccionaron tres referencias para apreciar tras la revisión de títulos y resúmenes; se escogió una para la elaboración de la recomendación. Se realizó un proceso de actualización con los siguientes criterios de inclusión de la revisión fuente: pacientes con sospecha de EPOC, que las pruebas en las que se evaluara la exactitud diagnóstica fueran elementos de la anamnesis y/o exploración física, que la espirometría fuera usada como prueba de referencia y que los puntos de corte de la relación VEF1/CVF estuvieran claramente definidos. La búsqueda de actualización mostró 24.939 artículos; tras la revisión de títulos y resúmenes se preseleccionaron cuatro para apreciar, de los cuales fueron excluidos tres, dado que se consideró que no eran pertinentes para la pregunta de interés. Uno fue seleccionado para la elaboración de la recomendación. ***Espirometría*** Tras realizar la búsqueda en las bases de datos no se encontraron revisiones sistemáticas para determinar por qué la espirometría debería ser considerada el patrón de oro o mejor parámetro para realizar el diagnóstico de la EPOC; se condujo, entonces, una revisión sistemática con el fin de dar respuesta a esta pregunta, sin encontrar literatura que cumpliera los criterios de inclusión y exclusión. Se consideró someter esta pregunta a consenso de expertos y abordar temas relacionados con la espirometría, como es su realización pre- frente a posbroncodilatador, y el uso de VEF1/CVF frente a LIN. ***VEF 1 pre- frente a posbroncodilatador*** Se identificó en la guía NICE una revisión sistemática para apreciar, la cual se incluyó para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se efectuó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión; estudios observacionales que comparen los valores de VEF1 pre- y posbroncodilatador que evaluaran la sensibilidad, especificidad, porcentaje de pacientes identificados con la EPOC y coeficiente de correlación. Como criterios de exclusión: se excluyeron los ensayos clínicos no

	aleatorizados. Se preseleccionaron 539 artículos, de los cuales se seleccionaron cuatro artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; no se incluyó ningún título para la elaboración de la recomendación, dado que no eran relevantes para la pregunta de interés. ***Radio fijo VEF 1/CVF < 0,7 frente a LLN*** Se identificó en la guía NICE una revisión sistemática para apreciar, la cual no fue incluida en la elaboración de la recomendación, dado que tras conducir la búsqueda en las bases de datos se encontró una revisión sistemática de mejor calidad (alta calidad ++), la cual fue incluida para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se realizó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión; artículos que comparan la LIN con un criterio fijo para diagnosticar la EPOC basada en espirometría, población adulta mayor de 40 años, idioma inglés. Se preseleccionaron 1.091 artículos, de los cuales se escogieron doce artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; se incluyeron ocho para la elaboración de la recomendación, los otros cuatro fueron excluidos por inaceptable calidad. ***Radiografía de tórax*** Tras realizar la búsqueda en las bases de datos no se encontraron revisiones sistemáticas para dar respuesta al rol de la radiografía de tórax en el diagnóstico diferencial; se condujo una revisión sistemática de novo (véase anexo 4 protocolo) y se encontraron 124 artículos, de los cuales ninguno fue seleccionado según los criterios de inclusión o exclusión. Se consideró someter esta intervención a consenso de expertos.
Listado de estudios incluidos y excluidos	***Síntomas y signos*** Revisiones sistemáticas *Incluidos* • Broekhuizen B, Sachs A. 2009(11) *Excluidos* • Simel D. 2009. (12) Actualización *Incluidos* • Oshaug K, Halvorsen PA. (13) Excluidos • Laniado-Laborin R, Rendon A. 2011 (14) • Salameh P, Khayat G. 2012 (15) • Zarowitz W, O' Shea T. 2011 (16) • Kögler H. 2010. (17)

	Espirometría *Radio fijo VEF1/CVF < 0,7 frente a LLN* Revisiones sistemáticas *Incluidos* • Mohamed F, Zanen P. 2011 (18) *Excluidos* • Eltboli O, Brightling CE 2013 (19) • Doherty DE 2008 (20) • Hooper R, Burney P (21) • National Institute for health and care excellence (UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010(2) Actualización *Incluidos* • Mohamed H, Zanen P. 2012 (10) • Izquierdo J, Ramos P. 2013 (22) • Szanto O, Montnemery P. 2010 (23) • Wollmer P. 2013 (24) • Guder G, Brenner S. 2012 (9) • Aggarwal AN, Gupta D. 2011 (25) • Bhatt SP. 2013 (26) • García-Río F. 2011 (27) *Excluidos* • Wouter D. van Dijk 2013 (28) • Akkermans RP 2012 (29) • Steinacher R 2012 (30) • Mikulski MA. 2013 (31) • Soyseth V. 2011 (32) **VEF1 pre- frente a posbroncodilatador** *Incluidos* • National Institute for health and care excellence (UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010 (2) *Excluidos* • Joo MJ. Au DH (33) Actualización *Incluidos* • Kato 2012 (34) *Excluidos* • Tashkin D, Wang H-J (35)

	• Lin SH, Kuo P (36) • Chen CZ. 2012 (37) Radiografía de tórax Revisiones sistemáticas *Incluidos* • Ninguno Búsqueda de novo *Incluidos* • Ninguno

Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: pregunta 3

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/Encontrado
MEDLINE	1. Filtro de revisiones sistemáticas 2. "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" [Mesh] 3. "Diagnosis" [Mesh] 4. #1 AND #2 AND #3 5. "Signs and Symptoms, Respiratory" [Mesh] 6. #1 AND#2 AND #5 7. "Spirometry" [Mesh] 8. #1 AND #2 AND #7 9. "Radiography, Thoracic" [Mesh] 10. #1 AND #2 AND #9 11. "differential diagnosis" 12 #1 AND #2 AND #11	Sin restricciones Idiomas: español e inglés	01/01/2003 a 02/07/2013	1/142 0/30 2/11 0 0/124
EMBASE	1. Filtro de revisiones sistemáticas 2. 'chronic obstructive l lung disease'/exp 3. 'diagnosis'/exp 4. #1 AND #2 AND #3 5. 'spirometry'/de 6. #1 AND #2 AND #5	Límites: EMBASE y humanos	01/01/2003 a 02/07/2013	1/1.265 1/397

3.4. Resumen de hallazgos

3.4.1 Factores de riesgo

Véase la pregunta 1 de la guía de práctica clínica.

3.4.2 Síntomas y signos

Con el fin de evaluar la capacidad diagnóstica de los signos y síntomas de la EPOC en pacientes con sospecha de la enfermedad, Broekhuizen *et al* (11) llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron seis estudios (38-43), para un total de 1.861 sujetos, con edades entre 18 y 85 años, el 60% hombres, cuidados primario y secundario, y analizaron mediante análisis multivariado diez características de la historia clínica y nueve del examen físico. No fue posible realizar metaanálisis debido a que cada uno de ellos fue analizado en menos de tres estudios (11).

De la historia clínica, siete aspectos mostraron valor diagnóstico independiente para la EPOC: antecedente de tabaquismo de más de 40 paquetes/año (LR+ 11,6), síntomas provocados por alérgenos (OR: 4,5), sibilancias (OR: 4,4), historia autoinformada de EPOC (LR+ 4,4), disnea (OR: 2,7), sexo femenino (OR: 2,4) y edad mayor o igual a 45 años (LR+ 1,5).

De los ítems del examen físico, cuatro mostraron valor diagnóstico independiente: tiempo espiratorio forzado de nueve segundos (LR+ 4,6), espiración prolongada (OR: 3,7), altura laríngea máxima menor o igual a 4 cm (LR+ 3,6) y sibilancias (LR+ 2,9).

La calidad metodológica de los estudios fue adecuada según los criterios QUADAS y en todos se llevó a cabo la verificación del diagnóstico por la prueba de referencia, la espirometría. No obstante, ninguno empleó los criterios GOLD y en cinco estudios no se realizó estudio posbroncodilatador, lo que hizo compleja la diferenciación con asma. Así mismo, se incluyeron sujetos menores de 40 años y las definiciones de la EPOC variaron entre los estudios (11).

Los autores señalan que con la evidencia disponible no es posible determinar con suficiente confianza cuál o cuáles ítems de la historia clínica y el examen físico pueden emplearse para seleccionar a aquellos pacientes con sospecha de la EPOC que requieran espirometría. No obstante, la revisión sistemática muestra que la disnea, las sibilancias, la tos, la historia informada de EPOC, la edad, el tabaquismo, el tiempo espiratorio forzado, la altura laríngea y la espiración prolongada son los parámetros diagnósticos más fuertes entre los estudiados (11).

Por otra parte, Oshaug *et al* encontraron en un estudio de corte transversal que algunos signos presentes en el examen físico pueden aportar información importante al antecedente de tabaquismo y a los síntomas respiratorios para el diagnóstico de la EPOC (13). Al analizar los datos de 375 pacientes mayores de 40 años (62% mujeres, 74% con antecedente de tabaquismo actual o previo y 40% con VEF1 posbroncodilatador menor del 70%), el análisis multivariado mostró tres signos al examen físico que eran predictores independientes de la EPOC: hiperresonancia a la percusión (OR: 6,7), disminución de los ruidos respiratorios (OR: 5) y sibilancias (OR: 2,3). Cuando estos signos se adicionaron a la disnea y al antecedente de tabaquismo, mejoraron la capacidad de predicción de EPOC, con una AUC: 0,75 (IC95% 0,70-0,80), y de EPOC grave (VEF1 ≤ 50%), con una AUC: 0,88 (IC 95% 0,83-0,93) (13).

Un aspecto por tener en cuenta del trabajo es la selección de los pacientes evaluados, pues hasta el 56% de ellos habían sido diagnosticados con asma por su médico general y no fue posible establecer con certeza dicho diagnóstico (13).

3.4.3 Espirometría

3.4.3.1 VEF1 pre- frente a posbroncodilatador

La guía NICE llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (2), con el fin de determinar cómo se comparan el VEF1 pre- y el posbroncodilatador en términos de sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de la EPOC y la clasificación de la gravedad (2). Para ello, incluyeron estudios que compararan ambas mediciones con un diagnóstico clínico de la enfermedad basado en síntomas, sin incluir al VEF1 dentro de la definición de la EPOC. Se encontraron dos trabajos que cumplían estos criterios, el PLATINO (44) y el llevado a cabo por Calverley *et al* (45).

En el estudio PLATINO se observó que la prevalencia de obstrucción de la vía aérea definida por una relación VEF1/CVF < 0,70 fue menor con el VEF1 posbroncodilatador en comparación con el prebroncodilatador (17,4 frente a 26,2%) en el grupo de alto riesgo de EPOC (antecedente exposicional y síntomas). En el grupo de bajo riesgo, la prevalencia también fue menor (8,2 frente a 13,8%). Cuando se definió la obstrucción como la relación VEF1/CVF menor del percentil 5, la prevalencia de obstrucción fue menor en el grupo de alto riesgo cuando se midió VEF1 posbroncodilatador (13,8 frente a 14,5%), así como en el grupo de bajo riesgo (5,6 frente a 6,2%) (44).

Para discriminar entre alto y bajo riesgo de la EPOC, las razones de verosimilitud de la prueba prebroncodilatadora para detectar unas relaciones VEF1/CVF menores de 0,70 y del percentil 5 fueron

de 1,89 y 2,33, respectivamente, mientras que los de la prueba posbroncodilatadora fueron de 2,12 y 2,46, respectivamente. (2)

En el trabajo de Calverley *et al* se evaluó la reproducibilidad de las medidas (VEF1 pre frente a VEF1 pos), con un coeficiente de correlación intraclase entre las visitas de 0,91 y 0,93, respectivamente (45).

Teniendo en cuenta estos dos trabajos, la guía NICE recomienda el empleo del VEF1 posbroncodilatador. No se encontró evidencia comparando VEF1 pre- y pos- para clasificar la gravedad de la enfermedad o respecto a la mortalidad como desenlace (2).

En la actualización se encontró que investigadores del programa BOLD estimaron los valores del límite inferior de lo normal de 1.354 sujetos sanos mayores de 40 años, los cuales fueron derivados empleando espirometría pre- y posbroncodilatadora (34).

Los datos mostraron que las diferencias promedio entre las mediciones pre- y posbroncodilatadoras fueron pequeñas y no se encontró asociación entre la diferencia y el valor promedio. En comparación con el estándar de oro (el límite inferior de lo normal de la espirometría posbroncodilatadora), la espirometría prebroncodilatadora mostró una sensibilidad y especificidad del 78,4 y 100%, respectivamente, para la detección de VEF1 bajo; del 99,8% y 99,1%, respectivamente, para CVF baja, y del 65 y 100% para relación VEF1/CVF baja. De tal forma, señalan que el empleo de valores prebroncodilatadores de espirometría para derivar normas de función pulmonar reduce la sensibilidad en comparación con el patrón de oro posbroncodilatador (34).

3.4.3.2 Relación fija VEF 1/CVF < 0,7 frente a límite inferior de la normal (LIN)

Existe mucha discordancia entre el mejor método para definir el punto de corte para el diagnóstico de la EPOC, si es mejor usar la relación fija o el límite inferior de lo normal. En especial en personas mayores, se considera que el uso de la relación fija tiene muchos falsos positivos, y muchos falsos negativos en los sujetos jóvenes, por ello se ha propuesto el uso del límite inferior de la normal como un mejor método que disminuiría lo descrito previamente. Esto fundamenta la revisión sobre cuál de estos parámetros es más adecuado para el diagnóstico de la EPOC.

Para resolver esta pregunta se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y Cochrane, se seleccionó una revisión sistemática (18) que comparó la prevalencia de la EPOC de acuerdo con la relación fija y el LIN, la cual seleccionó 18 estudios que compararon la relación fija y LIN, pero 16 de ellos no tenían un patrón de referencia independiente (25,44,46-59) y dos usaron el seguimiento (aparición de síntomas, hospitalización y mortalidad) como patrón de oro (60,61). Se encontró que al usar la relación fija se

efectúa un mayor número de diagnósticos y estos aumentan con la edad; dichos datos están basados en un solo estudio que separó la prevalencia por grupos: 51-60 años, 61-70 años y más de 71 años; la prevalencia va de 27,5 a 45% con la relación fija y 20 a 25% usando el LIN.

En la revisión sistemática, un estudio mostró una prevalencia global usando la relación fija de 23,6 y 28,2% con el LIN, de acuerdo con otro de los estudios evaluados, lo cual es discordante con lo expuesto previamente.

El HR para hospitalización fue de 2,6 y para mortalidad de 1,3, esta medida fue significativamente mayor en aquellos sujetos con relación VEF1/CVF <0,7 pero con valores por encima del LIN (en el mismo grupo de sujetos), lo que sugiere que el uso del LIN no detecta sujetos en riesgo, que sí se obtienen al usar la relación fija. (18).

Dentro de los estudios de la actualización de la revisión sistemática mencionada previamente, se encontró el realizado por Per Wollmer *et al* (24), en una muestra de hombres mayores de 55 años divididos en dos grupos, un grupo con relación fija anormal (< 0,7) y LIN normal, y un segundo grupo con relación fija y LIN anormal; así, se determinaron los eventos cardiovasculares y la mortalidad asociada con ellos. Se documentó un riesgo de hacer daño (HR) ajustado por factores de riesgo cardiovascular y tabaquismo de 1,33 (0,94 a 1,9) y en el segundo grupo, de 1,71 (1,3 a 2,2); así mismo, el VEF1 fue menor en sujetos con relación fija y LIN anormal respecto a los que tienen relación fija anormal y LIN normal. Los sujetos con relación fija baja, pero con LIN normal, corresponden a un grupo de riesgo intermedio de alteración de la función pulmonar y de muerte.

Se usaron como patrón de oro para el diagnóstico de la EPOC los síntomas, signos, resultados de la función pulmonar, y un panel de expertos para comparar la relación fija *vs*. el LIN; se incluyeron 324 sujetos mayores de 50 años, que consultaron por tos persistente sin diagnóstico previo de la EPOC, se les realizó historia clínica, examen físico y pruebas de función pulmonar, y un panel de expertos decidió que 104 de ellos tenían la EPOC, la reproducibilidad del panel de expertos fue alta.

La sensibilidad de la relación fija fue mejor respecto al LIN (0,73 y 0,47, respectivamente, $p < 0,001$); la relación fija fue menos específica que el LIN (0,95 y 0,99, respectivamente, $p < 0,001$). Los autores recomiendan que para población sintomática en cuidado primario es mejor usar la relación fija, pues es más exacta para detectar la EPOC (10).

En un estudio (9) en el que se usó la definición por expertos de la presencia de la EPOC en una cohorte prospectiva de 405 sujetos con edad mayor a 65 años, con seguimiento por 4,5 años, estos expertos usaron información del diagnóstico, espirometría y medición de volúmenes por pletismografía. La edad

promedio de los pacientes fue de 73 años, el 45% de ellos fueron mujeres. De acuerdo con la relación fija, se tuvo una concordancia razonable entre el panel de expertos (κ = 0,64, IC 95%: 0,57-0,71), y se obtuvieron 33 falsos positivos y 36 falsos negativos en esta comparación.

Al revisar el análisis estadístico, la concordancia medida con κ fue más alta con la relación fija que con los otros métodos usados para medir el LIN, Enright (62): 0,46 (0,38-0,53), Quanjer (63): 0,53 (0,46-0,60) y Falaschetti (64): 0,57 (0,50-0,64). Durante el seguimiento, 148 pacientes experimentaron al menos un episodio de exacerbación, 67 se hospitalizaron por razones pulmonares y 60 murieron, y de aquellos clasificados por los expertos como EPOC, un mayor número de ellos presentaron estos eventos. Usar la relación fija, más el valor del VEF1 y la relación volumen residual (VR)/capacidad pulmonar total (CPT) disminuye el número de personas mal clasificadas y es importante realizar más estudios para determinar cuál es el punto de corte más adecuado de esta relación.

Como parte del estudio longitudinal de edad y cuidado (The Swedish National Study on Aging and Care, SNAC) (23), se tomó una muestra aleatoria de 2.046 sujetos de nueve grupos de edad (60, 66, 72, 78, 81, 84, 87, 90 y 93 años); de la muestra total de 2.046 solo participaron 1.092 en el estudio, y de estos, a 574 se les realizó una espirometría, constituyendo estos el grupo de estudio. El 7,7% de los hombres y el 16,1% de las mujeres eran fumadores actuales; el 49,1% de los hombres y el 21,3% de las mujeres eran exfumadores; al mismo tiempo, el 31,9% de los hombres y el 60,9% de las mujeres nunca habían fumado. Al usar la relación fija, la prevalencia de obstrucción bronquial que se obtuvo fue del 22,5%, si se tienen en cuenta los criterios británicos (65), esta prevalencia cae al 13,4%, con los criterios de Hedenström *et al.* (66) al 7,1% y con los de Berglund *et al.* (67) es del 12,2% con los criterios de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS).

Al usar las guías nacionales suizas en las que se recomienda la relación VEF1/CVF < 0,7 en sujetos menores de 65 años y VEF1/CVF < 0,65 en sujetos mayores de 65 años, la prevalencia fue del 14,1%, y con el LIN, la prevalencia es del 10,1%. Lo anterior demuestra que la relación fija puede no detectar pacientes jóvenes y sobreestimar a los más viejos; aplicar un ajuste por la edad usando el LIN puede ser una muy buena opción para disminuir los problemas citados.

El proyecto CONSISTE (Consecuencias Sistémicas de la EPOC) (22) es un estudio transversal de casos y controles, multicéntrico, realizado en consultas de atención primaria y especializada en situación de práctica clínica habitual, en el que se quería analizar la asociación de la EPOC con los factores de riesgo cardiovascular. Los casos evaluados fueron: sujetos mayores de 40 años, con historia de tabaquismo superior a diez paquetes/año, diagnóstico de la EPOC definido por la presencia de un VEF1/CVF posbroncodilatador menor del 70% y estabilidad clínica en las ocho semanas previas. Los controles cumplían las mismas características del grupo de casos, excepto que la espirometría tenía

características no obstructivas (VEF1/CVF > 70%). El 23,2% (232/970) de los pacientes "sobrediagnosticados" por el criterio de relación fija respecto al LIN presentan un perfil similar a los casos diagnosticados de la EPOC por LIN, en el número de exacerbaciones que requieren atención hospitalaria, en el tratamiento farmacológico y en los trastornos cardiovasculares asociados. Cuando la EPOC se definió por criterio LIN, se identificaron pacientes con mayor deterioro funcional que la población de relación fija. La principal conclusión de este estudio es que, en la práctica clínica habitual, los pacientes excluidos por el criterio LIN presentan importantes manifestaciones clínicas y un elevado consumo de recursos sanitarios, tanto asistenciales como farmacológicos (22).

Usando los datos de la cohorte de prevalencia de la EPOC en España (EPI-SCAN) de 3.802 sujetos entre 40 y 80 años, se decidió revisar la relación de las mediciones de la relación fija con la calidad de vida, la actividad física por cuestionarios y la caminata de seis minutos, así como las exacerbaciones y algunos biomarcadores. La relación fija sobrediagnosticó cerca de un 4,6% de los sujetos incluidos, en especial en hombres y mayores de edad. Luego de realizar el ajuste de los factores de confusión se pudo observar una peor calidad de vida respecto a los que no presentaban obstrucción. No se obtuvieron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones, en la actividad física, en la caminata de seis minutos o en los biomarcadores, así como no se presenta un número importante de factores de riesgo cardiovascular en este grupo (27).

En una revisión que se realizó de 27.307 hombres adultos en los que se usó el LIN para definir obstrucción bronquial y se comparó la concordancia con la relación fija, esta fue adecuada con un κ estimado de 0,869. En 16.999 sujetos (62%) no tenían evidencia de obstrucción por cualquiera de los dos métodos y se obtuvo una discordancia en el 6%, de predominio en los de mayor edad. La sensibilidad fue de 0,963, la especificidad fue de 0,929, la VPP de 0,871 y el VPN de 0,981, la medición de la obstrucción por LIN se realizó por medio de una ecuación de referencia (25).

En los datos del COPDGene se incluyeron sujetos con obstrucción o sin ella, con o sin antecedente de tabaquismo, entre los 45 y 80 años de edad, a los que se les realizó una evaluación de concordancia entre los diferentes puntos de cohorte para medir obstrucción y atrapamiento aéreo mediante la TAC; 7.743 sujetos fueron incluidos y se logró un muy buen acuerdo entre los dos puntos de cohorte de la espirometría (κ = 0,85; IC 95%: 0,83-0,86, p < 0,001). Los sujetos clasificados por la relación fija respecto a aquellos clasificados por LIN tienen un mayor grado de enfisema (4,1 frente a 1,2%, p < 0,001) y atrapamiento aéreo (19,8 frente a 7,5%, p < 0,001).También, los controles que son fumadores sin obstrucción al flujo aéreo (4,1 frente a 1,9%, y 19,8 frente a 10,9%, respectivamente, p < 0,001). Durante el seguimiento, el grupo de la relación fija tenía más exacerbaciones que los controles fumadores (26).

3.5 Resumen de la evidencia

3.1. Tabla de resumen de la evidencia de revisiones sistemáticas

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Broekhuizen 2009	Antecedente de tabaquismo de más de 40 paquetes/año	6	Diagnóstico de EPOC	LR + 11,7 IC 95% 2,7- 50,0
Broekhuizen 2009	Síntomas provocados por alérgenos	6	Diagnóstico de EPOC	OR 4,5
Broekhuizen 2009	Sibilancias	6	Diagnóstico de EPOC	OR 4,4
Broekhuizen 2009	Historia autoinformada de EPOC	6	Diagnóstico de EPOC	LR+ 4,4
Broekhuizen 2009	Disnea	6	Diagnóstico de EPOC	OR 2,7
Broekhuizen 2009	Sexo femenino	6	Diagnóstico de EPOC	OR 2,4
Broekhuizen 2009	Edad ≥ 45 años	6	Diagnóstico de EPOC	LR+ 1,5 IC 95% (1.1 - 2.2)
Broekhuizen 2009	Tiempo espiratorio forzado de 9 segundos	6	Diagnóstico de EPOC	LR+ 4,6
Broekhuizen 2009	Espiración prolongada	6	Diagnóstico de EPOC	OR 3,7
Broekhuizen 2009	Altura laríngea máxima ≤ 4 cm	6	Diagnóstico de EPOC	LR+ 3,6
Broekhuizen 2009	Sibilancias	6	Diagnóstico de EPOC	LR+ 2,9
NICE 2010	Espirometría VEF1/CVF < 0,70	2	Diagnóstico de EPOC en grupo de alto riesgo (Factores de riesgo y síntomas)	PreBD 26,2% PostBD 17,4%
NICE 2010	Espirometría VEF1/CVF < 0,70	2	Diagnóstico de EPOC en grupo de bajo riesgo	PreBD 13,8% PostBD 8,2%

NICE 2010	LIN	2	Diagnóstico de EPOC en grupo de alto riesgo (Factores de riesgo y síntomas)	PreBD 14,4% PostBD 13,8%
NICE 2010	LIN	2	Diagnóstico de EPOC en grupo de bajo riesgo	PreBD 6,2% PostBD 5,6%
NICE 2010	Espirometría PreBD	2	Coeficiente de correlación intraclase	0,91
NICE 2010	Espirometría PosBD	2	Coeficiente de correlación intraclase	0,93

3.2. Tabla de resumen de la evidencia actualizaciones

Referencia/Tipo de estudio	**Comparación**	**Número de estudios**	**Desenlaces**	**Tamaño del efecto**
				(IC 95%)
Oshaug 2013	Hiperresonancia a la percusión	1	Diagnóstico de EPOC	OR 6,7
Oshaug 2013	Disminución de los ruidos respiratorios	1	Diagnóstico de EPOC	OR 5
Oshaug 2013	Sibilancias	1	Diagnóstico de EPOC	OR 2,3
Kato 2012	Espirometría PreBD frente a PosBD	1	Diagnóstico de EPOC por disminución de VEF1	Sensibilidad 78,4% Especificidad 100%
Wollmer 2013	VEF1/CVF < 0,7 y LIN normal	1	HR para mortalidad. Ajustado por factores de riesgo cardiovascular y tabaquismo	1,33 (0,94; 1,9)
Wollmer 2013	VEF1/CVF <0.7 y LIN anormal	1	HR para mortalidad. Ajustado por factores de riesgo cardiovascular y tabaquismo	1.71 (1.3; 2.2)

Mohamed 2012	VEF1/CVF < 0,70 frente a patrón de oro: historia clínica, examen físico, pruebas de función pulmonar y panel de expertos	1	Diagnóstico de EPOC	Sensibilidad 0,73 Especificidad 0,95
Mohamed 2012	LIN frente a patrón de oro: historia clínica, examen físico, pruebas de función pulmonar y panel de expertos	1	Diagnóstico de EPOC	Sensibilidad 0,47 Especificidad 0,99
Guder 2013	VEF1/CVF < 0,70	1	Reproducibilidad del diagnóstico de EPOC	κ 0,64 IC 95% 0,57; 0,71
Guder 2013	LIN por criterios de Enright	1	Reproducibilidad del diagnóstico de EPOC	κ 0,46 IC 95% 0,38; 0,53
Guder 2013	LIN por criterios de Quanjer	1	Reproducibilidad del diagnóstico de EPOC	κ 0,53 IC 95% 0,46; 0,60
Guder 2013	LIN por criterios de Falaschetti	1	Reproducibilidad del diagnóstico de EPOC	κ 0,57 IC 95% 0,50; 0,64
Szanto 2010	VEF1/CVF < 0,70 con criterios británicos de referencia	1	Prevalencia de la EPOC	22,5%
Szanto 2010	VEF1/CVF < 0,70 con criterios de Hederström de referencia	1	Prevalencia de la EPOC	13,4%
Szanto 2010	VEF1/CVF < 0,70 con criterios de Berglun de referencia	1	Prevalencia de la EPOC	7,1%
Szanto 2010	Guías nacionales suizas: VEF1/CVF < 0,7 en menores de 65 años y VEF1/CVF < 0,65 en mayores de 65 años	1	Prevalencia de la EPOC	14,1%
Szanto 2010	LIN	1	Prevalencia de la EPOC	10,1%
Aggarwal 2011	LIN frente a patrón de oro VEF1/CVF < 0,70	1	Diagnóstico de EPOC	Sensibilidad 0,963 Especificidad 0,929 VPP 0,871 VPN 0,981 κ 0,869

Abreviaturas: PreBD: prebroncodilatador; posBD: posbroncodilatador; LIN: límite inferior de lo normal; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

3.6 Calidad del conjunto de la evidencia

La evaluación inicial de la calidad de los estudios individuales se efectuó por medio de la estrategia SIGN; posteriormente, los estudios seleccionados para la generación de la recomendación se evaluaron por medio del GRADE para pruebas diagnósticas.

La revisión de síntomas y signos dada la heterogeneidad de los artículos y que ninguna de las características se encontraba en más de tres de los estudios no fue metaanalizada, los datos fueron obtenidos en la mayoría de los casos por regresiones logísticas, sin contar con datos de sensibilidad ni especificidad; el artículo de la actualización fue sometido a la evaluación GRADE.

Tabla 3.3. Calidad de la evidencia para la recomendación 3

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
Hiperresonancia torácica	Diagnóstico de EPOC	⊕⊕⊕O Moderada
Disminución de ruidos respiratorios	Diagnóstico de EPOC	⊕⊕⊕O Moderada
Sibilancias	Diagnóstico de EPOC	⊕⊕⊕O Moderada
Espirometría prebroncodilatadora frente a posbroncodilatadora	Diagnóstico de EPOC	⊕⊕⊕⊕ Alta
Espirometría posbroncodilatadora medida con VEF1/CVF < 0,70 frente a LIN	Diagnóstico de EPOC	⊕⊕⊕⊕ Alta

3.7 Formulación de las recomendaciones

3.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones/Discusión

Para la elaboración de estas recomendaciones se tuvo en cuenta información proveniente de revisiones sistemáticas elaboradas con estudios observacionales. A continuación se describirán los aspectos más relevantes que influyeron en el desarrollo de la recomendación.

3.7.1.1 Síntomas y signos

La evidencia disponible sobre los síntomas y signos compatibles con el diagnóstico de EPOC mostró que no es posible determinar con suficiente confianza cuál o cuáles características de la historia clínica y el examen físico pueden emplearse para seleccionar a aquellos pacientes con sospecha de EPOC que requieran espirometría; la evidencia mostró marcada heterogeneidad, lo cual no permitió realizar metaanálisis. Se sugiere, sin embargo, que los parámetros diagnósticos más relacionados son la disnea, las sibilancias, la tos, la historia informada de EPOC, la edad, el tabaquismo, el tiempo espiratorio forzado, la altura laríngea y la espiración prolongada.

3.7.1.2 Espirometría

No se encontró evidencia disponible respecto a la espirometría como patrón de oro para el diagnóstico de la EPOC o comparaciones con otros métodos diagnósticos, por lo que se sometió a consenso de expertos, apoyados en la información disponible en las guías seleccionadas por evaluación AGREE II; NICE y GesEPOC. Dicho consenso fue formal, realizado por medio de votación durante la reunión de generación de recomendaciones.

3.7.1.2.1 Características operativas de la espirometría

3.7.1.2.1.1 VEF1 pre- frente a posbroncodilatador

La evidencia disponible a partir de la RSL efectuada por la guía NICE que incluyó dos estudios mostró beneficio hacia el empleo del VEF1 posbroncodilatador; el estudio BOLD seleccionado en la actualización encontró que la medición prebroncodilatadora tenía una sensibilidad y especificidad inferiores respecto a la medición posbroncodilatadora; no se encontró evidencia comparando VEF1 pre- y pos- para clasificar la gravedad de la enfermedad o respecto a la mortalidad como desenlace. La calidad de la evidencia fue alta.

3.7.1.2.1.2 Relación fija VEF 1/CVF < 0,7 frente a límite inferior de la normal (LIN)

La evidencia encontrada muestra hallazgos contradictorios, los estudios de la revisión sistemática fuente no fueron metaanalizados por la heterogeneidad de los resultados; uno de los estudios de la actualización mostró que la prevalencia encontrada de la EPOC cuando se evalúa con la relación fija era mejor, dado que tenía una mayor sensibilidad y especificidad que el límite inferior de lo normal, teniendo como patrón de oro la historia clínica, el examen físico, las pruebas de función pulmonar y el panel de expertos (10). Otro de los estudios encontró evidencia en la cual los pacientes excluidos por el criterio LIN presentan importantes manifestaciones clínicas y un elevado consumo de recursos sanitarios, tanto asistenciales como farmacológicos (22).

El uso del LIN es considerado poco práctico, debido a la falta de ecuaciones predictivas y valores de referencia poblaciones en particular. Los anteriores datos fueron los elementos fundamentales para la elaboración de la recomendación.

3.7.2 Consideración de beneficios y riesgos

La evaluación temprana y oportuna de los pacientes para realizar el diagnóstico de la EPOC teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la enfermedad, síntomas y/o signos y la confirmación espirométrica —esta última con las condiciones de calidad y características operativas adecuadas— beneficia al paciente sin incurrir en riesgos para su condición de salud.

3.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los pacientes exponen la importancia del diagnóstico oportuno y están de acuerdo en que este contenga todos los elementos necesarios para que sea confiable y permita el inicio de un manejo multidisciplinario. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

3.9 Recomendaciones

R13. Historia clínica, signos y síntomas

De la historia clínica, ciertos síntomas y hallazgos al examen físico permiten apoyar el diagnóstico de la EPOC, como disnea, sibilancias, tos, historia informada de EPOC, edad, tabaquismo, tiempo espiratorio forzado, altura laríngea y espiración prolongada; sin embargo, ninguno de ellos es patognomónico de la enfermedad. Se sugiere apoyar el diagnóstico clínico con estudios paraclínicos.

Recomendación débil a favor de la intervención

⊕⊕⊕O Moderada.

R14. Espirometría

Se recomienda realizar espirometría pre- y posbroncodilatadora para la confirmación del diagnóstico de EPOC.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Consenso de expertos

Valores y preferencias de los pacientes

↑↑ ⊕⊖⊖⊖ Muy baja

R15. VEF1 pre- frente a posbroncodilatador

Se recomienda el empleo del VEF1 posbroncodilatador para el diagnóstico de la EPOC. No se encontró evidencia comparando VEF1 pre- y pos- para clasificar la gravedad de la enfermedad o respecto a mortalidad como desenlace.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕ Alta

R16. Relación VEF1/CVF frente a límite inferior de la normalidad (LIN)

Se recomienda el uso de la relación fija VEF1/CVF < 0,70 sobre el límite inferior de lo normal (LIN) para el diagnóstico de la EPOC, considerando que los sujetos excluidos por el criterio del LIN presentan importantes manifestaciones clínicas y un elevado consumo de recursos sanitarios, tanto asistenciales como farmacológicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕ Alta

Puntos de buena práctica clínica

- Para el diagnóstico diferencial de los pacientes con patología respiratoria crónica se sugiere realizar radiografía de tórax, oximetría de pulso y, si está disponible, gases arteriales.

3.10. Requisitos estructurales

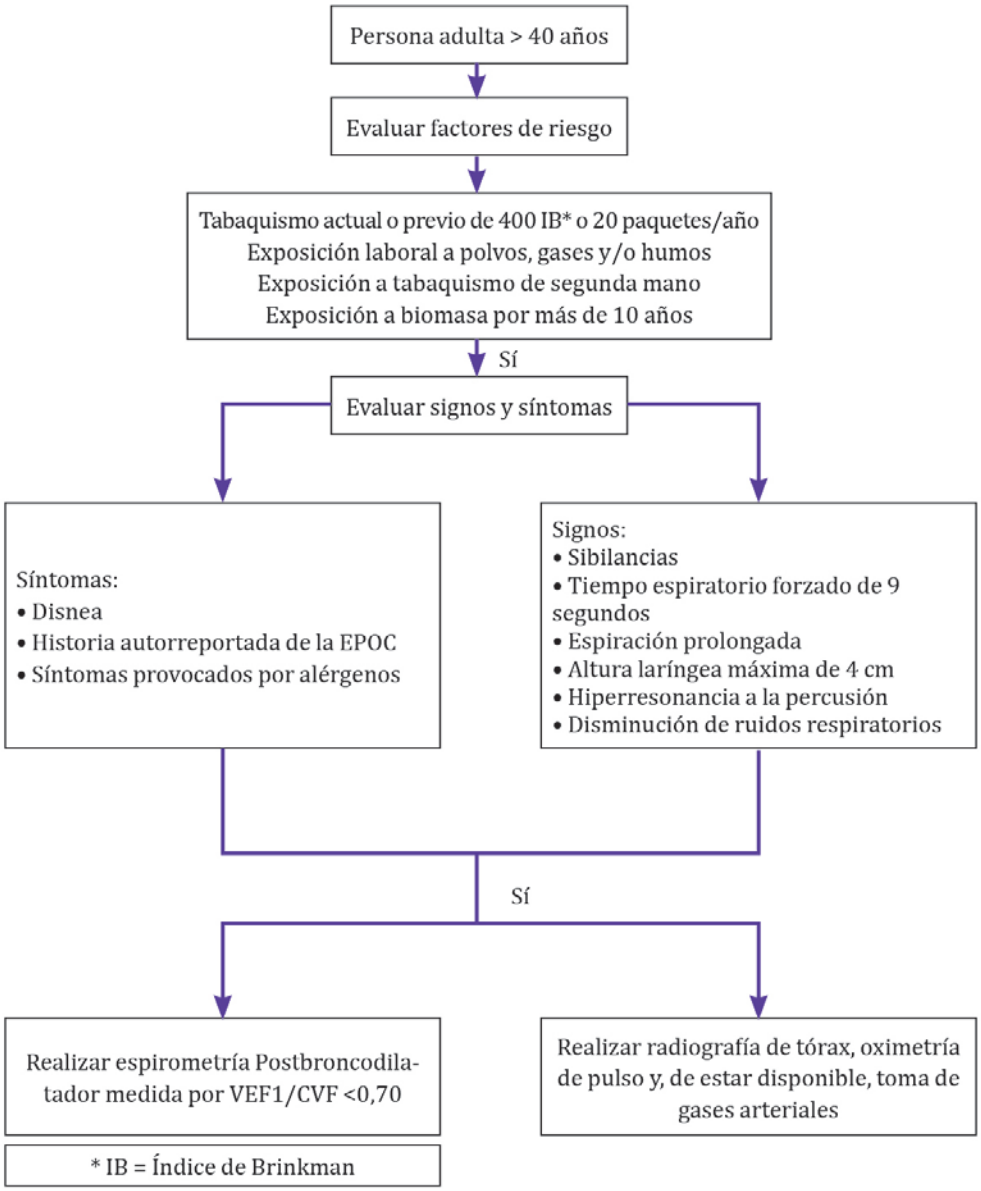
- Espirometría
- Gases arteriales

- Radiografía de tórax
- Oximetría de pulso

3.11 Recomendaciones de investigación

Se requieren estudios para determinar los valores de referencia para la población colombiana respecto a los límites inferiores de la normalidad para el diagnóstico de la EPOC por espirometría.

Algoritmo


Persona adulta > 40 años
Evaluar factores de riesgo
Tabaquismo actual o previo de 400 IB* o 20 paquetes/año
Exposición laboral a polvos, gases y/o humos
Exposición a tabaquismo de segunda mano
Exposición a biomasa por más de 10 años
Sí
Evaluar signos y síntomas
Síntomas:
• Disnea
• Historia autorreportada de la EPOC
• Síntomas provocados por alérgenos
Signos:
• Sibilancias
• Tiempo espiratorio forzado de 9 segundos
• Espiración prolongada
• Altura laríngea máxima de 4 cm
• Hiperresonancia a la percusión
• Disminución de ruidos respiratorios
Sí
Realizar espirometría Postbroncodilatador medida por VEF1/CVF <0,70
Realizar radiografía de tórax, oximetría de pulso y, de estar disponible, toma de gases arteriales
* IB = Índice de Brinkman

Referencias

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
2. National Clinical Guideline Centre (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2010.
3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med. 2011;155:179-91.
4. Asociación Latinoamericana del Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [internet]. 2011. [citado 2013 nov. 20]. Disponible en: www.alatorax.org
5. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. PLoS ONE [internet]. 2012 [citado 2013 nov. 20]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356313/
6. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11:122.
7. Tashkin DP. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A distinct phenotype? N Engl J Med. 2010;363:1183-4.
8. Bestall J, Paul E, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54:581-6.
9. Guder G, Brenner S, Angermann C, et al. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. Respir Res [internet]. 2012. [citado 2013 nov. 20]. Disponible en: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=22309369
10. Mohamed Hoesein FAA, Zanen P, Sachs APE, et al. Spirometric thresholds for diagnosing COPD: 0.70 or LLN, pre- or post-dilator values? COPD. 2012;9:338-43.
11. Broekhuizen BDL, Sachs APE, Oostvogels R, et al. The diagnostic value of history and physical examination for COPD in suspected or known cases: a systematic review. Fam Pract. 2009;26:260-8.
12. Simel DL, Rennie D, Keitz SA. The rational clinical examination: evidence-based clinical diagnosis. New York: McGraw-Hill; 2009.

13. Oshaug K, Halvorsen PA, Melbye H. Should chest examination be reinstated in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:369-77.
14. Laniado-Laborin R, Rendón A, Bauerle O. Chronic obstructive pulmonary disease case finding in Mexico in an at-risk population. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011;15:818-23.
15. Salameh P, Khayat G, Waked M. Could symptoms and risk factors diagnose COPD? Development of a Diagnosis Score for COPD. Clin Epidemiol. 2012;4:247-55.
16. Zarowitz BJ, O'Shea T, Lefkovitz A, et al. Development and validation of a screening tool for chronic obstructive pulmonary disease in nursing home residents. J Am Med Dir Assoc. 2011;12:668-74.
17. Kögler H, Metzdorf N, Glaab T, et al. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. Respir Med. 2010;104:1012-9.
18. Mohamed Hoesein FAA, Zanen P, Lammers J-WJ. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. Respir Med. 2011;105:907-15.
19. Eltboli O, Brightling CE. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. Expert Rev Respir Med. 2013;7:33-42.
20. Doherty DE. A review of the role of FEV1 in the COPD paradigm. COPD. 2008;5:310-8.
21. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. 2012;39:1343-53.
22. Izquierdo Alonso JL, De Lucas Ramos P, Rodríguez Glez-Moro JM. El uso del límite inferior de la normalidad como criterio de EPOC excluye pacientes con elevada morbilidad y alto consumo de recursos sanitarios. Arch Bronconeumol. 2012;48:223-8.
23. Szanto O, Montnemery P, Elmstahl S. Prevalence of airway obstruction in the elderly: results from a cross-sectional spirometric study of nine age cohorts between the ages of 60 and 93 years. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2010;19:231-6.
24. Wollmer P, Engström G. Fixed ratio or lower limit of normal as cut-off value for FEV1/VC: An outcome study. Respir Med. 2013;107:1460-2.
25. Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R, et al. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. Respir Care. 2011;56:1778-84.
26. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. Thorax. 2013; doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202810
27. García-Río F, Soriano JB, Miravitlles M, et al. Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio: correlation with a poor health-related quality of life. Chest. 2011;139:1072-80.
28. Van Dijk WD, Gupta N, Tan WC, et al. Clinical relevance of diagnosing COPD by fixed ratio or lower limit of normal: A systematic review. COPD. 17 de julio de 2013; doi:10.3109/ 15412555.2013.781996

29. Akkermans RP, Berrevoets MA, Smeele IJ, et al. Lung function decline in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in respiratory symptomatic subjects. BMC Pulm Med. 2012;12:12.
30. Steinacher R, Parissis JT, Strohmer B, et al. Comparison between ATS/ERS age- and gender-adjusted criteria and GOLD criteria for the detection of irreversible airway obstruction in chronic heart failure. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. 2012;101:637-45.
31. Mikulski MA, Gerke AK, Lourens S, et al. Agreement between fixed-ratio and lower limit of normal spirometry interpretation protocols decreases with age: is there a need for a new GOLD standard? J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med. 2013;55:802-8.
32. Søyseth V, Johnsen HL, Bugge MD, et al. Prevalence of airflow limitation among employees in Norwegian smelters: a longitudinal study. Occup Environ Med. 2011;68:24-9.
33. Joo MJ, Au DH, Lee TA. Use of spirometry in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and efforts to improve quality of care. Transl Res. 2009;154:103-10.
34. Kato B, Gulsvik A, Vollmer W, et al. Can spirometric norms be set using pre- or post- bronchodilator test results in older people? Respir Res. 2012;13:102.
35. Tashkin DP, Wang H-J, Halpin D, et al. Comparison of the variability of the annual rates of change in FEV_1 determined from serial measurements of the pre- versus post-bronchodilator FEV_1 over 5 years in mild to moderate COPD: results of the lung health study. Respir Res. 2012;13:70.
36. Lin S-H, Kuo P-H, Kuo S-H, et al. Severity staging of chronic obstructive pulmonary disease: differences in pre- and post-bronchodilator spirometry. Yonsei Med J. 2009;50:672-6.
37. Chen C-Z, Ou C-Y, Wang W-L, et al. Using post-bronchodilator FEV_1 is better than pre-bronchodilator FEV_1 in evaluation of COPD severity. COPD. 2012;9:276-80.
38. Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, et al. Clinical assessment of the reliability of the examination-chronic obstructive airways disease. Accuracy of history, wheezing, and forced expiratory time in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. J Gen Intern Med. 2002;17:684-8.
39. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. BMJ. 1998;316:1286-90.
40. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, et al. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. Chest. 2004;125:1394-9.
41. García-Pachón E. Paradoxical movement of the lateral rib margin (Hoover sign) for detecting obstructive airway disease. Chest. 2002;122:651-5.
42. Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, et al. The accuracy of patient history, wheezing, and laryngeal measurements in diagnosing obstructive airway disease. CARE-COAD1 Group. Clinical Assessment of the Reliability of the Examination-Chronic Obstructive Airways Disease. JAMA J Am Med Assoc. 2000;283:1853-7.
43. Schapira RM, Schapira MM, Funahashi A, et al. The value of the forced expiratory time in the physical diagnosis of obstructive airways disease. JAMA J Am Med Assoc. 1993;270:731-6.

44. Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Máquez M, López MV, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. COPD. junio de 2007;4(2):113-20.
45. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003;58:659-64.
46. Dejsomritrutai W, Wongsurakiat P, Chierakul N, et al. Comparison between specified percentage and fifth percentile criteria for spirometry interpretation in Thai patients. Respirol Carlton Vic. 2002;7:123-7.
47. Margolis ML, Montoya FJ, Palma WR Jr. Pulmonary function tests: comparison of 95th percentile-based and conventional criteria of normality. South Med J. 1997;90:1187-91.
48. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest. 2006;130:200-6.
49. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. Eur Respir J. 2008;32:945-52.
50. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J. 2003;22:268-73.
51. Hansen E, Walters J, Baker R. Explaining chronic obstructive pulmonary disease (COPD): perceptions of the role played by smoking. Sociol Health Illn. 2007;29:730-49.
52. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, et al. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2006;3:95-100.
53. Hwang YI, Kim CH, Kang H-R, et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. J Korean Med Sci. 2009;24:621-6.
54. Ko FWS, Woo J, Tam W, et al. Prevalence and risk factors of airflow obstruction in an elderly Chinese population. Eur Respir J. 2008;32:1472-8.
55. Lau AC-W, Ip MS-M, Lai CK-W, et al. Variability of the prevalence of undiagnosed airflow obstruction in smokers using different diagnostic criteria. Chest. 2008;133:42-8.
56. Roche N, Zureik M, Soussan D, et al. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. Eur Respir J. 2008;32:953-61.
57. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. Eur Respir J. 2007;30:232-9.
58. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax. 2008;63:1046-51.
59. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. Eur Respir J. 2009;34:588-97.
60. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax. 2007;62:237-41.

61. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. Respir Med. 2010;104:1189-96.
62. Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, et al. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. Chest. 1995;108:663-9.
63. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5-40.
64. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, et al. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. Eur Respir J. 2004;23:456-63.
65. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax. 2004;59(Suppl 1):1-232.
66. Hedenström H, Malmberg P, Agarwal K. Reference values for lung function tests in females. Regression equations with smoking variables. Bull Eur Physiopathol Respir. 1985;21:551-7.
67. Berglund E, Birath G, Bjure J, et al. Spirometric studies in normal subjects. I. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. Acta Med Scand. 1963;173:185-92.

4. Herramientas de medición de gravedad de la EPOC estable

4.1 Formulación del problema

4.1.1 Pregunta clínica

Entre las diferentes herramientas de medición de la gravedad de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles serían las de mejor desempeño?

4.2 Fundamentación

Tradicionalmente se ha estratificado la gravedad de la EPOC de acuerdo con el grado de obstrucción al flujo aéreo medido con el VEF1 en porcentaje del valor esperado. Aunque este parámetro se correlaciona de manera aceptable con la mortalidad, su relación es débil con algunos indicadores clínicos, como disnea, capacidad de ejercicio, necesidad de oxigenoterapia y calidad de vida (1).

De allí que la definición de gravedad de la EPOC usando un solo parámetro resulte insuficiente y se prefiera definirla usando otras variables, además del VEF1, que evalúen otros componentes de la enfermedad. Entre estos, la disnea y la frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones asociadas en el año anterior tienen un importante impacto sobre el curso clínico y pronóstico de la EPOC, y pueden medirse fácilmente. Otras variables, como la hipoxemia, hipertensión pulmonar y/o *cor pulmonale* e hipercapnia, también son marcadores de gravedad de la enfermedad, pero no siempre pueden ser medidos en la práctica clínica regular en todos los niveles asistenciales (2-4).

Esta forma de evaluar la gravedad le permite al clínico tomar decisiones más ajustadas a la verdadera situación de cada paciente y determinar el tipo de tratamiento. Algunos índices, como el BODE o sus diversas modificaciones, BODEx, eBODE o mBODE, emplean pruebas sencillas para cuantificar cada componente, permiten establecer, por su carácter multidimensional, una graduación más cercana a la realidad del paciente de la gravedad de la EPOC y su pronóstico, indudablemente superior a la simple medición del VEF1. Así mismo, hay otros índices, como el ADO y el HADO (5), que utilizan diferentes variables para definir la gravedad de la EPOC.

4.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas o con experiencia en clínica en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	Herramientas de medición de la gravedad de la EPOC estable: Grado de obstrucción (medido por VEF1), historia de exacerbaciones y hospitalizaciones, índices multidimensionales.
Usuarios	Médicos generales, terapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas, como internistas, neumólogos, familiares, cuidadores, entre otros.
Escenario	Primero y segundo niveles de complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Población en Colombia mayor de 18 años con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Alternativas identificadas	Grado de obstrucción (medido por VEF1). Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones. Índices multidimensionales. Comparación VEF1 con índices multidimensionales.
Desenlaces	***Críticos*** Exacerbaciones Mortalidad Calidad de vida Síntomas Capacidad de ejercicio ***Importantes*** Obstrucción bronquial
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivo de la guía (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con la intervención: comparación de VEF1 con índices multidimensionales. En la guía NICE se desarrolló una revisión sistemática para la comparación VEF1 frente a BODE, la cual emplearemos para el desarrollo de la recomendación. Respecto a las otras intervenciones, no se encontró información en las guías evaluadas.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas para los temas grado de obstrucción (medido por VEF1), historia de exacerbaciones y hospitalizaciones, índices multidimensionales; estás búsquedas se realizaron en Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. A las revisiones identificadas se les realizó análisis crítico de la calidad por medio de la herramienta SIGN, seleccionando aquellas de alta y aceptable calidad. Posteriormente, se realizó proceso de actualización de la búsqueda de evidencia realizada por la revisión fuente y se identificaron las publicaciones relevantes hasta mayo de 2013.

Criterios de inclusión y de exclusión	***Inclusión*** Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC. Exposición: 1. Grado de obstrucción (espirometría). 2. Índices multidimensionales. 3. Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones. Desenlaces críticos: Exacerbación, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio, mortalidad. Importantes: Obstrucción bronquial. Idioma: sin límite. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis. **Exclusión**: publicaciones anteriores a 2003.
Selección de estudios	***Grado de obstrucción (espirometría)*** Se preseleccionaron 115 artículos, de los cuales se seleccionó solo una referencia para apreciar; este artículo fue incluido para la elaboración de la recomendación. Se realizó el proceso de actualización con los siguientes criterios de inclusión: estudios publicados después de 1990, seguimiento por al menos tres meses, usando un evento o definición basada en síntomas para la exacerbación, que contaran con grupo control. Se excluyeron estudios retrospectivos. La búsqueda de actualización mostró 1.468 artículos; tras la revisión de títulos y resúmenes, se preseleccionaron cuatro para apreciar, de los cuales fueron excluidos tres, pues se consideró que no eran pertinentes para la pregunta de interés; uno fue seleccionado para la elaboración de la recomendación. ***Historia de exacerbaciones*** Se preseleccionaron 153 artículos, los cuales se excluyeron en su totalidad para apreciar y para la elaboración de la recomendación. De tal forma, se consideró practicar una revisión sistemática de novo. Tras la elaboración del protocolo se realizó una búsqueda en tres bases de datos MEDLINE-OVID, EMBASE y LILACS, para ver el protocolo con los términos de inclusión y exclusión, favor ver el anexo 4. Se revisaron todos los resultados por dos evaluadores independientes, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión; posteriormente, se revisó la concordancia y se resolvieron los desacuerdos entre los evaluadores. De los 2.047 resultados encontrados, se preseleccionaron 18 artículos, de los cuales, posterior a la revisión por los dos evaluadores, se seleccionaron 11 artículos para la revisión y se excluyeron 7 artículos. De estos, 2 no evaluaban exacerbaciones como exposición, 1 presentaba errores en la calidad metodológica, 1 evaluaba solamente el cambio anual del VEF1 en muestra muy pequeña de pacientes, 2 evaluaban únicamente mortalidad intrahospitalaria y 1 era una presentación tipo *poster* en un congreso, no un artículo publicado.

	Comparación VEF1 con índices multidimensionales Se identificó en la guía NICE una revisión sistemática para apreciar, la cual se incluyó para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se realizó el proceso de actualización, empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión; estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorios que comparen VEF1 con índices multidimensionales en pacientes con la EPOC; que evalúen como desenlaces exacerbaciones, mortalidad y hospitalizaciones. Se preseleccionaron cuatro artículos, de los cuales se seleccionaron tres artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente. De los artículos no se incluyó ninguno para la elaboración de la recomendación; dos no eran relevantes para la pregunta de interés, y uno estaba incluido en la revisión sistemática fuente. ***Índices multidimensionales*** Se preseleccionaron dos artículos, de los cuales se seleccionaron dos referencias para apreciar, uno fue excluido, dado que no se consideró pertinente para la pregunta de interés, y un artículo fue incluido para la elaboración de la recomendación. Se realizó proceso de actualización con los siguientes criterios de inclusión: estudios primarios de índices pronósticos, que fueran desarrollados específicamente para la EPOC estable, predijeran futuros desenlaces de la EPOC y tuvieran más de un componente. La búsqueda de actualización mostró 4.478 artículos; tras la revisión de títulos y resúmenes se preseleccionaron ocho para apreciar, de los cuales ocho fueron seleccionados para la elaboración de la recomendación.
Listado de estudios incluidos y excluidos	***Grado de obstrucción (espirometría)*** ***Revisión sistemática*** Incluidos: Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT. 2010 (6) Excluidos: Ninguno. ***Actualización*** Incluidos: Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N. 2010 (7) Excluidos: Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM. 2011 (8) Matthys H, Pliskevich DA, Bondarchuk OM. 2013 (9) Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR. 2012 (10) Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W. 2013 (11) ***Historia de exacerbaciones*** *Revisión sistemática y metaánalisis de novo* Incluidos: Soler-Cataluña JJ. 2005 (3) Soler-Cataluña JJ. 2009 (12)

	Onadeko B.O, Khadadah M. 2005(13) Slenter R.H.J, Sprooten RTM. 2013 (14) Yildiz O, Onen Z. 2006 (15) Suissa S. 2012 (16) Esteban C, Quintana J. 2009 (17) Anzueto A, Leimer I. 2009 (18) Miravitlles M, Ferrer M. 2004 (19) García-Aymerich. 2003 (20) Hurst 2010 (7) Excluidos: Maselli D. 2011 Lusuardi M, Lucioni C. 2008 (21) Faganello MM, Tanni SE. 2010 (22) Bustamante-Fermosel A. 2007 (23) Donaldson GC. 2002 (24) Garcia-Aymerich *et al.* 2001 (4) Aburto M, Esteban C. 2011 (25) ***Comparación VEF1 con índices multidimensionales*** *Revisión sistemática* Incluidos: NICE UK. 2010 (26) Excluidos: Ninguno. *Actualización* Incluidos: Ninguno. Excluidos: Kunihiko Anami, Jun Horie, Syuichi Shiranita. 2011 (27) McDonald C. 2010 (28) Marín J, Carrizo S, Casanova C, Martínez-Camblor P. 2009 (29) ***Índices multidimensionales*** *Revisión sistemática* Incluidos: Dijk WD van, Bemt L van den. 2011 (30) Excluidos: Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N. 2011 (31) *Actualización* Incluidos: Ko F, Tam W, Tung A, Ngai J, Ng S, Lai K. 2011 (32) Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M. 2010 (33) Sundh J, Janson C, Lisspers K, Montgomery S. 2012 (34) Williams JEA, Green RH, Warrington V. 2012 (35) Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P. 2012 (36) Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A. 2011 (37) Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B. 2012 (38)

	Motegi T, Jones RC. 2013 (39) Excluidos: Ninguno.

Estrategia de búsqueda con resultados de tamización y preselección: Pregunta 4

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Seleccionado/ encontrado
MEDLINE	Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y la EPOC (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: "Severity of Illness Index" [Mesh] "Spirometry" [Mesh] severity [Text Word] 2 OR 4 1 AND 3 AND 5 exacerbation* [Text Word] hospitalizatio*[Text Word] 6OR 7 1 AND 5 AND 9 ((BODE[Text Word]) OR BODEx[Text Word]) OR BODE* 1 AND 3 AND 11	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/2003 31/05/2013	373255 96 155114 54 1355 1
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema:		01/01/2008 31/05/2013	

	'chronic obstructive lung disease'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'spirometry'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'disease severity'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 1 AND 2 AND 3 AND 4 'disease exacerbation'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'hospitalization'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 6OR 7 1 AND 3 AND 4 AND 8 bode AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py bodex AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py bode* AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 10 OR 11 OR 12 1 AND 3 AND 4 AND 13			19 99 4595 1
BVS LILACS	((epoc) OR (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)) AND (revisión sistemática)			0/14

4.4 Resumen de hallazgos

4.4.1 Grado de obstrucción (espirometría)

Hoogendoorn *et al*.(6) realizaron una revisión sistemática de la literatura para estimar la asociación entre la gravedad de la EPOC definida por el estadio GOLD y la frecuencia anual y gravedad de las exacerbaciones.

Según GOLD (2010), los estadios de la EPOC se calificaron por el porcentaje del valor predicho del VEF1 posbroncodilatador como leve (≥ 80%), moderado (≥ 50% y < 80%), grave (≥ 30% y < 50%) y muy grave (< 30%). La frecuencia anual de exacerbaciones se estimó de acuerdo con tres definiciones: 1. Uso de recursos de salud (consultas, hospitalizaciones, uso de antibióticos o uso de esteroides) —frecuencia basada en eventos—; 2. Aumento de síntomas —frecuencia basada en síntomas—, y 3. Exacerbaciones graves —frecuencia de hospitalizaciones por exacerbación—.
De 86 estudios elegibles, se incluyeron finalmente 37 estudios relevantes (9 cohortes y 28 estudios aleatorizados y controlados). Las frecuencias anuales de exacerbación basada en eventos fueron estimadas en 0,82 (IC95%: 0,46-1,49) en la EPOC leve, 1,17 (IC95%: 0,93-1,50) en la EPOC moderada, 1,61 (IC 95%: 1,51-1,74) en la EPOC grave y 2,10 (IC95%: 1,51-2,94) en la EPOC muy grave. La frecuencia definida por síntomas fue mayor que la definida por uso de recursos de salud (frecuencia basada en eventos) y ambas fueron significativamente mayores que la frecuencia de exacerbaciones graves (frecuencia basada en hospitalizaciones).

Para las tres definiciones se observó un aumento de las frecuencias de exacerbación a medida que el promedio del VEF1, expresado como porcentaje del predicho, fue menor, pero con una superposición significativa de los intervalos de confianza, lo que dio por resultado que el VEF1 fue un predictor apenas limítrofe y solo de la frecuencia de exacerbaciones definida por uso de recursos de salud (p = 0,053).

El estudio de Hurts *et al* (7) analizó la frecuencia de exacerbaciones en 2.138 pacientes incluidos en el estudio ECLIPSE, con un seguimiento de tres años. La exacerbación fue definida como el empeoramiento de síntomas que condujo al uso de antibióticos o corticoides, o a hospitalización. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con la clasificación de gravedad de la limitación al flujo de aire definida por GOLD.

El análisis multivariado de los factores asociados con una mayor frecuencia de exacerbaciones mostró que el VEF1 (evaluado como disminución significativa 100 ml) se relacionó con el número de

exacerbaciones: ≥ 2 frente a 0, con OR de 1,11 (IC95%: 1,08-1,14); 1 frente a 0 con OR de 1,06 (IC95%: 1,03-1,08) y ≥ 2 frente a 1 con OR de 1,05 (IC95%: 1,02-1,09).

Tratándose de una cohorte con un número alto de pacientes en seguimiento, con seguimiento prospectivo, definiciones de exacerbación basadas en uso de recursos de salud, los resultados podrían sustentar que hay una relación inversa entre la función pulmonar definida por el VEF1 y la frecuencia de exacerbaciones; a menor VEF1, mayor número de exacerbaciones.

4.4.2 Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones

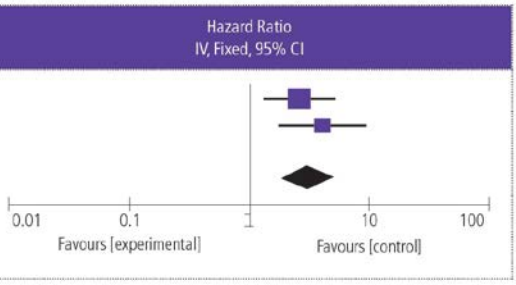
Para la exposición, historia de exacerbaciones como herramienta de medición de la gravedad de la EPOC estable se realizó una revisión sistemática de novo, dada la falta de evidencia. Posterior a la revisión se encontró información para cuatro desenlaces: mortalidad, calidad de vida, exacerbaciones y obstrucción bronquial.

Respecto a la relación entre historia de exacerbaciones y mortalidad, se encontraron seis estudios, dos de los cuales fueron realizados por Soler-Cataluña *et al.* en 2005 y 2009 (3,12); estos fueron cohortes prospectivas con diferentes pacientes, pero con similar metodología.

Tras el análisis de heterogeneidad de los seis estudios encontrados se consideró realizar un metaanálisis con los dos estudios de Soler-Cataluña *et al.* (figura 4.1); en estos se buscaba comparar la mortalidad entre los pacientes que presentaron tres o más exacerbaciones graves con los pacientes que presentaron menos de tres exacerbaciones durante el tiempo de seguimiento del estudio, que variaba entre cinco años y cinco años y medio. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de exacerbaciones graves (tres o más) con el riesgo de mortalidad (HR 3,16; IC95%: 1,88-5,30).

Figura 4.1 Mortalidad en pacientes con tres o más exacerbaciones frente a pacientes con menos de tres exacerbaciones

Study or Subgroup	log [Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
Soler Cataluña	0.9783	0.3385	61.0%	2.66[1.37,5.16]
Soler Cataluña	1.4183	0.4237	39.0%	4.13[1.80,]
Total (95%CI)	100.0% 3.16 [1.88, 5.30]			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.66$, df = 1(P = 0.42); $I^2 = 0\%$				
Test for overall effect: Z = 4.35 (P < 0.0004)				



El estudio realizado por Onadeko en 2005 (13), documentó la relación entre una hospitalización previa y el aumento del riesgo de mortalidad OR 0,09 (IC95%: 0,02-0,34). Slenter, en 2013 (14), evaluó la relación entre una hospitalización previa en los últimos dos años y el aumento en la mortalidad a un año, y encontró un HR 2,56 (IC95%: 1,52-4,30).

Yildiz, en 2006 (15), realizó un estudio que evaluaba cómo el número de exacerbaciones previas aumentaba la mortalidad, con un seguimiento de cuatro años encontró que el riesgo de morir aumentaba con cada una de las exacerbaciones RR 1,33 (IC95%: 1,07-1,67), lo cual fue consistente con los hallazgos del estudio de Suissa *et al.* en 2012 (16). En este se encontró un aumento del riesgo para muerte, directamente relacionado con el aumento del número de exacerbaciones previas, como se observa en la tabla 4.1

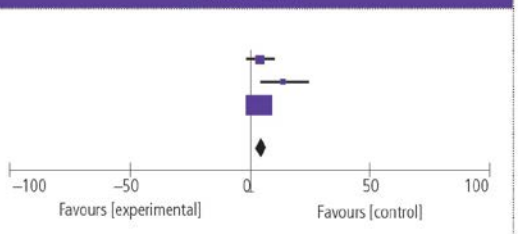
Tabla 4.1 Resultado de estudio Suissa et al., 2012 (16), sobre la relación entre el número de exacerbaciones y el riesgo de muerte

Número de exacerbaciones	HR para muerte
2	1,9 (1,8 a 1,9)
3	2,4 (2,3 a 2,5)
4	2,9 (2,8 a 3,0)
5	3,2 (3,0 a 3,4)
6	3,3 (3,1 a 3,5)
7	3,6 (3,4 a 3,9)
8	4,2 (3,9 a 4,5)
9	4,3 (3,9 a 4,7)
10	5,2 (4,9 a 5,5)

Al evaluar la asociación entre la historia de exacerbaciones y la calidad de vida se encontraron tres cohortes prospectivas realizados por Miravitlles *et al.* (19), Anzueto *et al.* (18) y Esteban *et al.* (17), los cuales evaluaban el cambio del SGRQ en relación con el antecedente. Se realizó un metaanálisis con dichos estudios (figura 4.2) para evaluar el cambio en el puntaje total del SGRQ en pacientes que tenían tres o más exacerbaciones frente a pacientes con dos o menos exacerbaciones. Se encontró una diferencia tanto clínica como estadísticamente significativa DM 4,62 EE 1,23 (IC95%: 2,20-7,04).

Figura 4.2 Cambio en el SGRQ en pacientes con tres o más exacerbaciones frente a pacientes con menos de tres exacerbaciones

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Anzueto et al 2009	3.87	2.59	22.6%	3.87[−1.21, 8.95]
Esteban et al 2009	13.97	5	6.1%	13.97[4.17, 23.77]
Miravitlles et al 2004	4.06	1.46	71.3%	4.06 [1.20, 6.92]
Total (95%CI)			100.0%	4.62[2.20, 7.04]
Heterogeneity: Chi² = 3.73, df = 2(P = 0.16); I² = 46%				
Test for overall effect: Z = 3.75 (P = 0.0002)				



Respecto a la relación entre la historia de exacerbaciones y el desarrollo de nuevas exacerbaciones, se encontraron tres estudios. En 2010, Hurst *et al.* (7) encontraron un aumento significativo del riesgo de tener una nueva exacerbación en pacientes que habían presentado una exacerbación previa OR 4,30 (IC 95% 3,58-5,17), lo que coincide con los hallazgos encontrados en el estudio de García-Aymerich en 2003 (20), donde la presencia de tres o más exacerbaciones el año anterior se asoció con un aumento en el riesgo de una nueva exacerbación HR 1,66 (IC95%: 1,16-2,39). Finalmente, el estudio realizado por Suissa *et al.* en 2012 (16), en el que se evaluaba el riesgo de tener una nueva exacerbación según el número de exacerbaciones previas, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de exacerbaciones previas y la aparición de una nueva exacerbación, como se puede observar en la tabla 4.2.

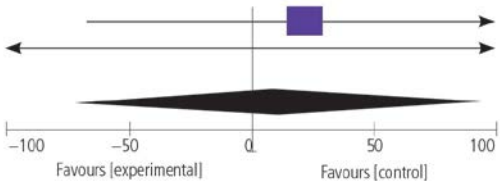
Tabla 4.2 Resultado del estudio Suissa et al., 2012 (16), sobre la relación entre el número de exacerbaciones y el riesgo de una nueva exacerbación

Número de exacerbaciones	HR para una nueva exacerbación
2	2,9 (2,8 a 2,9)
3	4,9 (4,8 a 5,0)
4	6,9 (6,8 a 7,1)
5	9,2 (8,9 a 9,4)
6	11,2 (10,8 a 11,5)
7	13,0 (12,5 a 13,5)
8	15,2 (14,6 a 15,9)
9	16,6 (15,8 a 17,4)
10	23,5 (22,8 a 24,2)

El último desenlace por evaluar es la obstrucción bronquial, medida como el cambio en VEF1. Se encontraron dos artículos, uno realizado por Anzueto *et al.* (18) y otro por Esteban *et al.* (17), que documentaban este desenlace. Se realizó un metaanálisis (figura 4.3) para evaluar un cambio en VEF1 en mililitros, en pacientes que tenían tres o más exacerbaciones frente a pacientes con dos o menos exacerbaciones, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa DM 10,92 SE 43,8 (IC95%: -74,49-96,32).

Figura 4.3 Cambio en el VEF1 en pacientes con tres o más exacerbaciones frente a pacientes con menos de tres exacerbaciones

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Anzueto et al 2009	22.71	45.66	91.1%	22.71[−66.78, 112.20]
Esteban et al 2009	−109.54	145.92	8.9%	−109.54[−395.54, 176.46]
Total (95%CI)			100.0%	10.92[−74.49, 96.32]
Heterogeneity: Chi² = 0.75, df = 1(P = 0.39); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)				



4.4.3 Comparación entre VEF1 frente a BODE como índice multidimensional

Además del VEF1, se han considerado el grado de discapacidad definida por síntomas, la frecuencia de exacerbaciones, el índice de masa corporal y la capacidad de ejercicio como variables que, empleadas en forma conjunta, pueden servir como factor pronóstico, y por esta razón se han propuesto utilizar en la práctica clínica índices como el BODE (1), que integran estas variables y está validado.

La guía NICE realizó una revisión sistemática con el fin de determinar si la evaluación rutinaria del índice BODE en el paciente con la EPOC estable tiene mejor capacidad que el VEF1 para predecir desenlaces como exacerbaciones, mortalidad y hospitalización (26). Al analizar los datos de uuna cohorte prospectiva (1) y tres series de casos prospectivas (29,40,41) se consideró al índice BODE mejor predictor que el VEF1 para los desenlaces descritos (tabla 4.5.1).

Para predecir hospitalizaciones y consultar a urgencias, el área bajo la curva de características operativas del receptor (COR) del índice BODE fue de 0,88 y 0,78, respectivamente, ambas significativamente mejores que el VEF1 solo ($p < 0,005$). Para mortalidad, los estudios mostraron razón de riesgo (HR) de tiempo hasta la muerte de 1,30 (IC95%: 1,08-1,56) y 1,41 (IC95%: 1,22-1,61), tras medias de seguimiento de 16,2 y 28 meses, respectivamente. Por cada incremento en un cuartil del BODE se observó aumento de la mortalidad ($p < 0,001$), y en el cuartil más alto del BODE (puntaje de 7 a 10) la tasa de mortalidad fue del 80% a 52 meses (41).

4.4.4 Índices multidimensionales

En la revisión sistemática de Wouter D van Dijk *et al* (30) se buscó sintetizar la información existente en relación con las escalas pronósticas en la EPOC estable para conocer su desempeño y aplicabilidad. Se evaluaron 13 estudios que analizaron 15 índices (ADO, BODE, mBODE, BODEex, COPD Severity Score, CPI, COPD Prognostic Index, DOREMI BOX, DOSE, HADO, Niewoehner 1 y 2, PILE, SAFE, TARDIS) (tabla 4.3).

Los desenlaces evaluados fueron mortalidad por todas las causas, hospitalizaciones, exacerbaciones y visitas médicas no programadas. Cuatro índices (BODE, mBODE, HADO y PILE) fueron comparados con VEF1 y mostraron una modesta mejoría en el poder de discriminación (estadístico C 0,63-0,65 a 0,68-0,74). Sin embargo, los autores consideraron que a pesar de la adecuada calidad de los estudios, en general la falta de predicción adecuada de los desenlaces y la falta de uniformidad en los índices dificultan dar una recomendación sobre la preferencia por alguno concreto.

Tras la actualización, se encontraron ocho trabajos que exploraron el tema: el trabajo de Motegi *et al* (39) comparó los índices DOSE, GOLD, BODE y ADO en una cohorte de 232 pacientes con la EPOC por tabaquismo. El área bajo la curva para predecir exacerbaciones fue de 0,75, 0,66, 0,65, y 0,64, respectivamente.

En China, el grupo de Fanny W. S. Ko (32) siguió un grupo de 242 pacientes con la EPOC por tres años, con el fin de evaluar principalmente si los cambios en el índice de BODE a los 6, 12, 18 y 24 meses posterior a una hospitalización podían predecir mortalidad y/o hospitalizaciones. El índice de BODE basal predijo mortalidad y hospitalizaciones durante el seguimiento. Los cambios en el BODE de más de un punto predijeron marginalmente mortalidad a los 6 meses, pero no a los 12, 18 o 24 meses. Para los mismos tiempos de seguimiento (excepto 18 meses), el aumento de más de un punto del BODE predijo reingreso hospitalario si se comparaba con los que se mantuvieron sin cambios o con disminución del BODE.

Esteban *et al* (33) compararon las características del índice de BODE con el índice HADO como predictores de mortalidad en un grupo de 543 pacientes con la EPOC. El BODE discriminó bien a los sujetos con cualquier nivel de VEF1, mientras que el HADO solo lo hizo en los pacientes con VEF1 mayor del 50%.

Williams (35) hizo una modificación al BODE reemplazando la caminata de seis minutos por una prueba incremental o *shuttle* (iBODE), con el fin de evaluarlo como predictor de mortalidad en una cohorte retrospectiva de pacientes en rehabilitación pulmonar, seguidos durante 32 meses. El HR ajustado para muerte por punto de incremento en el iBODE fue de 1,27 (IC95%: 1,28-1,36) y cada cuartil de incremento en el iBODE fue significativamente asociado con mortalidad. Estos resultados

muestran que el índice tiene un desempeño similar a lo informado en los estudios iniciales con el índice de BODE original.

Investigadores del International COPD Cohorts Collaboration Group (36) desarrollaron un estudio multicéntrico en el cual inicialmente actualizaron la escala ADO, evaluando sus características operativas para predecir mortalidad a tres años en 13.914 sujetos. El riesgo de mortalidad asociado con el ADO va de 0,7% (IC95%: 0,6-0,9) con 0 de puntuación, a 64,5% (IC95%: 61,2-67,7) en los sujetos con un puntaje de 14. El área bajo la curva del ADO fue de 0,81 (IC95%: 0,80-0,82).

En Kioto, Toru Oga *et al* (37) diseñaron un estudio prospectivo en el que reclutaron 150 hombres con la EPOC, con el fin de comparar la predicción de mortalidad entre tres escalas: BODE modificado (cambio de caminata por prueba incremental), DOSE modificado (modificación de la pregunta para exacerbación) y ADO. Los tres índices se correlacionaron con mortalidad.

En Suecia, Josefin Sundh *et al* (42) evaluaron el índice DOSE en atención primaria y secundaria como predictor de mortalidad en 562 pacientes con la EPOC, con seguimiento de cinco años. La mortalidad fue mayor en pacientes con DOSE mayor a cuatro que en los sujetos con puntuaciones bajas (42,4 frente a 11%; $p < 0,0001$).

Tabla 4.3 Índices multidimensionales

Índice	Puntos	Evalúa
ADO	10	Edad
		Disnea (MRC o GCRQ)
		Obstrucción (VEF1%)
BODE	10	Índice de masa corporal (IMC)
		Obstrucción (VEF1%)
		Disnea (MRC)
		Tolerancia al ejercicio (C6M)
BODEx	9	Índice de masa corporal (IMC)
		Obstrucción (VEF1%)
		Disnea (MRC)
		Exacerbaciones
eBODE	12	Exacerbaciones
		Índice de masa corporal (IMC)
		Obstrucción (VEF1%)
		Disnea (MRC)
		Tolerancia al ejercicio (C6M)
mBODE	10	Índice de masa corporal (IMC)
		Obstrucción (VEF1%)

		Disnea (MRC)
		Consumo máximo de O_2 en ejercicio
DOREMI BOX	10	Disnea (ATS)
		Obstrucción (VEF1%)
		Tasa de exacerbaciones
		Movimiento (C6M)
		Índice de masa corporal (IMC)
		Oxígeno en sangre (PaO2)
DOSE	8	Disnea (MRC)
		Obstrucción (VEF1%)
		Tabaquismo
		Exacerbaciones
HADO	12	Salud (nuevo cuestionario)
		Actividad (nuevo cuestionario)
		Disnea (Fletcher)
		Obstrucción (VEF1%)
PILE	10	Obstrucción (VEF1%)
		Interleukina 6
		Fuerza de extensión de la rodilla

4.5 Resumen de la evidencia

4.5.1. Tabla de resumen de revisiones sistemáticas

Referencia/tipo de estudio	**Comparación**	**Número de estudios**	**Número de participantes en cada brazo**	**Desenlaces**	**Tamaño del efecto (IC95%)**
National Clinical Guideline Centre (UK). 2010	BODE frente a VEF1	3	1.204 participantes en total	Mortalidad	No se realizó metaanálisis de la información
National Clinical Guideline Centre (UK). 2010	BODE frente a VEF1	1	275 participantes en total	Exacerbaciones (tiempo de aparición)	No se realizó metaanálisis de la información
Hoogendoorn *et al.* 2010	Obstrucción bronquial (la EPOC Leve)	37	No hay dato	Exacerbaciones basadas en eventos (número anual)	0,82 (0,46-1,49)
Hoogendoorn *et al.* 2010	Obstrucción bronquial (la	37	No hay dato	Exacerbaciones basadas en	1,17 (0,93-1,50)

	EPOC moderado)			eventos (número anual)	
Hoogendoorn *et al.* 2010	Obstrucción bronquial (la EPOC grave)	37	No hay dato	Exacerbaciones basadas en eventos (número anual)	1,61 (1,51-1,74)
Hoogendoorn *et al.* 2010	Obstrucción bronquial (la EPOC muy grave)	37	No hay dato	Exacerbaciones basadas en eventos (número anual)	2,10 (1,51-2,94)

4.5.2 Índices multidimensionales

Intervención frente a control	Desenlace	Estadístico C	Índice de correlación de Pearson
ADO frente a BODE	Mortalidad	0,63 frente a 0,62	-
BODE frente a VEF1	Mortalidad	0,74 frente a 0,65	-
BODEx frente a BODE	Mortalidad	0,74 frente a 0,75	-
e-BODE frente a BODE	Mortalidad	0,77 frente a 0,75	-
mBODE frente a BODE	Mortalidad	-	0,95
DOREMI BOX frente a BODE	Mortalidad	-	0,87
HADO frente a VEF1	Mortalidad	0,68 frente a 0,65	-
PILE frente a mBODE frente a VEF1	Mortalidad	0,71 frente a 0,64 frente a 0,63	-

4.5.3 Tabla actualización de la evidencia

Obstrucción bronquial (VEF1)

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Hurts *et al.* 2010	Grado de obstrucción (100 ml de disminución en VEF1)	2.138 pacientes con la EPOC	Frecuencia de exacerbaciones	≥ 2 frente a 0 exacerbaciones: OR 1,11 [1,08-1,14] [p < 0,001])
				1 frente a 0 exacerbaciones: (OR 1,06 [1,03-1,08] [p < 0,001])
				≥ 2 frente a 1 exacerbaciones: (OR 1,05 [1,02-1,09] [p < 0,001].

Tabla 4.5.4 Índices multidimensionales

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Motegui *et al.* 2013	DOSE	232 pacientes con la EPOC	Exacerbaciones	DOSE; AUC* 0,75
	ADO			BODE; AUC* 0,65
	BODE			ADO; AUC* 0,64
	Comparados con GOLD (VEF1)			GOLD; AUC* 0,66
Ko *et al.* 2011	BODE a los 6, 12, 18 y 24 meses	242 pacientes con la EPOC	Mortalidad ---	Por cada aumento en 1 punto del BODE inicial
				Mortalidad HR 1,25 (IC 95% 1,12-1,39)
				(*P* < 0,001)
			--- Hospitalizaciones ---	Hospitalizaciones HR 1,12 (IC 95% 1,05-1,20)
				(*P* < 0,001)
Esteban *et al.* 2010	BODE frente a HADO	543 pacientes con la EPOC	Mortalidad (riesgo de morir)	HADO leve (5-7 puntos) OR 0,2 (IC 95% 0,07 0,60)
				HADO moderado (8-12 puntos) OR de 0,39 (IC 95% 0,21-0,73)
Williams *et al.* 2012	iBODE	633 pacientes con la EPOC	Mortalidad	El HR ajustado para muerte por punto de incremento en el iBODE fue de 1,27 (IC 95% 1,18-1,36)
Puhan *et al.* 2013	ADO	13.914 pacientes con la EPOC	Mortalidad	0 puntos 0,7% (IC 95% 0,6-0,9)
				14 puntos 64,5% IC 95% 61,2%-67,7%)
				AUC 0,81 IC 95%: 0,80%-0,82%
				OR por cada aumento en un punto 1,48 (95% IC 95%: 1,45-1,52).
Oga *et al.* 2011	mBODE	150 pacientes con la EPOC	Mortalidad	mBODE frente a ADO rs^+ = 0,60, *P* = 0,0001
				ADO frente a mDOSE rs^+ = 0,55 *P* = 0,0001
				mDOSE frente a mBODE rs^+ = 0,64 *P* = 0,0001)

				Mortalidad:
				mBODE RR = 1,618 *P* = 0,0001
				ADO RR = 2,342 *P* = 0,0001
				mDOSE RR = 1,521; *P* = 0,0002
Sundh *et al.* 2012	DOSE	562 pacientes con la EPOC	Mortalidad	Comparado con 0-3 puntos
				Mortalidad con 4-5 puntos: HR 3,48 (IC 95%: 2,32 a 5,22).
				Mortalidad con 6-7 puntos: HR 8,00 (IC 95%: 4,67-13,7)

*Área bajo la curva

+rs: Coeficiente de correlación de Spearman

4.6 Formulación de las recomendaciones

4.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

Tras la revisión de la evidencia para determinar cuál o cuáles son las mejores herramientas para evaluar la gravedad en la EPOC estable se consideraron los diferentes índices multidimensionales comparados entre ellos y con el VEF1; el VEF1 como predictor independiente, al igual que un historial de exacerbaciones, a partir de lo cual se generó una recomendación global a la pregunta.

Para el caso del VEF1 como determinante de la obstrucción bronquial, se observó un aumento de las frecuencias de exacerbación a medida que el promedio del VEF1, expresado como porcentaje del predicho, fue menor, pero con una superposición significativa de los intervalos de confianza, lo cual dio por resultado que el VEF1 fue un predictor apenas limítrofe de las exacerbaciones; evidencia actualizada VEF1 (evaluado como 100 ml de disminución) se relacionó de manera inversa con el número de exacerbaciones: a menor VEF1, mayor número de exacerbaciones, pero esta evidencia tiene limitaciones, dado que en el análisis de subgrupos dicha asociación solo se encontró en el grupo de las mujeres y no para los hombres.

Respecto a la historia de exacerbaciones, se encontró que aquellos pacientes con tres o más exacerbaciones tenían un aumento en el riesgo de mortalidad; respecto a la calidad de vida evaluada por SGRQ, se encontró un deterioro; para el caso del deterioro VEF1 la evidencia no es concluyente.

Los índices multidimensionales mostraron tener mejor capacidad de evaluación y predicción en el paciente con la EPOC; para el desenlace mortalidad, fueron superiores sobre el VEF1 evaluado de forma individual y, al mismo tiempo, se determinó que el índice BODE fue superior en la capacidad de predecir nuevas exacerbaciones.

De lo descrito anteriormente, se considera:

- La obstrucción bronquial (VEF1) y la historia de exacerbaciones deben ser parte de la evaluación de la gravedad del paciente.
- Los índices multidimensionales son mejores que la evaluación de aspectos individuales para predecir mortalidad y riesgo de exacerbaciones.
- La evidencia respecto a cuál índice multidimensional es mejor ha mostrado características operativas similares, con un desempeño adecuado; la evidencia a favor del BODE como predictor de exacerbaciones y del BODEx por contener la historia de exacerbaciones, las cuales predicen impacto en la calidad de vida, determina la preferencia del GDG hacia estos índices.

4.6.2 Nombre de la comparación, desenlace o subgrupo

4.6.2.1 Exposiciones evaluadas

1. Grado de obstrucción (medido por VEF1).
2. Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones.
3. Índices multidimensionales.
4. Comparación de VEF1 con índices multidimensionales.

4.6.2.2 Desenlaces evaluados

Críticos:

- Exacerbaciones: se encontró evidencia para las exposiciones, grado de obstrucción (medido por VEF1) e historia de exacerbaciones y hospitalizaciones.
- Mortalidad: se encontró evidencia que evaluara este desenlace en todas las exposiciones.
- Calidad de vida: se encontró evidencia evaluando este desenlace en la exposición de historia de exacerbaciones y hospitalizaciones.

- Síntomas: no se encontró evidencia que evaluara este desenlace en ninguna exposición.
- Capacidad de ejercicio: no se encontró evidencia que evaluara este desenlace en ninguna exposición.

Importantes:

- Obstrucción bronquial: se encontró evidencia evaluando este desenlace en la exposición de historia de exacerbaciones y hospitalizaciones.

4.6.3 Consideración de beneficios y riesgos

Se considera que la utilización de un índice multidimensional para la evaluación de la gravedad de los pacientes genera beneficios claros para el manejo integral del paciente con la EPOC sin generar riesgos.

4.7 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participaron representantes de los pacientes, quienes aportaron en su desarrollo. Para esta recomendación en particular consideraron que el abordaje integral que dan los índices multidimensionales se ajusta a sus preferencias. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

4.8 Recomendaciones

R17. Se recomienda en todos los pacientes con la EPOC estable realizar una evaluación con una escala multidimensional. De las escalas multidimensionales recomendamos como abordaje inicial el BODEx y en caso de estar disponible la prueba de Caminata de seis minutos se recomienda realizar el BODE.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

↑↑⊕⊕OO

Puntos de buena práctica clínica

- Como parte de la evaluación de la gravedad se debe realizar un interrogatorio respecto a síntomas adicionales como tos y expectoración para establecer el diagnóstico clínico de bronquitis crónica.
- Adicional a la evaluación multidimensional, es importante para la evaluación de la gravedad tener en cuenta el número y gravedad de las exacerbaciones y la presencia de disnea y su gravedad.

4.8 Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con la EPOC reciba una evaluación adecuada de la gravedad de la enfermedad se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

1. Espirometría para todos los pacientes con la EPOC.
2. En los casos en los que exista el recurso de la caminata de seis minutos, se debe realizar a todos los pacientes con la EPOC.

Referencias

1. Celli BR, Cote CG, Marín JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
2. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121:1434-40.
3. Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925-31.
4. Garcí-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1002-7.
5. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:1189-95.
6. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:435-44.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128-38.
8. Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res. 2011;12:18.
9. Matthys H, Pliskevich DA, Bondarchuk OM, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. Respir Med. 2013;107:691-701.
10. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:975-81.
11. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the gold 2011 copd groups in the eclipse cohort. Eur Respir J. 13 2013;42:636-46.

12. Soler-Cataluna J, Martínez-García M, Sánchez L, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009;103:692-9.
13. Onadeko B, Khadadah M, Abdella N, et al. Prognostic factors in the management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Kuwait. Med Princ Pr. 2005;14:35-40.
14. Slenter R, Sprooten R, Kotz D, et al. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2013;85:15-26.
15. Yildiz O, Onen Z, Sen E, et al. Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Saudi Med J. 2006;27:1866-72.
16. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67:957-63.
17. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. Respir Med. 2009;103:1201-8.
18. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:245-51.
19. Miravitlles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. Thorax. 2004;59:387-95.
20. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax. 2003;58:100-5.
21. Lusuardi M, Lucioni C, De Benedetto F, et al. GOLD severity stratification and risk of hospitalisation for COPD exacerbations. Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace Fondazione Clin Lav IRCCS Ist Clin Tisiol E Mal Appar Respir Univ Napoli Secondo Ateneo. 2008;69:164-9.
22. Faganello MM, Tanni SE, Sánchez FF, et al. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med Sci. 2010;339:10-4.
23. Bustamante-Fermosel A, De Miguel-Yanes JM, Duffort-Falco M, et al. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. Am J Emerg Med. 2007;25:515-22.
24. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.[Erratum appears in Thorax. 2008 Aug;63(8):753]. Thorax. 2002;57:847-52.
25. Aburto M, Esteban C, Moraza FJ, et al. Exacerbación de la EPOC: factores predictores de mortalidad en una unidad de cuidados respiratorios intermedios. Arch Bronconeumol. 2011;47:79-84.
26. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care [internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 [citado 2013 mayo 30]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039/
27. Kunihiko A, Jun H, Syuichi S, et al. A Comparison of the BODE Index and the GOLD stage classification of COPD patients in the evaluation of physical ability. J Phys Ther Sci. 2011;23:437-41.

28. McDonald C. An updated BODE index and a simplified ADO index predicted 3-year mortality in COPD better than the original BODE index. ACP J Club. 2010;152:3p.
29. Marín J, Carrizo S, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. Respir Med. 2009;103:373-8.
30. Dijk WD van, Bemt L van den, Haak-Rongen S van den, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. Respir Res. 2011;12:151.
31. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, et al. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. Prim Care Respir J J Gen Pr Airways Group. 2011;20:257-68.
32. Ko F, Tam W, Tung A, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. Respir Med. 2011;105:266-73.
33. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, et al. BODE-Index vs HADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: Which one to use in general practice? BMC Med. 2010;8:28.
34. Sundh J, Janson C, Lisspers K, et al. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. J Copd. 2012;833-42.
35. Williams JEA, Green RH, Warrington V, et al. Development of the i-BODE: validation of the incremental shuttle walking test within the BODE index. Respir Med. 2012;106:390-6.
36. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. BMJ Open. 2012;2(6). doi:10.1136/bmjopen-2012-002152.
37. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, et al. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:521-6.
38. Sundh J, Janson C, Lisspers K, et al. The dyspnoea, obstruction, smoking, exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. Prim Care Respir J. 2012;21:295-301.
39. Motegi T, Jones RC, Ishii T, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:259-71.
40. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest. 2005;128:3810-6.
41. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. QJM Mon J Assoc Physicians. 2006;99:751-9.
42. Sundh J, Janson C, Lisspers K, et al. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:833-42.

5. Aspectos clínicos y paraclínicos para el seguimiento de la EPOC estable

5.1 Formulación del problema

5.1.1 Pregunta clínica

Dentro de los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles tendrían impacto clínico?

5.2 Fundamentación

No hay acuerdo en cuál es la mejor forma de hacer el seguimiento o monitoreo a largo plazo de los pacientes con la EPOC, y, consecuentemente, las diferentes guías y recomendaciones tienen variación en qué evaluaciones clínicas y paraclínicas se deben realizar y con qué frecuencia se deben aplicar (1,2). Es razonable considerar que el seguimiento debe hacerse mediante la evaluación o medición periódica de las mismas variables utilizadas para definir la gravedad y el pronóstico del paciente, pero al momento de especificarlo, algunas guías no son consistentes e incluso algunas no precisan qué evaluaciones se deben realizar y con qué periodicidad (1,2).

Teniendo en cuenta que el principal determinante del tratamiento de la EPOC es el nivel de gravedad de la enfermedad, el monitoreo periódico debe incluir como mínimo la evaluación de la disnea, la ocurrencia y gravedad de las exacerbaciones, las hospitalizaciones y algunas mediciones objetivas, como la espirometría (VEF1) y la capacidad de ejercicio evaluada por la caminata de seis minutos. Cuando esta última prueba no está disponible, la capacidad de ejercicio se puede derivar del interrogatorio simple o de cuestionarios estructurados.

Otros aspectos que las diferentes guías recomiendan evaluar como parte del seguimiento y monitoreo incluyen síntomas diferentes de la disnea, evaluados por instrumentos como el CAT, continuidad de la exposición a factores de riesgo (tabaquismo), aparición y evolución de comorbilidades, calidad de vida, adherencia al tratamiento —incluyendo la oxigenoterapia y la rehabilitación respiratoria—, eventos adversos, gases arteriales y aspectos psicosociales (depresión), entre otros (2). La mayor parte de estos aspectos se pueden determinar en consulta médica y consultas realizadas por enfermería, y algunos, en entrevista telefónica.

Aunque hay acuerdo en que la frecuencia de las consultas y exámenes de seguimiento debe ajustarse a la gravedad de la enfermedad (a mayor gravedad, mayor frecuencia), hay variabilidad en las frecuencias recomendadas y no hay claridad de que una frecuencia determinada sea mejor que otra en términos de desenlaces clínicos (2).

Bajo el concepto de que el manejo o cuidado integral de la EPOC centrado en el paciente (*integrated care/integrated disease management*) puede mejorar la calidad de vida y la capacidad de ejercicio, y reducir las hospitalizaciones de los enfermos (3-6), el concepto del seguimiento y monitoreo del paciente con la EPOC se amplía a la evaluación o medición periódica de otras variables adicionales a las anotadas.

Con dicho panorama, esta guía se enfocó en dar respuesta a la pregunta: 'Dentro de los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles tendrían impacto clínico?'.

5.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas con experiencia clínica en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	Aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable: consulta médica, CAT, espirometría, caminata de seis minutos, índice de BODE.
Usuarios	Médicos generales, terapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas —como internistas, neumólogos—, familiares, pacientes, cuidadores, entre otros.
Escenario	Primero y segundo niveles de complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Población en Colombia mayor de 18 años con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Alternativas identificadas	Consulta médica (frecuencia, medicina general, medicina especializada) CAT (*COPD assessment test*) Espirometría Caminata de seis minutos Índice de BODE
Desenlaces	***Críticos*** Exacerbaciones Hospitalizaciones Calidad de vida Síntomas Capacidad de ejercicio ***Importantes*** Mortalidad Obstrucción bronquial

	Complicaciones
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivo de la guía (véase anexo 3. Búsqueda y evaluación de GPC), se encontró que las recomendaciones relacionadas con las intervenciones de interés para la pregunta en mención surgían del consenso de expertos, por lo que se consideró necesario realizar una búsqueda en la literatura de revisiones sistemáticas.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas para las intervenciones consulta médica, CAT, espirometría, caminata de seis minutos, índice de BODE; estas búsquedas se realizaron en MEDLINE, EMBASE, Cochrane y LILACS. No se encontraron revisiones sistemáticas para ninguno de los tópicos mencionados, por lo que se consideró realizar una revisión sistemática *de novo*, se diligenció el protocolo donde se establecieron los criterios de inclusión y exclusión, términos de búsqueda y límites de esta (anexo 4).
Criterios de inclusión y de exclusión (búsqueda de novo)	***Inclusión*** Población: Pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC por ATS, GOLD, ERS. Exposición: Consulta médica, CAT, BODE y espirometría en el seguimiento de los pacientes. Desenlaces críticos: Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio. Importantes: Mortalidad, obstrucción bronquial, complicaciones. Idioma: Español, inglés. Tipos de estudio: No se limitó por tipo de estudio. Tiempo: Últimos diez años. ***Exclusión*** Estudios que evalúen la clasificación inicial de la gravedad de los pacientes.
Selección de estudios	Como se anotó previamente, dado que no se encontraron en las guías ni en la literatura revisiones sistemáticas para dar respuesta a esta pregunta, se describirá a continuación la selección de estudios de la búsqueda de novo. ***Consulta médica*** Se preseleccionaron 697 artículos, de los cuales se seleccionó una referencia para apreciar; esta se excluyó por calificación SIGN por dos evaluadores como inaceptable. ***CAT*** Se preseleccionaron 248 artículos, de los cuales se seleccionaron cuatro referencias

	para apreciar; se excluyeron tres, dado que no respondían la pregunta de interés, y se seleccionó una referencia; dado el tipo de estudio y la calidad de la evidencia, esta no se consideró para la realización de la recomendación. ***Espirometría*** Se preseleccionaron 1.800 artículos, de los cuales se seleccionó una referencia para apreciar; esta se seleccionó para apoyar la generación de la recomendación. ***Caminata de seis minutos*** Se preseleccionaron 1.794 artículos, de los cuales se seleccionaron dos referencias para apreciar; una se excluyó por no responder la pregunta de interés, se seleccionó una referencia para apoyar la generación de la recomendación. ***Índice de BODE*** Se preseleccionaron 186 artículos, de los cuales se seleccionaron nueve referencias para apreciar; se seleccionaron dos referencias para apoyar la generación de la recomendación.
Listado de estudios incluidos y excluidos **Revisión de novo**	***Consulta médica*** *Incluidos* Ninguno *Excluidos* Sin D, Bell N. 2002(7) ***CAT*** *Incluidos* Kelly J, Bamsey O. 2012 (8) *Excluidos* Agusti A, Soler J. 2012 (9) Tsiligianni I. 2012 (10) Gruffyd K, Marsden H. 2013. (11) ***Espirometría*** *Incluidos* Nishimura M, Makita H. 2012 (12) *Excluidos* Ninguno ***Caminata de seis minutos*** *Incluidos* Casanova C. 2007 (13) *Excluidos* Spencer L, Alison J. 2008 (14) ***BODE***

	Incluidos Ko FW A, Tam W 2011 (15) Casanova C, Aguirre-Jaime A 2013 (16) *Excluidos* McKellar A, Cottrell W 2008(17) Marin J, Cote C 2011 (18) Lin Y, Xu W 2009 (19) Casanova C 2011, De Torres J (20) Ferrari R, Tanni S 2011 (21) Bu X, Yang T 2011 (22) Sanjaume M, Almagro M 2009 (23)

Estrategia de búsqueda con resultados de tamización y preselección: Pregunta 5

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Seleccionado/Encontrado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y la EPOC (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los términos de búsqueda expuestos a continuación para cada tema. 2. "Case Management" [Mesh] 3. (follow-up [Text Word]) OR "follow up" [Text Word] 4. #3 OR #4 5. ("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care") 6. ((#3) OR #4) OR #6 7. #1 AND #7 8. ((chronic obstructive pulmonary disease assessment test) OR COPD Assessment Test) OR	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/ 2003 02/10/ 2013	861853

	CAT[Text Word] 9. #1 AND #9 10. “Spirometry” [Mesh] 11. #1 AND #11 12. ((“6 minute walk test”) OR “6MWT”) OR “exercise capacity”) OR “exercise test” 13. #1 AND #6 AND #13 14. ((“BODE”) OR BODE*) OR “BODE index”) OR (“body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity”) 15. #1 AND #6 AND #15 16. (“Professional Practice” [Mesh]) OR ((medical consult*) OR clinical consult*) 17. #1 AND #17			1628099 0/242 0/36 0/13 0/20 0/34 0/6
EMBASE	1. Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas y la EPOC (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los términos de búsqueda expuestos a continuación para cada tema. 2. ‘evaluation and follow up’/exp OR ‘follow up’/exp OR ‘follow-up’/exp OR ‘disease state management’ OR ‘disease management’/exp OR ‘integrated care’ OR ‘coordinated care’ OR ‘shared care disease’ OR ‘management’/exp OR ‘comprehensive healthcare’ OR ‘ambulatory care’/exp 3. ‘chronic obstructive pulmonary disease assessment test’ OR ‘copd assessment test’ OR ‘cat’/exp 4. #1 AND #2 AND #3			

	5. 'spirometry'/de 6. #1 AND #2 AND #5 7. '6 minute walk test' OR '6mwt' OR 'exercise capacity'/exp OR 'exercise test'/exp 8. #1 AND #2 AND #7 9. 'bode' OR bode* OR 'bode index' OR 'body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity' 10. #1 AND #2 AND #9 11. 'professional practice'/de 12. #1 AND #2 AND #11			3043371 0/1 0/39 0/90 0/56 0/2
Cochrane Library	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all tres			0/35

5.4 Resumen de hallazgos

A continuación se describen los hallazgos de los estudios seleccionados, dado que no se encontraron revisiones sistemáticas, se realizó una revisión sistemática de novo, la búsqueda no mostró suficientes estudios para responder la pregunta de interés; a continuación se describen los estudios individuales seleccionados que aportaron junto con el consenso de los expertos al desarrollo de la recomendación.

5.4.1 CAT (COPD Assessment Test)

El cuestionario autoadministrado CAT ha sido desarrollado para evaluar el estado de salud de los pacientes con la EPOC; sin embargo, las variables determinantes de la puntuación del CAT en la práctica diaria no han sido definidas claramente, y siempre se ha planteado la existencia de una deficiente correlación entre las pruebas de función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono, y la gasometría arterial) y una mejor correlación con la frecuencia de exacerbaciones y el grado de disnea. Kelly, *et al.* (8) desarrollaron un estudio en el que se incluyeron un total de 224 pacientes (36% mujeres), con un VEF1 promedio del 40 ± 18%; el puntaje del CAT se asoció con la frecuencia de exacerbaciones (0-1 exacerbaciones/año con un puntaje de 20,1 ± 7,6, 2-4/año fue 23,5 ± 7,8 y > 4/año fue 28,5 ± 7,3, $p < 0{,}0001$). La correlación con la disnea MRCm tuvo un $r^2 = 0{,}26$, $p < 0{,}0001$). Con el VEF1 la influencia fue muy débil. Utilizando un modelo de regresión logística

se calculó la puntuación del CAT = 2,48 + 4,12 [MRC (1-5) puntuación disnea] + 0,08 (VEF1 % pred) + 1,06 (tasa/año exacerbación)], que mostró un r^2 = 0,36, p < 0,0001). La puntuación del CAT se asoció con variables clínicamente importantes y que se miden en la práctica clínica (exacerbaciones y grado de disnea), pero en el estudio mencionado la realización del CAT no fue de forma seriada, sino puntual, como parte de la evaluación de pacientes nuevos y controles en consulta externa.

5.4.2 Espirometría

La medición de la función pulmonar, definida principalmente por el VEF1, fue por décadas el método de evaluación de la gravedad y seguimiento de la EPOC. Aunque este parámetro sigue siendo importante, se ha reconocido cada vez con mayor claridad que el VEF1, aunque tiene alguna correlación, no está estrechamente relacionado con otros indicadores de gravedad e impacto de la enfermedad, como la calidad de vida, la disnea, la capacidad funcional y las exacerbaciones.

Por otra parte, se ha visto que no todos los enfermos con la EPOC no tienen una declinación uniforme del VEF1, pero esta variabilidad individual no ha sido suficientemente estudiada, particularmente en relación con fenotipos de la EPOC. Por lo tanto, el objetivo del estudio desarrollado por Nishimura, *et al.* (12) fue determinar la variabilidad interindividual de la declinación anual del VEF1, según fenotipos clínicos, en una cohorte seguida por cinco años. Se evaluaron 279 pacientes elegibles con la EPOC (estadio I-IV definido por GOLD): 26, 45, 24, 5% con espirometría, difusión DLCO y TAC al inicio, continuando con controles cada seis meses y la monitorización del estado de fumador, exacerbaciones y farmacoterapia. La gravedad del enfisema se evaluó por TAC y coeficiente de transferencia anual de CO.

Se encontró que la declinación anual del VEF1 posbroncodilatador fue de -32 ±24 (DS) mL/año en el grupo total (n = 261), pero con una gran variabilidad que llevó a clasificar a los sujetos por debajo del percentil 25 como declinadores rápidos, entre percentil 25 y 75 como declinadores lentos y por encima del percentil 75 como no declinadores (-63 ±2, -31 ±1,-2 ±1 mL/año). La gravedad del enfisema mostró diferencias significativas en los tres grupos, no así el porcentaje de VEF1. El análisis de regresión logística múltiple mostró que los declinadores rápidos se asociaban independientemente con la gravedad del enfisema. Los no declinadores presentaron menor enfisema y mayores niveles de eosinófilos circulantes. Se concluyó que la gravedad del enfisema se asocia de forma independiente con declinación rápida del VEF1.

El estudio, más allá de una posible relación entre el enfisema y la declinación del VEF1, muestra que hay diferencias significativas entre los pacientes en cuanto a la declinación del VEF1, y abre la posibilidad de evaluar los condicionantes genéticos y fisiopatológicos de esta diferencia y las posibles

variaciones en las intervenciones terapéuticas. El estudio muestra la importancia del seguimiento con espirometría anual dada la variabilidad.

5.4.3 Caminata de seis minutos

Aun cuando la prueba de marcha de seis minutos (6MWD) se utiliza regularmente en la práctica clínica en pacientes con la EPOC, conocemos poco acerca de los cambios en el seguimiento a largo plazo en grupos de pacientes con diferentes grados de obstrucción espirométrica. Utilizando los datos de la cohorte BODE de la vida real, se evaluaron los cambios anuales en la distancia caminada durante la 6MWD durante cinco años en 294 pacientes con la EPOC, y se compararon con los cambios en la capacidad función respiratoria medida con el VEF1. Al inicio del estudio, el promedio de la distancia caminada en la 6MWD fue de 380 m (rango entre 160 y 600 m). Se observó una caída del 19% en los cinco años (16 m/año) en pacientes GOLD II, y del 26% (15 m/año) en pacientes con GOLD IV, mientras la caída del VEF1 en los cinco años fue mayor en los pacientes con obstrucción leve y menor en aquellos con obstrucción grave. La proporción de pacientes en los que la caída en metros fue mayor al 54% era superior en pacientes con estadios más avanzados de GOLD (24% para GOLD II y 63% para GOLD IV) (13).

En conclusión, la 6MWD proporciona información muy útil en relación con la gravedad de la obstrucción, teniendo en cuenta que, a diferencia del VEF1, el cambio anual es más diciente en pacientes más graves: a mayor grado de obstrucción hubo mayor deterioro de la distancia caminada año tras año, comparado con los cambios en el VEF1, donde hubo menor caída del VEF1 en pacientes más graves. La evaluación anual de los pacientes con la EPOC y obstrucción grave (VEF1 < 50%) utilizando la 6MWD ayuda a describir mejor los cambios funcionales que no pueden ser igualmente descritos por una caída anual del VEF1.

BODE

Ko *et al* (15) realizaron un estudio que evaluó los cambios en el BODE y su capacidad para predecir mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con la EPOC que fueron tratados con la atención habitual por más de tres años.

Se tomaron pacientes con historia de la EPOC y hospitalizados por una exacerbación de la enfermedad con criterios aceptados. Se les realizaron visitas a las 8 semanas del egreso (visita inicial), a los 6, 12, 18 y 24 meses, que evaluaron el índice BODE en cada una de ellas; los sujetos que no asistieron se siguieron telefónicamente y no se les realizó ninguna intervención durante el estudio.

El BODE basal promedio fue de 4,30; a los 6, 12, 18 y 24 meses fue de 4,4 (2,5), 4,7 (2,6), 5,1 (2,5) y 5,2 (2,6), respectivamente. Usando un punto de corte de 1 punto de diferencia, el 40,1, 53,1 y 6,8% de los pacientes tenía incremento, no cambios y disminución, respectivamente, en el BODE en los 24 meses se seguimiento. Usando 2 puntos de diferencia, 19,8, 78,5 y 1,7% pacientes tenían incremento, ausencia de cambios o disminución en el BODE en el seguimiento descrito, respectivamente.

El BODE basal predijo mortalidad y hospitalización con readmisión más temprana a medida que aumentaba la puntuación. La correlación del índice con el número de exacerbaciones fue débil (r = 0,301, p < 0,001). El cambio BODE al sexto mes (> 1, no cambios o > 1) fue marginalmente predictor de mortalidad. El cambio de un punto en los seguimientos posteriores no predijo mortalidad. Sin embargo, el aumento de un punto en comparación con la disminución y el no cambio mostró predecir readmisiones más tempranas.

Casanova, *et al.* (16) evaluaron a 1.198 sujetos, la mayoría hombres, desde 1997 hasta 2009, o hasta su muerte, en Florida y Tenerife. A los pacientes se les realizaron las pruebas y cuestionarios para calcular el BODE en la línea de base y al menos cinco veces al año. Se clasificaron los sujetos como estables si el cambio anual del VEF1 era menor de 40 o 100 ml observado en 66% o más de las mediciones. Se consideraron inestables si el cambio anual del VEF1 era mayor de 40 o 100 ml observado en 66% o más de las mediciones. Adicionalmente, se definieron estables o inestables para el BODE (cambios de un punto o más en el 66% o más de las mediciones) y sus dominios: IMC de 1 kg/m^2, 50 m en la caminata y una unidad de MRCm, teniendo observado un 66% o más de las mediciones.

De 1.198 pacientes, 403 tuvieron al menos cinco mediciones de la función pulmonar y 704 pacientes tenían al menos tres mediciones. El 21% tenían un patrón estable en la espirometría, con declinación mayor o igual a 40 ml/año, y 104 (26%) tenían un patrón estable de disminución < 40 ml/año. El 53% tenían un patrón inestable, el 9% tenían un empeoramiento estable (1 unidad o más) del BODE, el 53% tenían un cambio estable de menos de una unidad y el 38% tenían un patrón inestable. La variabilidad del IMC y del MRCm se encontró con poca relación frente a la mortalidad. Una disminución estable de los metros caminados (50 o más) por año fue predictor de mortalidad.

A 12 y 24 meses, el cambio del BODE fue predictor de mortalidad. Adicionalmente, el cambio en el BODE fue mejor predictor de mortalidad que los cambios en la caminata. El riesgo relativo para una progresión estable del BODE fue de 7,4 y 4,7, a los 12 y 24 meses, respectivamente. Dado que tres mediciones (basal y dos posteriores con seis meses de diferencia) resulta ser el mejor discriminador de mortalidad, los autores lo sugieren para la práctica clínica habitual.

5.5 Resumen de la evidencia

Artículos seleccionados tras realizar búsqueda de novo. La evidencia encontrada no permitió realizar revisiones sistemáticas, por lo cual se presenta la evidencia de los artículos individuales que contribuyeron al consenso de expertos.

Tabla 5.1 Artículos individuales que contribuyeron a la recomendación

Referencia /Tipo de estudio	Comparación	Población	# de estudios	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Nishimura 2012	Espirometría	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la enfermedad	1	Cambio anual en la espirometría	Declinadores rápidos: - 63 ± 2 ml/año. Declinadores lentos- 31 ± 1 ml/año. No declinadores - 2 ± 1 ml/año
Kelly 2012	CAT	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la enfermedad	1	Frecuencia de exacerbaciones	0-1/año: 20,1 (7,6) 2-4/año: 23,5 (7,8) > 4/año: 28,5 (7,3)
Kelly 2012	CAT	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la enfermedad	1	Disnea MRCm	$r^2 = 0{,}26$ $p < 0{,}0001$
Casanova 2007	Caminata de seis minutos	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la enfermedad	1	Cambio en metros de la caminata	Pacientes con la EPOC grave a cinco años, disminución del 19% (16 m/año). Pacientes con EPOC muy grave a cinco años, disminución del 25% (15 ml/año)
Ko 2010	BODE	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la	1	Mortalidad a 3 años	Índice de concordancia 0,68

		enfermedad			
Ko 2010	BODE	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la enfermedad	1	Primera readmisión en 3 años	Índice de concordancia 0,58
Casanova 2013	BODE	Pacientes con la EPOC en todo el espectro de la enfermedad	1	Mortalidad	RR para mortalidad en pacientes con progresión estable del BODE a 12 meses: 7,40 (IC 95%: 2,58-21,21). A 24 meses 4,50 (IC 95%: 2,11-9,57)

5.6. Formulación de las recomendaciones

5.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones

5.6.1.1 Consulta médica

El manejo del paciente con la EPOC, como se ha descrito durante el desarrollo de la guía de práctica clínica, requiere intervenciones, recursos y personal capacitado para el manejo integral del paciente y su familia.

Se realizó la búsqueda en la literatura respecto a con qué frecuencia debería ser valorado el paciente con el diagnóstico de la EPOC; en qué nivel de atención y por cuál profesional de salud (personal paramédico, médico general, familiar, especialista). Teniendo en cuenta la falta de evidencia para dar respuesta a lo previamente expuesto, se sometió a consenso de expertos, sin perder de vista los valores y preferencias de los pacientes.

Se construyó un modelo basado en la atención integral, dirigido por un grupo interdisciplinario dedicado al cuidado de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Este grupo debe contar con médicos preparados para brindar la atención en todos los niveles de complejidad de la

enfermedad, personal de enfermería y/o fisioterapia respiratoria, capacitado para evaluar, informar y analizar los indicadores de calidad, seguridad y gestión.

Este grupo es responsable del manejo integral y centralizado del paciente con la EPOC, se encarga del manejo de la enfermedad pulmonar y de las comorbilidades, solicitando las interconsultas a otras especialidades de acuerdo con la gravedad.

5.6.1.1.1 Grupo médico

Neumólogo: El grupo debe contar con un neumólogo que sirva de orientador y consultor, y que atienda a los pacientes con la periodicidad recomendada, de acuerdo con la gravedad (tabla 5.2). En caso de no tener un neumólogo en el lugar de residencia, el consultor primario puede ser un especialista en medicina interna capacitado en el manejo de los pacientes con la EPOC y se tendrá supervisión virtual del especialista (en neumología) para revisar los casos indicados de acuerdo con la gravedad.

Médicos de atención primaria: Médicos generales o de medicina familiar, capacitados en la atención de pacientes con la EPOC, encargados del control y manejo de los pacientes. Deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica, en su trabajo diario se apoyarán en el internista y solicitarán las valoraciones y controles indicados de acuerdo con la gravedad y las comorbilidades del paciente. Serán los encargados de las consultas prioritarias.

Grupo de apoyo de enfermedades respiratorias: Enfermeras y/o fisioterapeutas respiratorios, idealmente especializados o capacitados en la promoción, prevención, evaluación, rehabilitación y atención de pacientes con la EPOC, y cuando fuera necesario, auxiliares de enfermería. Son los encargados de hacer las pruebas diagnósticas básicas (espirometría, oximetría, caminata de seis minutos), intervenciones no farmacológicas (promoción y prevención, educación, rehabilitación pulmonar, etc.), asegurar el contacto y seguimiento de los pacientes, y la evaluación y seguimiento del programa, para garantizar la oportunidad, la calidad, la seguridad y la continuidad de la atención, soporte y orientación telefónica a los pacientes que lo necesiten.

Administrativo: De acuerdo con el número de pacientes, puede ser necesario contar con personal administrativo dedicado a garantizar la oportunidad, la calidad, la seguridad y la continuidad de la atención, y realizar seguimiento a los indicadores.

Plan de atención

Cuando se sospecha que un paciente tiene la EPOC, el médico de atención básica seguirá el algoritmo planteado en la pregunta tres de la guía de práctica clínica; si se encuentran factores de riesgo para

enfermedad pulmonar, el paciente se enviará a sesiones grupales de educación para control de factores de riesgo, tabaquismo, humo de leña, etc.

Tras realizar el diagnóstico, procederá a la evaluación de la gravedad por medio del índice BODE-BODEx (véase la pregunta cuatro); según dicha clasificación, el médico de atención básica solicita las consultas con el especialista, inicia el tratamiento farmacológico y remite al paciente al grupo de apoyo respiratorio para el manejo no farmacológico, y para asegurar el contacto y seguimiento.

Consulta de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y comorbilidades

Una vez establecido el diagnóstico de la EPOC por el médico de atención primaria, se espera que dentro del siguiente año el paciente sea evaluado por un internista, y de acuerdo con la gravedad, que sea valorado o al menos comentado en junta o virtualmente con un neumólogo. Se recomienda la existencia de una consulta de atención prioritaria y soporte telefónico. La consulta prioritaria puede ser realizada por médicos de atención primaria supervisados por un especialista en medicina interna o un neumólogo. En el siguiente punto se describe el plan de atención según la gravedad.

La EPOC leve (BODE-BODEx 0 puntos - disnea mMRC 0-1)

Atención primaria: Consulta de controles con el médico de atención primaria al menos dos veces al año para evaluar evolución, manejo de factores de riesgo, vacunación, adherencia al tratamiento, cambios de gravedad y ajustes del tratamiento.

Medicina interna: Una consulta con medicina interna al año, para revisión del diagnóstico, gravedad, manejo de la enfermedad, de las comorbilidades y definir si requiere una consulta con el neumólogo.

Neumólogo: Una consulta al año con el neumólogo. Si no hay disponibilidad local, debe ser comentado en junta o por medio de recursos virtuales.

Grupo de apoyo respiratorio: Una consulta al año para evaluación de gravedad y apoyo al tratamiento.

La EPOC moderado (BODE-BODEx 1-4 puntos y/o disnea mMRC 1-2 con menos de dos exacerbaciones/año)

Atención primaria: Consulta de controles con el médico de atención primaria al menos dos veces al año para evaluar evolución, manejo de factores de riesgo, vacunación, adherencia al tratamiento, cambios de gravedad y ajuste del tratamiento.

Medicina interna: Consulta con medicina interna al menos dos veces al año, para revisión del diagnóstico, gravedad, manejo de la enfermedad, de las comorbilidades y definir si requiere evaluación por el neumólogo.

Neumólogo: Consulta con neumólogo al menos una vez al año según la valoración de medicina interna.

La EPOC grave (BODE 5 a 6 - BODEx ≥ 5 puntos y/o disnea mMRC 2-3 con más de dos exacerbaciones/año)

Atención primaria y medicina interna: Consulta de controles con el médico de atención primaria supervisado por un especialista en medicina interna. En caso de tener disponibilidad de neumología, se plantea un esquema de valoración por medicina interna una vez al año y tres por neumología; en caso de que no haya disponibilidad de este último, las cuatro valoraciones anuales serán realizadas por medicina interna. La valoración por especialista tendrá como objetivo evaluar la evolución, manejo de la enfermedad, de las comorbilidades, factores de riesgo, vacunación, requerimiento de oxígeno domiciliario, adherencia al tratamiento, cambios de gravedad y ajuste del tratamiento.

Un médico internista o neumólogo puede supervisar a tres o cuatro médicos de atención primaria en cada sesión de consulta.

La EPOC muy grave (BODE ≥ 7 -BODEx ≥ 5 puntos y/o disnea mMRC 3-4 con exacerbaciones frecuentes que requieren ingreso hospitalario)

Atención primaria, medicina interna y neumología: Consulta de controles con el médico de atención primaria supervisado por un especialista en medicina interna. En caso de tener disponibilidad de neumología, se plantea un esquema de cuatro valoraciones al año por neumología; en caso de no disponibilidad de este último, las cuatro valoraciones anuales serán realizadas por medicina interna. La valoración por especialista tendrá como objetivo evaluar la evolución, manejo de la enfermedad, de las comorbilidades, factores de riesgo, vacunación, requerimiento de oxígeno domiciliario, adherencia al tratamiento, cambios de gravedad y ajuste del tratamiento.

Un neumólogo o médico internista puede supervisar a tres médicos de atención primaria en cada sesión de consulta.

Tabla 5.2 Esquema propuesto de plan de atención según la gravedad del paciente con la EPOC

Gravedad	Atención médica (N/año)			Grupo de apoyo respiratorio (N/año)			
	Atención básica	Medicina interna	Neumó-logo	Evaluación de la gravedad	Promoción y Prevención, educación, vacunas	Seguimiento de refuerzo	Rehabili-tación
Leve	2	1	1	1	1	1	
Moderado	2	2	1	1-2	1	2	Inicio
Grave	Apoyo	1	3	1-2	1	2	Inicio
Muy grave	Apoyo	4*	4	1-2	1	2	Inicio

* En caso de que no haya disponible un neumólogo, el paciente será valorado cuatro veces por medicina interna. Si hay un neumólogo disponible, las cuatro valoraciones/año serán por neumología.

N/año: Número de veces al año.

5.6.1.2 CAT (COPD Assessment Test)

La evidencia encontrada no permite recomendar la aplicación de CAT de forma seriada para el seguimiento de la EPOC; la evidencia encontrada muestra el impacto de esta herramienta como predictor de desenlaces para la evaluación inicial, lo cual muestra que la puntuación se asocia con variables clínicamente importantes. Sin embargo, no se encontró evidencia sobre el impacto de la medición seriada; el estudio seleccionado hizo evaluaciones puntuales como parte de la evaluación de pacientes nuevos y controles en consulta externa.

5.6.1.3 BODE-BODEx

Previamente, en el desarrollo de la guía tras la evaluación de los diferentes índices multidimensionales para la evaluación inicial de la gravedad de la EPOC, se seleccionó el índice BODE o BODEx, según la disponibilidad de la caminata de seis minutos para su clasificación. La evidencia disponible del impacto de estos índices en el seguimiento se documentó en dos estudios; Ko *et al* (15) efectuaron mediciones seriadas del BODE por 24 meses, empleando como punto de corte 1 punto de diferencia (aumento o disminución), el cambio BODE al sexto mes (> 1, no cambios o > 1) fue marginalmente predictor de mortalidad. El cambio de un punto en los seguimientos posteriores no predijeron mortalidad, el aumento de un punto en comparación con la disminución y el no cambio mostró predecir readmisiones más tempranas, pero dicho comportamiento se perdía durante el seguimiento.

Casanova *et al* (16) evaluaron el BODE en la línea de base, y al menos cinco veces al año se definieron como estables o inestables para el BODE (cambios de un punto o más en el 66% o más de las mediciones), a los 12 y 24 meses el cambio del BODE fue predictor de mortalidad, se documentó que

tres mediciones (basal y dos posteriores con seis meses de diferencia) resulta ser el mejor discriminador de mortalidad.

5.6.1.4 Caminata de seis minutos y espirometría

Están contenidos dentro de la evaluación multidimensional por BODE.

5.7 Consideración de beneficios y riesgos

Se considera que la aplicación de un índice multidimensional para el seguimiento de la gravedad de los pacientes genera beneficios claros para el manejo integral del paciente con la EPOC sin generar riesgos.

5.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participaron representantes de los pacientes, quienes aportaron en su desarrollo. Para esta recomendación en particular, consideraron que el abordaje integral de la valoración por un grupo multidisciplinario era superior a la evaluación individual por profesionales de la salud. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

5.9 Recomendaciones

Para la elaboración de la actual recomendación se efectuó una revisión sistemática de novo sin encontrar evidencia de alta calidad para generar la recomendación, por lo que se tomaron como referente los estudios observacionales seleccionados y se sometió a consenso de expertos, teniendo en cuenta los valores y preferencias de los pacientes. Dicho consenso de expertos fue formal, realizado por medio de votación durante la reunión de generación de recomendaciones.

Consulta médica

R18. Se sugiere que el manejo de los pacientes con la EPOC se realice mediante el trabajo de un grupo interdisciplinario dedicado al cuidado integral de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Recomendación débil a favor de la intervención. Consenso de expertos y preferencias de los pacientes.↑ ⊕⊖⊖⊖ Muy baja

(Véase la tabla 5.2, plan de atención según la gravedad del paciente con la EPOC).

Puntos de buena práctica clínica

- Para la evaluación de comorbilidades se sugiere el uso de herramientas como el índice de Charlson o el índice COTE (24,25) (anexo 8).

CAT

R19. Con la evidencia encontrada no sugerimos la realización de CAT de forma seriada para el seguimiento de los pacientes con la EPOC.

Recomendación débil en contra de la intervención.

⊕⊖⊖⊖ Muy baja

BODE

R20. Se sugiere la evaluación de la gravedad durante el seguimiento de los pacientes con la EPOC con el índice BODE; en caso de no tener disponibilidad de caminata de seis minutos con el índice BODEx. Esta se deberá realizar al menos una vez al año o idealmente dos veces al año en los pacientes con mayor gravedad inicial.

Recomendación débil a favor de la intervención.

⊕⊖⊖⊖ Muy baja

5.9 Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con la EPOC reciba un adecuado seguimiento durante el curso de la enfermedad, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

1. Conformar un grupo médico, paramédico y, cuando fuera necesario, administrativo para el manejo integral de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica.
2. Espirometría.
3. En los casos en que exista el recurso de la caminata de seis minutos, se debe realizar a todos los pacientes con la EPOC.

5.10 Recomendaciones de investigación

1. Se requiere mejor evidencia que sustente los esquemas de atención según la gravedad de la EPOC.
2. Se deberá evaluar el impacto del plan de atención propuesto por el grupo desarrollador de la guía.

Referencias

1. Van den Bemt L, Schermer T, van Weel C. Rational monitoring of COPD: where do current clinical guidelines stand? Eur Respir J. 2007;29:1078-81.
2. Van den Bemt L, Schermer T, Smeele I, et al. Monitoring of patients with COPD: a review of current guidelines' recommendations. Respir Med. 2008;102:633-41.
3. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013:CD009437.
4. Nici L, ZuWallack R, American Thoracic Society Subcommittee on Integrated Care of the COPD Patient. An official American Thoracic Society workshop report: the Integrated Care of The COPD Patient. Proc Am Thorac Soc. 2012;9:9-18.
5. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. Eur Respir J. 2006;28:123-30.
6. Wagg K. Unravelling self-management for COPD: what next? Chron Respir Dis. 2012;9:5-7.
7. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, et al. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. Am J Med. 2002;112:120-5.
8. Kelly JL, Bamsey O, Smith C, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. Respiration. 2012;84:193-9.
9. Agustí A, Soler JJ, Molina J, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? COPD. 2012;9:492-8.
10. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). BMC Pulm Med. 2012;12:20.
11. Gruffydd-Jones K, Marsden HC, Holmes S, et al. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial. Prim Care Respir J. 2013;22:37.
12. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:44-52.
13. Casanova C, Cote CG, Marín JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. Eur Respir J. 2007;29:535-40.
14. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Six-minute walk test as an outcome measure: are two six-minute walk tests necessary immediately after pulmonary rehabilitation and at three-month follow-up? Am J Phys Med Rehabil. 2008;87:224-8.
15. Ko F, Tam W, Tung A, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. Respir Med. 2011;105:266-73.
16. Casanova C, Aguirre-Jaíme A, de Torres J, et al. Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. Eur Respir J. 2013 (Epub ahead of print).

17. McKellar A, Cottrell WN, Whelan A. BODE score is a useful predictor of hospital admission in rural patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2008;13:438-43.
18. Marín JM, Cote CG, Díaz O, et al. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. Respir Med. 2011;105:916-21.
19. Lin Y-X, Xu W-N, Liang L-R, et al. The cross-sectional and longitudinal association of the BODE index with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chin Med J (Engl). 2009;122:2939-44.
20. Casanova C, de Torres J, Aguirre-Jaime A, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1015-21.
21. Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, et al. Predictors of health status do not change over three-year periods and exacerbation makes difference in chronic obstructive pulmonary disease. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:112.
22. Bu XN, Yang T, Thompson MA, et al. Changes in the BODE index, exacerbation duration and hospitalisation in a cohort of COPD patients. Singapore Med J. 2011;52:894-900.
23. Sanjaume M, Almagro P, Rodriguez-Carballeira M, et al. [Post-hospital mortality in patients re-admitted due to COPD. Utility of BODE index]. Rev Clin Esp. 2009;209:364-70.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.
25. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:155-61.

6. Tratamiento no farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

6.1 Formulación del problema

6.1.1 Pregunta clínica

En pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ¿cuál o cuáles son las estrategias no farmacológicas más adecuadas (educación, rehabilitación, cesación de tabaco, nutrición, apoyo psicológico, terapia respiratoria solos o en combinación), según la gravedad de la EPOC estable, en términos de exacerbación, hospitalización, complicaciones, supervivencia, síntomas, calidad de vida, obstrucción bronquial capacidad de ejercicio?

6.1.2 Fundamentación

Fumar causa síntomas respiratorios, pérdida de la función pulmonar y es un factor externo identificado como causa frecuente de la EPOC; al prevenir su consumo debe disminuir la incidencia de la enfermedad, y dejar de fumar podría disminuir el progreso de la enfermedad y mejorar la mortalidad (1,2).

Es importante conocer si la educación del paciente y de la familia sobre la enfermedad, y el uso de los medicamentos les permite prevenir y responder adecuadamente a las variaciones de esta; además, iniciar el tratamiento temprano de las exacerbaciones y consultar también en forma temprana para evitar hospitalizaciones (2).

La disnea es un síntoma frecuente y limitante, hace que el paciente disminuya o limite su actividad física, lo cual lleva a inactividad, con la consecuente disminución de su capacidad de ejercicio simplemente por desacondicionamiento o pérdida de entrenamiento; además, como consecuencia del daño pulmonar y por otros factores no bien entendidos, los pacientes con la EPOC presentan pérdida de peso y de la masa muscular, disminución de la capacidad de oxidación de las células musculares, lo que empeora aún más la capacidad de ejercicio, hasta limitarlos en las actividades diarias y en sus actividades básicas cotidianas (3-5).

La terapia respiratoria en cualquiera de sus métodos, nebulizaciones, ejercicios respiratorios, tos asistida, vibración, percusión y drenaje son ampliamente usados en el tratamiento de pacientes con la

EPOC. Su indicación está fundamentada en la alteración de los mecanismos de limpieza mucociliar y asociada con la baja eficiencia de la tos en los pacientes con la EPOC; además, los accesos de tos aumentan la disnea, la obstrucción de la vía aérea y pueden desencadenar broncoespasmo. Algunos pacientes con enfisema se benefician de ciertas estrategias de respiración, como la espiración con labios cerrados y la respiración diafragmática. Sin embargo, no es clara la utilidad de la terapia respiratoria en el manejo del paciente estable ni en las exacerbaciones (6,7).

Entre el 25 y el 40% de los pacientes con la EPOC pierden peso, y hasta el 25% de los pacientes con la EPOC grave tienen índice de masa libre de grasa disminuido. Diversos estudios han identificado el bajo peso como indicador de mal pronóstico en la EPOC, relacionado con menor capacidad de ejercicio y con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad (8,9). Desde hace años se han hecho estudios para evaluar el impacto de la recuperación nutricional sobre la masa muscular, la fuerza, la capacidad de ejercicio y el pronóstico.

6.1.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, enfermeras, nutricionistas, fisioterapeutas respiratorios, médicos especialistas o con experiencia en clínica en el tratamiento de la EPOC. Pacientes y sus cuidadores.
Aspecto clínico	Tratamientos no farmacológicos de la EPOC: educación, rehabilitación, cesación de tabaco, nutrición, apoyo psicológico, terapia respiratoria.
Usuarios	Médicos generales, enfermeras, nutricionistas, fisioterapeutas respiratorios, médicos especialistas o con experiencia clínica en el tratamiento de la EPOC. Pacientes y sus familiares. Tomadores de decisiones.
Escenario	Primero, segundo y tercer niveles de complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Población en Colombia mayor de 18 años con diagnóstico de la EPOC.
Alternativas identificadas	Educación de los pacientes para el autocuidado.
	Programas de rehabilitación pulmonar para pacientes seleccionados, según la gravedad de la patología.
	Programas y tratamientos farmacológicos y conductuales para la cesación del tabaquismo.
	Suplementación nutricional.
	Apoyo psicológico.
	Terapia respiratoria.
Desenlaces críticos	Exacerbación.
	Hospitalización.
	Calidad de vida.
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica	

A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivo de la guía (véase anexo 3 de búsqueda y evaluación de GPC), y de la intervención de apoyo psicológico, se encontró en la guía GesEPOC una revisión sistemática de buena calidad, a la cual se le realizó proceso de actualización. Para los temas educación, rehabilitación, cesación de tabaco, nutrición, terapia respiratoria no se encontró información.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas para los temas educación, rehabilitación, cesación de tabaco, nutrición, terapia respiratoria; estás búsquedas se realizaron en Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. Posteriormente, a las revisiones identificadas se les realizó análisis crítico de la calidad por medio de la herramienta SIGN, al seleccionar aquellas de alta calidad. Posteriormente, se hizo un proceso de actualización de la búsqueda de evidencia realizada por la revisión fuente y se identificaron las publicaciones relevantes hasta mayo de 2013.
Criterios de inclusión y de exclusión	***Inclusión*** Población: pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de la EPOC. Exposición: Educación Rehabilitación Cesación de tabaco Nutrición Terapia respiratoria Apoyo psicológico Desenlaces críticos: Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, capacidad de ejercicio. Desenlaces importantes: Supervivencia, síntomas, obstrucción bronquial. Idioma: sin límite. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis. Exclusión: publicaciones anteriores a 2007.
Selección de estudios	***Educación*** Se preseleccionaron 46 artículos, de los cuales se seleccionó una referencia para apreciar. Esta referencia fue incluida para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se hizo el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente 'Pacientes con diagnóstico de la EPOC', no asma, que documentaran como intervención la educación o guías de automanejo, en los cuales el grupo control recibiera cuidado usual. También, cuando el programa de educación transmitiera información acerca de la EPOC o su tratamiento de forma verbal, escrita, visual o audio. Se excluyeron los estudios en los cuales la educación estuviera dirigida principalmente a rehabilitación pulmonar. Se preseleccionaron 454 artículos, de los cuales se seleccionaron 12 artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; de los artículos apreciados, cinco fueron incluidos para actualizar la elaboración de la recomendación, tres fueron excluidos por inadecuada calidad metodológica y cuatro fueron excluidos por no considerarse pertinentes respecto a la relación sistemática fuente. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la

	recomendación fue la calidad del estudio calificada "+" o "++" de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. ***Rehabilitación*** Se preseleccionaron 123 artículos, de los cuales se seleccionaron 11 referencias para apreciar; de estas, se incluyó una para la elaboración de la recomendación, se excluyeron diez revisiones, pues no eran relevantes para la pregunta de interés, su enfoque estaba relacionado con ejercicios o técnicas específicas de la rehabilitación pulmonar y no con un enfoque general de su beneficio. Posteriormente, se realizó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: ensayos clínicos aleatorizados que comparen la rehabilitación pulmonar con el cuidado usual, programas de rehabilitación intra- y extrahospitalarios de al menos cuatro semanas de duración. Se excluyeron los estudios en los cuales al grupo control se le realizara educación. Se preseleccionaron 604 artículos y se seleccionaron diez artículos para apreciar; teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente, de los artículos apreciados se incluyeron seis para actualizar la elaboración de la recomendación, los cuatro restantes fueron excluidos por inadecuada calidad metodológica. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "+" o "++", de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. ***Nutrición*** Se preseleccionaron 38 artículos y se seleccionaron cinco referencias para apreciar; de estas, tres fueron excluidas, dado que las intervenciones y desenlaces evaluados no eran pertinentes para nuestra pregunta de interés. Se excluyó una revisión tras la evaluación SIGN por calidad "+", se incluyó una revisión con evaluación de calidad SIGN "++" y fue incluida para la elaboración de la recomendación; posteriormente, se hizo el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente. En ensayos clínicos aleatorizados controlados, en pacientes con la EPOC estable que recibieran soporte nutricional oral, enteral o parenteral comparado con placebo, cuidado usual o regímenes como sustancias anabólicas, el soporte debía recibirse al menos por dos semanas. Se excluyeron los pacientes en la unidad de cuidado intensivo (UCI) o en los que el régimen con sustancias anabólicas fuera la intervención primaria. Se preseleccionaron 35 artículos, de los cuales se seleccionaron cuatro artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; de los artículos apreciados se incluyó uno para actualizar la elaboración de la recomendación. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "+" o "++", de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. ***Apoyo psicológico*** Se preseleccionaron 19 artículos, de los cuales se seleccionó una referencia para apreciar, la cual fue incluida para la elaboración de la recomendación;

	posteriormente, se efectuó el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente; artículos en inglés, con evaluación detallada de la intervención psicológica, con el objetivo de disminuir la ansiedad, depresión y/o mejorar la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de la EPOC confirmado con espirometría. Fueron excluidos estudios en los cuales los participantes tuvieran comorbilidades o asma. Se preseleccionaron 35 artículos y tres fueron seleccionados para apreciar teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; de los artículos apreciados se incluyó uno para actualizar la elaboración de la recomendación, uno fue excluido por inadecuada calidad metodológica y el otro estudio no evaluaba ninguno de los desenlaces de interés para nuestra guía. ***Terapia respiratoria*** Se preseleccionaron 68 artículos, de los cuales se seleccionaron dos referencias para apreciar; una se seleccionó para la elaboración de la recomendación, posteriormente se hizo el proceso de actualización empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados, ensayos de cohorte transversal aleatorizados, pacientes con diagnóstico de la EPOC, enfisema o bronquitis crónica; enfermedad estable o exacerbación. Cualquier técnica cuyo objetivo principal fuera la limpieza de esputo de la vía aérea. Se excluyeron estudios que incluyeran pacientes con asma, bronquiectasias, fibrosis quística, requerimiento de soporte respiratorio artificial. Se preseleccionaron 44 artículos, de los cuales se seleccionaron cuatro artículos para apreciar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la revisión fuente; de los artículos apreciados se incluyó uno para actualizar la elaboración de la recomendación, uno fue excluido por inadecuada calidad metodológica, dos fueron excluidos dado que el grupo control no cumplía con los criterios de la revisión (recibió algún tipo de intervención) y la comparación fue un tipo de técnica en particular. ***Cesación de tabaco*** Se consideró en relación con esta exposición tomar como referente la *Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la cesación de la adicción al tabaco* en Colombia, publicada en *Biomédica* (10).
Listado de estudios incluidos y excluidos	***Educación*** *Revisión sistemática* Incluidos: Effing T, Monninkhof EM, van der Valk PDLPM, van der Palen J, van Herwaarden CLA, Partidge MR, *et al.* 2007; (11) *Actualización* Incluidos: Cabedo García VR, Garcés Asemany. 2010 (3) Wakabayashi R, Motegi T, Yamada K, Ishii T. 2011 (4) Jarab AS, Alqudah SG, Khdour M, Shamssain M. 2012 (5) McGeoch GR, Willsman KJ. 2006 (6) Rice KL, Dewan N. (7) Excluidos:

	Sridhar M, Taylor R, Dawson S. 2008 (8) Khdour MR, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC. 2009(9) Kheirabadi GR, Keypour M, Attaran N. 2009 (12) Garcia-Aymerich J, Hernández C, Alonso A, Casas A. 2007 (13) Chavannes NH, Grijsen M, van den Akker M. 2009 (14) Wood-Baker R, Reid D, Robinson A, Walters EH. 2012 (15) Belfer MH, Reardon JZ. 2009 (16) ***Rehabilitación*** *Revisión sistemática* Incluidos: Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson T, Martin S. 2009 (17) Excluidos: Pan L, Guo YZ, Yan JH, Zhang WX. 2012 (18) Thomas MJ, Simpson J, Riley R. 2010 (19) Vieira DSR, Maltais F, Bourbeau J. 2010 (20) Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP. 2010 (21) Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, Brooks D. 2008 (22) Heneghan NR, Adab P, Balanos GM. 2012 (23) Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS. 2011 (24) Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. 2011 (25) Costi S, Di Bari M, Pillastrini P, D'Amico R. 2009 (26) Martín-Valero R, Cuesta-Vargas AI. 2010 (27) ***Actualización*** Incluidos: Regiane Resqueti V, Gorostiza A, Gáldiz JB. 2007 (28) Stav D, Raz M, Shpirer I. 2009 (29) Fernández AM, Pascual J, Ferrando C. 2009 (30) Karapolat H, Atasever A, Atamaz F. 2007 (31) Elçi A, Börekçi S, Ovayolu N, Elbek O. 2008 (32) Barakat S, Michele G, George P, Nicole V. 2008 (33) Excluidos: Ghanem M, Elaal EA, Mehany M. 2010 (34) Theander K, Jakobsson P, Jörgensen N. 2009 (35) Gottlieb V, Lyngsø AM, Nybo B, Frølich A. 2011 (36) Román M, Larraz C, Gómez A, Ripoll J. 2013 (37) ***Nutrición*** *Revisión sistemática* Incluidos: Ferreira I, Brooks D, White J, Goldstein R. 2012 (38) Excluidos: Tsiligianni IG, van der Molen T. 2010 (39) Collins PF, Elia M, Stratton RJ. 2013 (40) Collins PF, Stratton RJ, Elia M. 2012 (41) Cobróles Vega RA. 2010 (42)

	Actualización Incluidos: Dal Negro R, Testa A, Aquilani R. 2012 (43) Excluidos: Gurgun A, Deniz S, Argın M. 2013 (44) ***Apoyo psicológico:*** *Revisión sistemática* Incluidos: Baraniak A, Sheffield D. 2011(45) *Actualización* Incluidos: Lamers F, Jonkers CCM, Bosma H, Chavannes NH. 2010 (46) Excluidos: Hynninen MJ, Bjerke N, Pallesen S. 2010 (47) Heslop K, De Soyza A, Baker CR, Stenton C. 2009 (48) ***Terapia respiratoria*** *Revisión sistemática* Incluidos: Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE. 2012 (49) Excluidos: Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. 2012 (50) *Actualización* Incluidos: Ninguno. Excluidos: Venturelli E, Crisafulli E, DeBiase A, Righi D. 2013 (51) Chakravorty I, Chahal K, Austin G. 2011 (52) Cross JL, Elender F, Barton G, Clark A. 2010 (53) Martins JA, Dornelas de Andrade A, Britto RR. 2012 (54)

Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: Pregunta 6

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Seleccionado/encontrado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC (véase anexo 1). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 3. "Therapeutics" [Mesh]	Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin límite de idioma	01/01/2008 15/05/2013	

	4. “Drug Therapy” [Mesh] 5. (#3) NOT #4 6. ((#1) AND #2) AND #5 7. “Education” [Mesh] 8. “Rehabilitation” [Mesh] 9. “Nutrition Therapy” [Mesh] 10. “Behavioral Disciplines and Activities” [Mesh] 11. “Respiratory Therapy” [Mesh] (#6) AND #7 (#6) AND #8 (#6) AND #9 (#6) AND #10 (#6) AND #11			 18 66 3 13 68
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas y EPOC (véase anexo 2). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: ‘education’/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py ‘rehabilitation’/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py ‘nutrition’/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py ‘psychology’/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py ‘respiratory care’/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py			 28 57 35 6 0
BVS LILACS	((epoc) OR (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)) AND (revisión sistemática)			0/14

6.4 Resumen de hallazgos

6.4.1 Educación

Para cualquier enfermedad, se esperaría que la *educación*, entendida como el conocimiento de aquella, sus causas, manifestaciones clínicas, factores que la empeoran o mejoran, tratamiento, uso correcto de los medicamentos, signos de deterioro o descompensación y cómo tratarlos, aumente el entendimiento y cambie el comportamiento del paciente ante su condición, mejore el tratamiento y la evolución. Los desenlaces que se pueden medir para evaluar si la educación tiene impacto podrían ser: uso adecuado de los medicamentos, reducción o retardo en el daño o impacto de la enfermedad, reducción en consultas a urgencias y hospitalizaciones. En la EPOC hay un gran número de publicaciones que buscan evaluar la eficacia de la educación; sin embargo, hay mucha variedad en el contenido, metodología, seguimiento y evaluación de un estudio a otro, lo cual dificulta su análisis. Tras la evaluación de calidad se seleccionó la revisión publicada por Cochrane Airways Group en 2007 (11), en la cual se evaluaron los métodos empleados y la eficacia de los programas de educación en automanejo en pacientes con la EPOC sobre indicadores de salud y el uso de los servicios sanitarios. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, se excluyeron estudios centrados solo en rehabilitación pulmonar y sin grupo control con cuidado usual. Identificaron 14 estudios, hicieron 15 comparaciones, no se pudo hacer metaanálisis por heterogeneidad de los estudios.

Los estudios mostraron una disminución en la probabilidad de hospitalización en el grupo que recibió educación (OR 0,64; IC95%: 0,47-0,89), con un número necesario por tratar (NNT) en un año de 10 (6 a 35) cuando la probabilidad de exacerbaciones es del 51% y un NNT de 24 (26 a 80) cuando la probabilidad de exacerbaciones es del 13%.

Los instrumentos para medir la calidad de vida difieren ampliamente entre los estudios. Uno de los usados es el cuestionario de enfermedad específico, SGRQ, en siete estudios, en los cuales se encontró una diferencia en el puntaje total entre el grupo de intervención y el grupo control de diferencia media (DM) -2,58; (IC95%: -5,14- -0,02, hasta alcanzar una diferencia estadísticamente significativa, pero no clínicamente relevante, dado que no alcanza el umbral de significancia clínica de cuatro puntos. La disnea medida con la escala de Borg mejoró de forma estadística, pero con un cambio muy pequeño DM -0,53; IC95%: -0,96 a -0,10. Los autores concluyen que es probable que la educación en automanejo mejore las hospitalizaciones, pero no hay datos para hacer recomendaciones sobre el tipo y contenido de los programas.

Respecto a la función pulmonar evaluada por VEF1, seis estudios fueron incluidos en el metaanálisis, sin encontrar una diferencia significativa en el deterioro del VEF 1 predicho entre el grupo de intervención y el grupo control DM 0,04 (IC95%: -0,12-0,21).

Al evaluar la capacidad de ejercicio, cinco estudios utilizaron la medida de la prueba de caminata de seis minutos, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa DM -6,25 (IC95%: -24,05-11,55; ello expuso, además, una heterogeneidad significativa entre los estudios.

Posteriormente, otras publicaciones han revisado el papel de la educación en diferentes escenarios, algunos han evaluado intervenciones puntuales, otros programas más estructurados incluyen educación con sesiones de refuerzos o seguimiento intermitente por enfermeras, farmaceutas o terapeutas; dichos estudios muestran la misma tendencia a favor de la revisión sistemática, sin cambios sustanciales en las medidas de asociación.

Un estudio evaluó el efecto sobre el BODE en 94 pacientes con la EPOC en quienes existía un 50% de índice de analfabetismo; de una sesión de educación más un refuerzo al mes siguiente enseñando a usar los inhaladores (3), después de dos meses de tratamiento en el grupo que recibió la educación mejoró la disnea medida por MRCm -0,85; puntos IC95%: -1,14- -0,56, la distancia caminada a 6,19 m más, (IC95%: -4,02-16,40) y se observó disminución en el BODE -0,82; (IC95%: -1,16- -0,46). Si bien son valores muy pequeños, constituyen diferencias estadísticamente significativas, y en el grupo control empeoraron. Como limitaciones, el tiempo de seguimiento es corto, no confirmaron el aprendizaje ni informaron cuantos pacientes usaban bien los inhaladores en cada grupo, pero la mejoría en la disnea y en la caminata podría estar relacionada con mejor uso de los broncodilatadores.

Otro estudio (6) dirigió la educación a la identificación y evaluación de la gravedad de los síntomas de exacerbación, para que el paciente, de acuerdo con un plan escrito y personalizado, iniciara el tratamiento con esteroides y antibióticos. Los pacientes que recibieron educación, después de un año tenían más conocimiento sobre la identificación y manejo de exacerbaciones, pero no encontraron diferencias en la calidad de vida (SGRQ), depresión y ansiedad (Hospital Anxiety and Depression Scale), consultas a atención primaria, hospitalizaciones, uso de antibióticos y esteroides orales.

En otro estudio (5), la intervención educativa fue dada por farmaceutas; incluyó educación sobre conocimiento de la EPOC, manejo de los síntomas, tipo de medicamentos, indicaciones, dosis, forma de uso, efectos secundarios, importancia del ejercicio y técnica de expectoración. En seis meses de seguimiento no se documentó cambio en calidad de vida, pero mejoró el conocimiento, aumentó la adherencia a los medicamentos y redujo las hospitalizaciones.

Estudios que además de educación incluyen plan de acción escrito, disponibilidad de medicamentos para usar en las exacerbaciones, seguimiento para control y refuerzo educativo, han mostrado disminución en el uso de los recursos de salud, en la mortalidad y, algunos, en hospitalizaciones y consultas a urgencias.

Un estudio multicéntrico (7) incluyó a 743 hombres con la EPOC grave, para evaluar el impacto de una sesión de educación por terapeutas, refuerzo telefónico mensual y plan de acción escrito para manejo de exacerbaciones sobre el uso de recursos de salud, el comportamiento del paciente ante las exacerbaciones, el uso de medicamentos, evaluando la calidad de vida y la mortalidad en un año de seguimiento.

Los pacientes de cuidado usual recibieron una página con el resumen del manejo de la enfermedad y contaron con la posibilidad de consultar telefónicamente a enfermería 24 horas al día. La intervención fue: una sesión de educación de 1 a 1,5 horas sobre información general de la EPOC, uso de inhaladores, revisión y uso de medicamentos, vacunación, ejercicio, tabaquismo, higiene de manos. Se entregó plan de acción escrito personalizado, medicamento para uso en caso de exacerbaciones y disponibilidad de línea de consulta las 24 horas.

No se encontraron diferencias en la mortalidad entre los dos grupos, pero las hospitalizaciones y consultas a urgencias por la EPOC fueron significativamente menores en el grupo de intervención, 48 frente a 82 por 100 pacientes, por año; aun después de ajustar por edad y VEF1 el promedio de la frecuencia acumulada de las hospitalizaciones y consultas a urgencias por la EPOC fue de 0,82 en los pacientes de cuidado usual frente a 0,48 por paciente en el grupo de intervención (diferencia 0,34; IC95%: 0,15-0,52; *p*: 0,001). Igualmente, el número de pacientes que presentaron alguno de estos eventos fue menor en el grupo de intervención, 39,1 frente a 27,4% (diferencia, 11,7%; IC95%: 4,9-18,4; $P < 0{,}001$). Además, se encontró reducción significativa en diferentes casos: en hospitalizaciones por causa cardiovascular o pulmonar, -49%; en hospitalización por cualquier causa, -29%; en consultas de urgencias por todas las causas, -27%.

La calidad de vida (SGRQ) empeoró 6,4 puntos en cuidado usual y 1,3 en el grupo de intervención (diferencia, 5,1; IC95%: 2,5-76; $P < 0{,}001$). Como un objetivo fue optimizar el uso y tipo de inhaladores, la intervención pudo influir en que más pacientes usaran broncodilatadores de acción larga en el grupo de intervención, pero en una proporción que parece no contribuir al resultado.

Otro estudio (4) evaluó un programa de educación en pacientes geriátricos con la EPOC, edad promedio de 71 años. Programa de educación de 6 meses, una sesión individual de 30 minutos cada mes y 6 meses de seguimiento. Educación guiada de acuerdo con evaluación de necesidades educativas

identificadas con el cuestionario "*lung information needs questionaire score*", más plan de acción escrito individual y entrega de folletos, comparado con educación no guiada, sin folletos, sin plan de acción escrito. En el tipo de intervención a los 12 meses mejoró el cuestionario de actividades de la vida diaria, el índice de BODE y el cuestionario de necesidades educativas, sin cambios en la calidad de vida (SGRQ) ni visitas a urgencias. Durante el periodo de educación se documentaron menos exacerbaciones en el grupo de intervención, pero se consideró que se trataba de un grupo pequeño y el seguimiento era corto para evaluar exacerbaciones.

6.4.2 Rehabilitación

Desde hace muy pocos años la rehabilitación respiratoria ha tomado un auge primordial en el manejo de los pacientes con enfermedad respiratoria crónica, debido primordialmente al avance en el entendimiento de la importancia de las consecuencias sistémicas que tienen las enfermedades respiratorias crónicas, fundamentalmente sobre el sistema musculoesquelético. Esta limitación funcional lleva a desacondicionamiento y, finalmente, a debilidad y atrofia muscular (55). Como resultado, el individuo comienza a experimentar mayor grado de disnea e intolerancia a la actividad, lo cual aumenta la pérdida de la capacidad física. Al continuar este ciclo vicioso de inactividad, el sujeto percibe mayores grados de ansiedad, depresión y temor para realizar actividades mínimas de la vida diaria, hasta limitarse por completo, recurriendo con mayor frecuencia a los servicios de salud.

La rehabilitación respiratoria recientemente fue redefinida por el Consenso americano y europeo de rehabilitación respiratoria como:

> Un programa multidisciplinario basado en evidencia científica y diseñado individualmente para pacientes con enfermedad respiratoria crónica, sintomáticos e incapaces para desarrollar adecuadamente sus actividades de la vida diaria; sus objetivos están encaminados a disminuir los síntomas, mejorar la capacidad funcional y disminuir la utilización de recursos asistenciales al estabilizar o revertir las manifestaciones sistémicas de la enfermedad (56).

Lacasse *et al* (17) realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar el impacto de la rehabilitación pulmonar sobre la calidad de vida y la capacidad de ejercicio en pacientes con la EPOC. Incluyó estudios aleatorizados con grupo control en tratamiento usual, se definió rehabilitación como entrenamiento con ejercicio al menos cuatro semanas con o sin educación y/o soporte psicológico, de forma ambulatoria o domiciliaria. Se incluyeron 31 estudios en los que se documentó mejoría significativa en todos los desenlaces. La calidad de vida medida con CRQ (*Chronic respiratory questionnaire scores for dyspnea, fatigue, emotional function and mastery*) mostró mejoría con variaciones mayores del umbral de significancia clínica en todos los dominios (11 estudios). Seis

estudios usaron SGRQ (*Saint George respiratory questionaire,* dominios síntomas, impacto, actividad, total), la calidad de vida mejoró en forma significativa en dos de los tres dominios: impacto y actividad.

El cambio en el puntaje total DM -6,11 (-8,98- -3,24) mostró una magnitud del efecto mayor que la mínima diferencia clínicamente significativa. Para la capacidad de ejercicio y el ejercicio máximo, el beneficio fue pequeño y ligeramente menor del umbral de importancia clínica. Dieciséis estudios usaron la caminata de seis minutos, la distancia caminada mejoró 48 m (IC95%: 32-65, N = 16 estudios); 13 estudios evaluaron la capacidad de ejercicio máximo con prueba en cicloergómetro, la diferencia fue 8,4 *watts* (IC95%: 3,4-13). Esta revisión muestra que la rehabilitación pulmonar mejora la calidad de vida y la capacidad de ejercicio de los pacientes con la EPOC.

Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos en programas ambulatorios supervisados de 8 (33) y 14 (31) semanas, y en uno de ellos mostró que un mes después se pierde la mejoría en la capacidad de ejercicio, pero no en la calidad de vida.

Otros estudios muestran efectividad con programas domiciliarios. Un estudio (32) evaluó a 78 pacientes con la EPOC, la mayoría de pacientes en estadio grave (50%) o moderado (30%). Se practicó en un hospital de atención secundaria, el programa fue manejado por enfermeras que recibieron dos semanas de entrenamiento en otro hospital e incluyó educación, autocuidado, uso de medicamentos, recomendaciones de nutrición, control de disnea, manejo de secreciones. Se hizo plan de rehabilitación individual y se supervisó la primera sesión; se recomendó hacer cinco a diez minutos de ejercicio dos veces al día bajo supervisión de un familiar y 90 minutos dos veces por semana, una caminata de 45 minutos, ejercicio de miembros superiores y abdominales. Se hizo contacto telefónico semanal para estimular la rehabilitación, evaluación uno, dos y tres meses.

En el grupo de rehabilitación disminuyó significativamente la disnea MRCm (3,18 ± 0,55 frente a 2,85 ± 0,67; p = 0,001), mejoró la caminata de seis minutos (312,43 ± 51,26 m frente a 328,85 ± 48,82 m; p = 0,001). La calidad de vida medida con SGRQ mejoró en el grupo de rehabilitación a los dos y tres meses, los síntomas de depresión y ansiedad disminuyeron significativamente entre el primer y tercer mes (Hospital Anxiety and Depression Scale, 17,51 ± 6,18 frente a 13,54 ± 3,93; P = 0,001). Los desenlaces no cambiaron en el grupo control. Este estudio muestra la eficacia de la rehabilitación pulmonar en casa, bajo responsabilidad del paciente, con refuerzo telefónico semanal, manejado por enfermeras sin especialización formal en un hospital de segundo nivel.

Dos estudios (28) evaluaron la eficacia de la rehabilitación pulmonar en casa, en pacientes con la EPOC grave o muy grave. Son estudios aleatorizados, que comparan un grupo control con tratamiento usual frente a rehabilitación pulmonar en casa, la cual incluye educación y ejercicio físico por nueve y ocho

semanas con supervisión directa en casa o telefónica, y seguimiento con contacto mensual por 6 y 12 meses, respectivamente. A pesar de tener pocos pacientes (38 y 50) y que los pacientes que terminaron el seguimiento fue reducido (15 frente a 14, 27 frente a 14), la calidad de vida, la distancia caminada y la disnea mejoraron significativamente en el grupo de rehabilitación pulmonar, lo que muestra que sus beneficios se logran también en pacientes graves. La disnea empeoró nuevamente en el estudio a seis meses; los otros beneficios logrados se mantuvieron por los meses de seguimiento.

Un estudio evaluó el impacto de la rehabilitación pulmonar dos veces por semana, por tres años consecutivos (29). Incluyó a 80 pacientes con la EPOC en estadios moderado y grave, menores de 70 años, VEF1 entre 30% y 60%, no fumadores por más de dos años, sin falla cardiaca, infarto, cáncer, enfermedad cerebrovascular. Los pacientes que usaban broncodilatadores de acción larga o combinación de B2 de acción larga con esteroide inhalado fueron pareados por edad, género, IMC, tabaquismo, VEF1 en los dos grupos; así, terminaron 34 en el grupo de rehabilitación y 33 en el grupo control. A los tres años, el VEF1 disminuyó en los dos grupos, pero la caída fue menor en el grupo de rehabilitación (74 frente a 149 ml, $p < 0{,}001$). La capacidad de ejercicio fue significativamente mejor al año y a los tres años de la rehabilitación. Comparando el basal con el resultado al tercer año, el trabajo máximo sostenido pasó de 30 a 78 *watts* ($p < 0{,}01$) y el tiempo máximo sostenido en bicicleta pasó de 6 a 11 minutos ($p \leq 0{,}01$), mientras que en el grupo control no se encontraron cambios.

A continuación se describen los mínimos componentes del programa de rehabilitación pulmonar: dentro del equipo interdisciplinario se debe encontrar el personal de fisioterapia, estos profesionales de salud se encargan de hacer una valoración integral al paciente con la EPOC; la evaluación fisioterapéutica consta de movilidad articular, fuerza muscular, flexibilidad, equilibrio, coordinación, postura, conocimiento acerca de las limitaciones en las actividades de la vida diaria, entre otras (57).

Posterior a la valoración de magnitud de síntomas y signos, tolerancia al ejercicio, impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria, depresión y ansiedad se da inicio al desarrollo del programa, el cual puede realizarse de forma individual o grupal, dependiendo de los objetivos propuestos y las necesidades de cada persona. En general, las sesiones de entrenamiento físico, apoyo educacional y psicoterapéutico se practican de forma grupal, lo cual da la oportunidad de compartir experiencias y crear un grupo de apoyo, situación que favorece una mejor calidad de vida.

La British Thoracic Society, en las guías publicadas en 2013 (58), recomienda que los programas de rehabilitación pulmonar deben ser de 6 a 12 semanas, al menos 12 sesiones, deben ser supervisadas dos veces a la semana, debe incluir ejercicio físico, combinación de entrenamiento aeróbico y de resistencia, educación sobre la enfermedad, intervención psicológica y social.

6.4.3 Nutrición

Ferreira *et al* (38) realizaron una revisión sistemática en el 2012, cuyo objetivo fue determinar el impacto del soporte nutricional en los pacientes con la EPOC estable; los desenlaces que evaluaron fue el impacto sobre las medidas antropométricas, resistencia, estiramiento de músculos respiratorios y periféricos, fuerza, capacidad funcional al ejercicio y calidad de vida. El estudio incluyó ensayos clínicos aleatorizados controlados; fueron seleccionados 17 estudios (*N*: 632), en los cuales los pacientes recibieran soporte oral, enteral o parenteral, comparado con placebo, dieta usual o regímenes con sustancias anabólicas.

Se describirán los resultados de los desenlaces de importancia para nuestra pregunta de interés (capacidad funcional del ejercicio, calidad de vida y obstrucción bronquial medida por VEF1). Siete estudios de los 17 midieron la capacidad funcional de ejercicio, tras la evaluación metodológica se incluyeron cinco artículos (*N*: 142), la evidencia era de baja calidad (limitación en el diseño del estudio e imprecisión) y no se documentó una diferencia significativa en el número de metros en la caminata de seis minutos (DM 14,05 m; IC95%: -24,75-52,84); estos datos se categorizaron como resultados medidos como valores finales.

Adicionalmente, se determinaron resultados medidos como cambio en relación con los datos basales, en los cuales se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados (*N*: 140), con evaluación de la calidad de la evidencia baja (imprecisión y riesgo de sesgos). Se reportó una diferencia significativa entre los resultados basales y postratamiento (DM 39,96; IC95%: 22,66-57,26); sin embargo, solo dos estudios proporcionaron datos de cambio. Hubo una alta correlación (0,967) entre el inicio y el final del estudio.

Para la obstrucción bronquial medida por VEF1 se emplearon siete ensayos clínicos (*N*: 228) considerados evidencia de baja calidad, no se documentaron cambios (DM -0,03; IC95%: -0,23-0,16) cuando se midió tanto en litros como en porcentaje predicho.

En el caso de calidad de vida, se emplearon siete experimentos clínicos aleatorizados; para cuatro ensayos se consideró evidencia de baja calidad (imprecisión, limitaciones en el diseño del estudio), no se informó diferencia en el HRQoL (cuestionario de salud relacionado con la calidad de vida) (SMD -0,36; IC95%: -0,77-0,06). Al evaluar el cuestionario SGRQ se documentó una mejoría significativa en el grupo del suplemento (MD -6,55; IC95%: -11,7- -1,41).

Posterior a la publicación de la revisión sistemática descrita, en la actualización se documentó un estudio realizado por R. W. Dal Negro *et al* (43), de la universidad de Verona, Italia, en pacientes con la EPOC grave en programa de rehabilitación pulmonar, con índice de masa muscular menor de 23 kg/m^2 (*N*: 88); 44 recibieron suplemento de aminoácidos esenciales (AAe) y 44, placebo. Tras el seguimiento

por 12 semanas, el rendimiento físico fue significativamente mayor frente al rendimiento basal solo en los pacientes que recibieron AAe (1140,33 ± 524,69 y 638,68 ± 662,1 pasos/día, respectivamente, p = 0,02); la comparación frente al grupo placebo también es altamente significativa (p = 0,003). La puntuación SGRQ mejoró significativamente solo en los pacientes de AAe (69,35 ± 9,51 frente a basal 72,04 ± 8,62, p <0,01), y los cambios fueron significativamente diferentes a los medidos en el grupo de placebo (p < 0,001).

6.4.4 Apoyo psicológico

Amy Baraniak y David Shiefield (45), de la Universidad de Derby UK, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la eficacia de las intervenciones psicológicas en pacientes con la EPOC; los desenlaces que evaluaron fueron ansiedad, depresión y calidad de vida; para efecto de nuestra pregunta de interés enfatizaremos en los resultados en relación con calidad de vida.

La búsqueda desarrollada por los autores incluyó bases de datos de salud y psicología, inicialmente se revisaron 15.772 títulos, resúmenes y textos completos, tras lo cual se seleccionaron nueve estudios (*N*: 523); cuatro estudios incluyeron pacientes con la EPOC moderada a grave y uno incluyó pacientes con la EPOC leve a grave; en los cuatro estudios restantes no se informó clasificación de gravedad. De los 523 pacientes, 270 fueron expuestos a intervenciones psicológicas, seis estudios evaluaron terapias cognitivo-conductuales (terapia enfocada en la vinculación del pensamiento y la conducta), dos estudios utilizaron la psicoterapia individual y uno usó la relajación muscular progresiva (entrenamiento).

Solo cinco estudios consideraron la calidad de vida en el análisis por medio de herramientas genéricas y enfermedad específica; todos emplearon una diferente. Los resultados estadísticos para calidad de vida no fueron claros en algunos estudios, dado que se trataba de un resultado secundario no se daba el análisis detallado. En la evaluación con escalas específicas para la enfermedad se mostró una mejoría significativa en la calidad de vida, pero dicha diferencia no fue significativa entre grupos.

El metaanálisis fue conducido para el desenlace ansiedad; no pudo ser desarrollado para depresión ni calidad de vida. Se realizó actualización de la revisión sistemática; se encontró un artículo que cumplía con los criterios de elegibilidad de la revisión fuente y consideraba desenlaces de interés de nuestra pregunta.

Lamers *et al* (46) realizaron un estudio aleatorizado controlado para evaluar la intervención psicológica mínima conducida por enfermeras (MPI), comparado con el cuidado usual; los desenlaces de interés fueron ansiedad, depresión y calidad de vida (*N*: 187), la intervención fue basada en los

principios de la terapia cognitivo-conductual y el automanejo. La recolección de los datos para la evaluación de los desenlaces se hizo por medio de cuestionarios realizados una semana después, a los tres meses y nueve meses posterior a la intervención. Para evaluar la calidad de vida medida por SGRQ, 96 pacientes fueron aleatorizados al brazo de MPI y 91 al de cuidado usual; la tasa de abandono fue del 36%, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas en la evaluación posterior a la intervención, pero el grupo de intervención tuvo mejores resultados en los puntajes de la escala a los tres (p = 0,02) y nueve meses (P = 0,003); no se encontraron efectos en la subescala de síntomas del SGRQ, pero el puntaje total mostró que el grupo que recibía la terapia tenía mejor calidad de vida que los controles (una semana, p = 0,03; 3 meses, p = 0,005; nueve meses, p = 0,004).

Durante la reunión de generación de recomendaciones se consideró en consenso realizar la evaluación indirecta de cómo las intervenciones de apoyo psicológico tendrían impacto sobre depresión y ansiedad, y estas, a su vez, sobre los desenlaces evaluados para esta pregunta, por lo cual se condujo la búsqueda de revisiones sistemáticas. Tras ello se documentó una revisión sistemática realizada por Conventry (59) sobre el efecto de las intervenciones complejas en depresión y ansiedad en los pacientes con la EPOC, en la cual se incluyeron 35 estudios con 35 diferentes comparaciones que se describen en la tabla 6.1. Solo cinco estudios incluyeron pacientes con depresión y ansiedad previamente identificadas.

Tabla 6.1. Clasificación de los componentes de intervención

Intervenciones de estilo de vida	
Generales	Educación general
	Discusión general
	Ejercicio
	Entrenamiento en habilidades y automanejo
	Terapia comportamental
	Prevención de recaídas
Intervenciones de tipo psicológico	Técnicas de solución de problemas
	Terapia cognitivo-conductual
	Soporte social
	Relajación
	Retroalimentación fisiológica
	Misceláneas

Fuente: adaptada de Conventry *et al.* (59)

En esta revisión sistemática se encontró una disminución estadísticamente significativa en los síntomas de ansiedad (DMS 20,24; IC95%: 20,39-20,09, I2 = 56,4%, P = 0,000) y depresión (DMS 20,28; IC95%: 20,41-20,14, I2 = 47,5%, P = 0,003) en los pacientes que recibían intervenciones psicológicas y de estilo

de vida, sin encontrar diferencias significativas entre los diferentes tipos de intervenciones ni en los estudios que presentaban pacientes con depresión y ansiedad previamente identificados.

6.4.5 Terapia respiratoria

Osadnik, *et al* realizaron una revisión sistemática (49) para determinar si las técnicas de limpieza de la vía respiratoria en pacientes con la EPOC tenían impacto en la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y obstrucción bronquial; en el estudio fueron incluidos 28 ensayos clínicos aleatorizados para el estudio cualitativo, y de estos, 18 para el metaanálisis. En el análisis de sesgos se informó un porcentaje superior al 50% entre los estudios de alto riesgo por falta de cegamiento, tanto de los participantes como del personal que realizaba la intervención; así mismo, se informó un porcentaje importante de riesgo no claro de sesgos de selección. Respecto a la heterogeneidad, consideraron que esta era significativa cuando se encontrara un I^2 mayor del 60%.

La tasa de hospitalización y exacerbación fue evaluada en muy pocos estudios, solamente existe información de un estudio para el efecto a corto plazo de la terapia respiratoria en el número de exacerbaciones, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa (OR 3,21; IC95%: 0,12-85,20), mientras que en otro estudio donde se evaluó el efecto sobre las admisiones hospitalarias se encontró una disminución estadísticamente significativa a largo plazo (OR 0,27; IC95%: 0,08-0,95); sin embargo, no se encontraron diferencias entre el número total de días hospitalizados.

Para calidad de vida se evaluó un estudio (*N*: 15) por medio de la escala SGRQ, en la cual se evidenció diferencia significativa entre los grupos DM -6,10 (-8,93- -3,27), superando la mínima diferencia clínicamente significativa de cuatro puntos.

Respecto a la obstrucción bronquial medida por VEF1 y capacidad vital se evaluaron tres estudios, uno para el cambio inmediato (23 participantes) y dos de ellos para el cambio a corto plazo. El estudio que evaluaba el efecto inmediato en el cambio en el VEF1 mostró una diferencia a favor del grupo de intervención DM 0,04; IC95%: 0,00-0,07; sin embargo, no se evidenció una diferencia significativa en el cambio inmediato de la capacidad vital DM 0,13; IC95%: -0,13-0,40. Al evaluar el cambio a corto plazo tampoco se observó una diferencia significativa en el cambio de VEF1 DM -0,04; IC95%: -0,35-0,28.

Los síntomas fueron evaluados utilizando la escala Borg de disnea en un estudio de 23 participantes, se encontró que los puntajes fueron significativamente menores posterior a la intervención (DM -0,30; IC95%: -0,53- -0,07); sin embargo, la diferencia es muy pequeña.

En dos estudios clínicos con 38 participantes en total se evaluó como desenlace la capacidad de ejercicio medida por medio de la prueba de caminata de seis minutos; se encontró un aumento significativo en los metros recorridos durante el test posterior a la intervención DM 12,93; IC95%: 5,98-19,89.

6.5 Resumen de la evidencia

6.2 Tabla de revisiones sistemáticas

Referencia/Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Effing *et al.* 2007	Educación frente a cuidado usual	7	381 en intervención; 317 en control	Calidad de vida (cambio en SGRQ total)	DM -2,58 (-5,14 a -0,02)
Effing *et al.* 2008	Educación frente a cuidado usual	8	528 en intervención; 438 en control	Hospitalización	OR 0,64 (0,47 a 0,89)
Effing *et al.* 2009	Educación frente a cuidado usual	2	66 en intervención; 78 en control	Síntomas (disnea escala de BORG)	DM -0,53 (-0,96 a -0,10)
Effing *et al.* 2010	Educación frente a cuidado usual	6	58 en intervención; 63 en control	Obstrucción bronquial (cambio en VEF1)	DM 0,04 (-0,12 a 0,21)
Effing *et al.* 2011	Educación frente a cuidado usual	3	217 en intervención; 196 en control	Capacidad de ejercicio (caminata de seis minutos)	DM -0,25 (-24,05 a 11,55)
Lacasse *et al.* 2006	Rehabilitación frente a cuidado usual	6	196 en intervención; 188 en control	Calidad de vida (cambio en SGRQ total)	DM -6,11 (-8,98 a -3,24)
Lacasse *et al.* 2007	Rehabilitación frente a cuidado usual	16	346 en intervención; 323 en control	Capacidad de ejercicio (caminata de seis minutos, en metros)	WMD 48,46 (31,64 a 65,28)
Ferreira *et al.* 2012	Soporte nutricional frente a placebo o dieta usual	5	145 en intervención; 135 en control	Capacidad de ejercicio (caminata de seis minutos)	DM 39,96 (22,66 a 57,26)
Ferreira *et al.* 2013	Soporte nutricional frente a	7	118 en intervención; 110 en control	Obstrucción bronquial (cambio en	DM -0,03 (-0,23 a 0,16)

	placebo o dieta usual			VEF1)	
Ferreira *et al.* 2014	Soporte nutricional frente a placebo o dieta usual	4	70 en intervención; 60 en control	Calidad de vida (cambio en CRQ y SGRQ)	DM -0,36 (-0,77 a 0,06)
Baraniak *et al.* 2011	Diferentes tipos de psicoterapia frente a educación o ejercicio	5	241 en intervención; 400 en control	Calidad de vida	No se realizó meta-análisis de la información
Osadnik *et al.* 2012	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC estable	1	15 en intervención; 15 en control	Exacerbaciones (número a corto plazo)	OR 3,21 (0,12 a 85,20)
Osadnik *et al.* 2013	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC estable	1	25 en intervención; 25 en control	Hospitalización (a largo plazo)	OR 0,27 (0,08 a 0,95)
Osadnik *et al.* 2014	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC estable	1	15 participantes en total	Calidad de vida (cambio en SGRQ total)	DM -6,10 (-8,93 a -3,27)
Osadnik *et al.* 2015	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC estable	1	23 participantes en total	Obstrucción bronquial (Cambio en VEF1 inmediato)	DM 0,04 (0,00 a 0,07)
Osadnik *et al.* 2016	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC	2	74 en intervención; 44 en control	Obstrucción bronquial (cambio en VEF1 a corto plazo)	DM -0,04 (-0,35 a 0,28)

	estable				
Osadnik *et al.* 2019	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC estable	1	23 participantes en total	Síntomas (disnea escala de BORG)	DM -0,30 (-0,53 a -0,07)
Osadnik *et al.* 2020	Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En EPOC estable	2	38 participantes en total	Capacidad de ejercicio (Caminata de seis minutos, en metros)	DM 12,93 (5,98 a 19,89)

6.3 Tabla de actualización de la evidencia

Rehabilitación

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Barakat *et al.* 2008	Programa de 14 semanas (3 horas a la semana: 1,5 de educación y ejercicio, y 1,5 de ciclismo)	80 pacientes con la EPOC	Calidad de vida (cambio en el SGRQ) Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos) Obstrucción bronquial (VEF1% del predicho)	Diferencia en metros + 46 ± (DS 9,2)
				Cambio en ml
				Intervención -0,8
				Control + 1,5
				Intervención -12,3 ± 1,4
				Control -1,5 ± 0,4
Karapolat *et al.* 2007	Programa de 8 semanas de rehabilitación pulmonar: ejercicio más educación	54 pacientes con la EPOC	Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos) Obstrucción bronquial (VEF1 % del predicho) Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	Intervención 54,6 ± 17,9
				Control 54,0 ± 17,9
				Intervención 35,6 ± 16,2
				Control 46,5 ± 17,5
				Inicio: 261,6 ± 41,5
				Seguimiento 12 semanas: 308,6 ± 58,2
Elçi *et al.* 2008	Programa de 3 meses: educación, autocuidado, uso de medicamentos, recomendaciones de nutrición, control de disnea, manejo de	78 pacientes con la EPOC	Obstrucción bronquial (VEF1% del predicho)	Inicio 47,77 ± 18,82 frente a 55,64 ± 20,67 a los 3 meses
			Síntomas (disnea escala MRC)	*P* = 0,001
			Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos)	Inicio 3,18 ± 0,55 frente a 2,85 ± 0,67 a los 3 meses, *p* = 0,001

	secreciones, cómo ejercitarse en casa		Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	Inicio 312,43 ± 51,26 m frente a 328,85 ± 48,82 m a los 3 meses, *p* = 0,001
				Inicio 60,27 ± 18,20 frente a 45,88 ±11,61 a los 3 meses, *p* = 0,001
Regiane *et al.* 2007	Educación y ejercicio físico 9 semanas con supervisión directa en casa o telefónica y seguimiento, con contacto mensual por 6 meses	38 pacientes con la EPOC	Síntomas (disnea escala MRC)	Inicio: 3,4 (0,8)
				9 semanas: 3,1(0,7)
				6 meses: 3,4 (0,8) *P* < 0,05
Muñoz *et al.* 2009	Sesiones sobre educación respiratoria	50 pacientes con la EPOC	Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos)	Inicial 313 ± 72 m frente a
	Ejercicios en casa con material educacional. Mínimo 1 hora al día, por mínimo 5 días a la semana.		Calidad de vida (cambio en el SGRQ).	1 año: 392 ± 82 m
	Programa en casa de entrenamiento de músculos inspiratorios, de miembros superiores y miembros inferiores.			*P = 0,0001*
				Inicial 55,3 ± 15,0 puntos
				1 año: 40,6 ± 13,8 puntos
				P = 0001
Stav *et al.* 2009	Rehabilitación pulmonar dos veces por semana por tres años consecutivos. Ejercicios de miembros superiores e inferiores, actividad física integral	80 pacientes con la EPOC	Obstrucción bronquial (cambio en VEF1)	Intervención a 3 años: -74 ml
				Control a 3 años: -149 ml
				p < 0,001

Tabla. 6.4 Suplementación nutricional

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Dal Negro *et al.* 2012	Suplementación con aminoácidos esenciales	88 pacientes con la EPOC	Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	Inicial 72,04 ± 8,62
				12 semanas: 69,35 ± 9,51
				$p < 0,01$

Tabla 6.5 Apoyo psicológico

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Lamers *et al.* 2010	Intervención psicológica mínima conducida por enfermeras (MPI), con elementos de terapia cognitivo-conductual y automanejo	187 pacientes con la EPOC mayores de 60 años	Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	Diferencia entre grupo control y grupo intervención a 9 meses
				7,94 (2,67 a 13,32)

Tabla 6.6 Educación

Estudio	Exposición	Población	Desenlace	Tamaño del efecto
Cabedo *et al.* 2010	Sesión de entrenamiento sobre el uso de inhaladores	94 pacientes con la EPOC	Síntomas (disnea)	Disnea (MRC - 0,85 IC95%: -1,14 a -0,56)
			Capacidad funcional (caminata de 6 minutos)	Caminata de 6 minutos (6,19 metros más, IC 5%: -4,02 a 16,40)
			Puntaje del BODE	BODE (-0,82 IC 95%: -1,16 a -0,46)
McGeoch *et al.* 2006	Plan escrito de autocuidado y ciclos cortos de antibióticos y esteroides autoadministrados	159 pacientes con la EPOC	Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	Cambio en SGRQ 1,7 puntos (EE 1,6)
Jarab *et al.* 2012	Educación estructurada sobre EPOC y manejo de síntomas dada por clínico farmacéutico	133 Pacientes con la EPOC	Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	Cambio en el SGRQ -2,9 (-6,1 a 0,9)
			Hospitalizaciones	16,4% grupo control frente a 4,5% en grupo intervención

Rice *et al.* 2010	Una sesión de educación por terapeutas, refuerzo telefónico mensual y plan de acción escrito para manejo de exacerbaciones	743 pacientes con la EPOC	Mortalidad	3,7 por 100 pacientes/año; IC95%: 21,4 a 8,8; P 0,09
			Hospitalizaciones	RR 0,59 IC95%: 0,44 a -0,78 P 0,001
			Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	5,1 (2,5-7,6)
Wakabayashi *et al.* 2010	Programa de educación de 6 meses, una sesión individual de 30 minutos cada mes y 6 meses de seguimiento	85 pacientes con la EPOC mayores de 65 años	Calidad de vida (cambio en el SGRQ)	A los 12 meses no hubo cambios significativos en la calidad de vida (SGRQ) ni visitas a urgencias
			Hospitalizaciones	

6.6 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 6.7 de calidad de la evidencia se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 7.

Tabla 6.7. Calidad de la evidencia para la recomendación

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
Educación frente a cuidado usual	Calidad de vida (cambio en SGRQ total)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Educación frente a cuidado usual	Hospitalización	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Educación frente a cuidado usual	Síntomas (disnea, escala de BORG)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Educación frente a cuidado usual	Obstrucción bronquial (cambio en VEF1)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Educación frente a cuidado usual	Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Rehabilitación frente a cuidado usual	Calidad de vida (cambio en SGRQ total)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Rehabilitación frente a cuidado usual	Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos, en metros)	⊕⊕⊕⊕ alta
Soporte nutricional frente a placebo o dieta usual	Capacidad de ejercicio (Caminata de 6 minutos)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Soporte nutricional frente a placebo o dieta usual	Obstrucción bronquial (cambio en VEF1)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Soporte nutricional frente a placebo o dieta usual	Calidad de vida (cambio en CRQ y SGRQ)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Soporte nutricional frente a placebo o dieta usual	Calidad de vida (cambio en SGRQ)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Diferentes tipos de psicoterapia frente a educación o ejercicio	Calidad de vida	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En la EPOC estable	Exacerbaciones (número a corto plazo)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En la EPOC estable	Hospitalización (a largo plazo)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En la EPOC estable	Calidad de vida (cambio en SGRQ total)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En la EPOC estable	Obstrucción bronquial (cambio en VEF1 a corto plazo)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En la EPOC estable	Síntomas (disnea escala de BORG)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Técnicas de limpieza de la vía aérea frente a cuidado usual. En la EPOC estable	Capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos, en metros)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

6.7. Formulación de las recomendaciones

6.7.1 Relación entre evidencia y recomendaciones

Para la elaboración de esta recomendación se tuvo en cuenta información proveniente de revisiones sistemáticas elaboradas con ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales se evaluaron las diferentes terapias no farmacológicas; la calidad de la evidencia para las diferentes intervenciones mostró todo el espectro entre muy baja a alta (véase anexo 7).

Se describirán a continuación los aspectos más relevantes que influyeron en el desarrollo de la recomendación. En educación, los estudios mostraron una disminución en la probabilidad de hospitalización en el grupo que recibió educación (OR 0,64; IC95%: 0,47-0,89), con un número necesario por tratar (NNT) en un año de diez cuando la probabilidad de exacerbaciones es del 51% y NNT de 24 cuando la probabilidad de exacerbaciones es del 13%; para otros desenlaces, como calidad de vida, obstrucción bronquial y síntomas, no se documentó beneficio. Un estudio de la actualización en el cual la intervención consistía en una sesión de educación de 1 a 1,5 horas sobre información general de la EPOC, uso de inhaladores, revisión y uso de medicamentos, vacunación, ejercicio, tabaquismo, higiene de manos, con entrega de plan de acción escrito personalizado, medicamento para uso en caso

de exacerbaciones y disponibilidad de línea de consulta 24 horas, mostró diferencias respecto al grupo control frente al requerimiento de hospitalizaciones y consultas a urgencias por la EPOC de 48 frente a 82 por cada 100 pacientes, por año; tras ajuste por edad y VEF1, 0,82 frente a 0,48 por paciente (diferencia 0,34; IC95%: 0,15-0,52; p = 0,001). El número de pacientes que presentaron alguno de estos eventos fue menor en el grupo de intervención, 39,1 frente a 27,4% (diferencia, 11,7%; IC95%: 4,9-18,4; P < 0,001).

Sobre la rehabilitación pulmonar definida por la revisión sistemática de referencia como entrenamiento con ejercicio al menos por cuatro semanas con o sin educación y/o soporte psicológico, ambulatoria o domiciliaria, se documentó mejoría significativa en la calidad de vida medida con CRQ y SGRQ el cambio en el puntaje total DM -6,11 (-8.98- -3,24) mostró una magnitud del efecto mayor que la mínima diferencia clínicamente significativa. Para la capacidad de ejercicio evaluada por la caminata de seis minutos, la distancia caminada mejoró 48 mt (IC95%: 32-65, N = 16 estudios); todos estos desenlaces fueron evaluados en pacientes con la EPOC con relación VEF1/CVF < 0,7 y VEF1 < 70%.

Dentro de los estudios de la actualización se evidenció el impacto de la rehabilitación a largo plazo en un programa realizado dos veces por semana por tres años consecutivos (29), tras los cuales el VEF1 disminuyó en los dos grupos (intervención frente a control), pero la caída fue menor en el grupo de rehabilitación (74 frente a 149 ml, p < 0,001). La capacidad de ejercicio fue significativamente mejor al año y a los tres años de rehabilitación.

En la evidencia sobre nutrición, específicamente respecto al uso de suplementos nutricionales en pacientes con la EPOC estable, no se mostraron cambios estadística ni clínicamente significativos respecto a la capacidad de ejercicio, medida como el cambio en metros en la caminata de seis minutos, ni respecto al cambio en el VEF1; se observó una tendencia a mejorar la calidad de vida con una disminución del SGRQ. Esto es concordante con el estudio encontrado en la actualización de la evidencia que sugería una asociación estadística y clínicamente significativa en el cambio de la calidad de vida.

La evidencia documentada para terapia respiratoria estaba enfocada en las técnicas tanto con o sin dispositivos para realizar limpieza de la vía aérea, la cual mostró disminución en la tasa de hospitalizaciones y mejoría en la calidad de vida; además, no se documentó impacto clínico o estadísticamente significativo para los otros desenlaces evaluados.

6.7.2 Consideración de beneficios y riesgos

El uso de terapias no farmacológicas en los pacientes con diagnóstico de la EPOC ha mostrado beneficios, estos últimos son variables según la intervención, pero de alto impacto, como reducción de exacerbaciones, hospitalizaciones, mejoría en la calidad de vida y reducción de los síntomas. No se considera que dichos tratamientos impliquen riesgos para los pacientes.

6.7.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participaron representantes de los pacientes, quienes aportaron en su desarrollo. Para esta recomendación en particular, la fuerza de todas las recomendaciones fue fuerte, dadas las preferencias de los pacientes. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

6.8. Recomendaciones

6.8.1 Educación

Educación

R21. Se recomienda la realización de intervenciones en Educación para disminuir el riesgo de admisiones hospitalarias de los pacientes con la EPOC estable.

Las intervenciones en educación deben incluir por lo menos una sesión presencial con personal de la salud, refuerzo telefónico mensual y entrega de plan escrito para manejo de exacerbaciones, uso de inhaladores.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

↑↑⊕⊕⊕⊖

6.8.2 Rehabilitación pulmonar

R22. Se recomienda el tratamiento con programas estructurados de rehabilitación pulmonar en todos los pacientes con la EPOC estable, al menos de cuatro semanas, con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Se considera que los programas deben tener al menos cuatro semanas de duración, pero idealmente entre 6 y 12 semanas. Es muy importante la continuidad del programa en casa de forma individual y con la supervisión de familiares, y un seguimiento por parte del personal médico y paramédico de forma periódica.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕ **Alta**

6.8.3 Nutrición

R23. Se sugiere la administración de suplementos nutricionales de forma individualizada en los pacientes con la EPOC estable, con el fin de mejorar la calidad de vida.

Recomendación débil a favor de la intervención.

↑⊕⊕⊖⊖ **Baja**

Puntos de buena práctica clínica

- Se sugiere realizar la evaluación nutricional en todos los pacientes con la EPOC estable con el fin de individualizar el uso de la suplementación

6.8.4 Apoyo psicológico

R24. No hay evidencia para recomendar el apoyo psicológico con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EPOC estable.

Recomendación débil en contra de la intervención

↓⊕⊖⊖⊖**Muy baja**

R25. Se sugiere hacer búsqueda de depresión y ansiedad en los pacientes con la EPOC y brindar apoyo psicológico, dado el impacto de esta intervención con respecto a estos desenlaces.

Recomendación débil a favor de la intervención

↑⊕⊖⊖⊖**Muy baja**

6.8.5 Terapia respiratoria

R26. Recomendamos el uso de técnicas (incluidos los dispositivos) que aumentan la presión al final de la espiración para disminuir la frecuencia de hospitalizaciones y, posiblemente, mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EPOC estable.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊖⊖⊖**Muy baja**

6.9. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con la EPOC reciba una intervención adecuada se debe garantizar la disponibilidad de programas de rehabilitación pulmonar: recursos humanos e infraestructura.

Referencias

1. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:693-718.
2. Blackstock F, Webster K. Disease-specific health education for COPD: a systematic review of changes in health outcomes. Health Educ Res. 2007;22:703-17.
3. Cabedo García VR, Garcés Asemany CR, Cortes Berti A, et al. [Effectiveness of the correct use of inhalation devices in patients with COPD: randomized clinical trial]. Med Clínica. 2010;135:586-91.
4. Wakabayashi R, Motegi T, Yamada K, I et al. Efficient integrated education for older patients with chronic obstructive pulmonary disease using the Lung Information Needs Questionnaire. Geriatr Gerontol Int. 2011;11:422-30.
5. Jarab AS, Alqudah SG, Khdour M, et al. L. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. Int J Clin Pharm. 2012;34:53-62.
6. McGeoch GRB, Willsman KJ, Dowson CA, T et al. Self-management plans in the primary care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respirol Carlton Vic. 2006;11:611-8.
7. Rice KL, Dewan N, Bloomfield HE, et al. Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:890-6.
8. Sridhar M, Taylor R, Dawson S, Ret al A nurse led intermediate care package in patients who have been hospitalised with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2008;63:194-200.
9. Khdour MR, Kidney JC, Smyth BM, et al. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. Br J Clin Pharmacol. 2009;68:588-98.
10. Alba LH, Murillo RH, Becerra NA, et al. Recomendaciones para la cesación de la adicción al tabaco en Colombia: guía de práctica clínica basada en la evidencia. Biomédica [internet]. 2012 [citado 2013 jul. 17]. Disponible en: http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/651
11. Effing T, Monninkhof EM, van der Valk PDLPM, vet al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2007:CD002990.
12. Kheirabadi GR, Keypour M, Attaran N, Bet al. P03-253 Effect of add-on «self management and behavior modification» education on severity of chronic pulmonary obstructive disease. Eur Psychiatry. 2009;24(Suppl 1):S1252.

13. García-Aymerich J, Hernández C, Alonso A, et al. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission. Respir Med. 2007;101:1462-9.
14. Chavannes NH, Grijsen M, van den Akker M, S et al. Integrated disease management improves one-year quality of life in primary care COPD patients: a controlled clinical trial. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2009;18:171-6.
15. Wood-Baker R, Reid D, Robinson A, et al Clinical trial of community nurse mentoring to improve self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:407-13.
16. Belfer MH, Reardon JZ. Improving exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Osteopath Assoc. 2009;109:268-78; quiz 280-1.
17. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson T, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2009 [citado 2013 may. 21]. Disponible en: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=coch&AN=00075320-100000000-02707
18. Pan L, Guo YZ, Yan JH, et al. Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis. Respir Med. 2012;106:1517-25.
19. Thomas MJ, Simpson J, Riley R, et al. The impact of home-based physiotherapy interventions on breathlessness during activities of daily living in severe COPD: a systematic review. Physiotherapy. 2010;96:108-19.
20. Vieira DSR, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Curr Opin Pulm Med. 2010;16:134-43.
21. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? Eur Respir J. 2011;37:416-25.
22. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. Respir Med. 2008;102:1715-29.
23. Heneghan NR, Adab P, Balanos GM, et al. Manual therapy for chronic obstructive airways disease: a systematic review of current evidence. Man Ther. 2012;17:507-18.
24. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, et al. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease - A systematic review. Chron Respir Dis. 2011;8:129-40.
25. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2011:CD008008.
26. Costi S, Di Bari M, Pillastrini P, et al. Short-term efficacy of upper-extremity exercise training in patients with chronic airway obstruction: a systematic review. Phys Ther. 2009;89:443-55.

27. Martín-Valero R, Cuesta-Vargas AI, Labajos-Manzanares M. Revisión de ensayos clínicos sobre rehabilitación respiratoria en enfermos pulmonares obstructivos crónicos. Rehabilitación. 2010;44:158-66.
28. Regiane Resqueti V, Gorostiza A, Gáldiz JB, et al. [Benefits of a home-based pulmonary rehabilitation program for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease]. Arch Bronconeumol. 2007;43:599-604.
29. Stav D, Raz M, Shpirer I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2009;9:26.
30. Fernández AM, Pascual J, Ferrando C, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in very severe COPD: is it safe and useful? J Cardiopulm Rehabil Prev. 2009;29:325-31.
31. Karapolat H, Atasever A, Atamaz F, et al. Do the benefits gained using a short-term pulmonary rehabilitation program remain in COPD patients after participation? Lung. 2007;185:221-5.
32. Elçi A, Börekçi S, Ovayolu N, et al. The efficacy and applicability of a pulmonary rehabilitation programme for patients with COPD in a secondary-care community hospital. Respirol Carlton Vic. 2008;13:703-7.
33. Barakat S, Michele G, George P, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3:155-62.
34. Ghanem M, Elaal EA, Mehany M, et al. Home-based pulmonary rehabilitation program: Effect on exercise tolerance and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. Ann Thorac Med. 2010;5:18-25.
35. Theander K, Jakobsson P, Jörgensen N, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on fatigue, functional status and health perceptions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2009;23:125-36.
36. Gottlieb V, Lyngsø AM, Nybo B, et al. Pulmonary rehabilitation for moderate COPD (GOLD 2)--does it have an effect? COPD. 2011;8:380-6.
37. Román M, Larraz C, Gómez A, et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. BMC Fam Pract. 2013;14:21.
38. Ferreira I, Brooks D, White J, et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2012 [citado 2013 may. 21]. Disponible en: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=coch&AN=00075320-100000000-00416
39. Tsiligianni IG, van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. Respir Res. 2010;11:171.
40. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2013;18:616-29.

41. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;95:1385-95.
42. Cobróles Vega RA. Soporte nutricional en enfermedad pulmonar: una revisión sistemática. Investig Andina. e 2010;12:71-86.
43. Dal Negro R, Testa A, Aquilani R, et al. Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation. Monaldi Arch Chest Dis. 2012;77:67-75.
44. Gurgun A, Deniz S, Argın M, et al. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. Respirol Carlton Vic. 2013;18:495-500.
45. Baraniak A, Sheffield D. The efficacy of psychologically based interventions to improve anxiety, depression and quality of life in COPD: a systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns. 2011;83:29-36.
46. 46. Lamers F, Jonkers CCM, Bosma H, et al. Improving quality of life in depressed COPD patients: effectiveness of a minimal psychological intervention. COPD. 2010;7:315-22.
47. Hynninen MJ, Bjerke N, Pallesen S, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in COPD. Respir Med. 2010;104:986-94.
48. Heslop K, De Soyza A, Baker CR, et al. Using individualised cognitive behavioural therapy as a treatment for people with COPD. Nurs Times. 2009;105:14-7.
49. Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, et al. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012:CD008328.
50. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, et al. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012:CD008250.
51. Venturelli E, Crisafulli E, DeBiase A, et al. Efficacy of temporary positive expiratory pressure (TPEP) in patients with lung diseases and chronic mucus hypersecretion. The UNIKO® project: a multicentre randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2013;27:336-46.
52. Chakravorty I, Chahal K, Austin G. A pilot study of the impact of high-frequency chest wall oscillation in chronic obstructive pulmonary disease patients with mucus hypersecretion. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:693-9.
53. Cross JL, Elender F, Barton G, et al. Evaluation of the effectiveness of manual chest physiotherapy techniques on quality of life at six months post exacerbation of COPD (MATREX): a randomised controlled equivalence trial. BMC Pulm Med. 2012;12:33.
54. Martins JA, Dornelas de Andrade A, Britto RR, et al. Effect of slow expiration with glottis opened in lateral posture (ELTGOL) on mucus clearance in stable patients with chronic bronchitis. Respir Care. 2012;57:420-6.
55. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2001;2:216-24.

56. Troosters T, Demeyer H, Hornikx M, et al. Pulmonary Rehabilitation. Clin Chest Med. 2014;35:241-9.
57. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(5 Pt 1):1666-82.
58. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. Thorax. 2013;68(Suppl 2):ii1-ii30.
59. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013;8:e60532.

7. Estrategia farmacológica según la gravedad para la EPOC estable

7.1 Formulación del problema

7.1.1. Pregunta clínica

¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?

7.2 Fundamentación

La EPOC es una enfermedad crónica no infecciosa del adulto, prevenible, progresiva, caracterizada en su comienzo por limitación al flujo del aire en el sistema respiratorio que no es totalmente reversible (1). La EPOC es usualmente heterogénea y puede afectar tanto la vía aérea como el tejido pulmonar, y en etapas más avanzadas también puede afectar todo el organismo. Por esta razón, la EPOC puede afectar al sujeto que la padece de diferentes formas y en diferentes momentos. En algunos predomina la disnea, la tos y la intolerancia al ejercicio, otros se ven más comprometidos por exacerbaciones frecuentes y hospitalizaciones, y en otros los síntomas más predominantes son los de falla cardiaca derecha y la necesidad de suplencia con oxígeno.

El tratamiento de la EPOC y los objetivos de este son diferentes durante las exacerbaciones y durante el mantenimiento a largo plazo en el paciente estable, por ende serán tratados en secciones diferentes. De igual forma, el manejo del paciente estable incluye estrategias medicamentosas (vacunas, oxígeno, broncodilatadores y corticoides inhalados, entre otros) y no medicamentosas (supresión de la exposición respiratoria a gases y/o partículas nocivas, nutrición, cirugía, rehabilitación, entre otros). En esta sección trataremos el manejo del sujetos con la EPOC estable con estrategias medicamentosas (2).

En Colombia se encuentran disponibles estrategias medicamentosas efectivas y seguras para pacientes con la EPOC estable sintomático. Todos estos pacientes ameritan evaluación para tratamiento medicamentoso de forma escalonada, dependiendo de la gravedad del compromiso por los síntomas de su enfermedad y de la alteración en las pruebas de función pulmonar. Sin embargo, existe mucha variación y heterogeneidad en la práctica clínica respecto al tipo de estrategia y al momento en que deben ser ofrecidas, al igual que diferencias en la evidencia que respalda su eficacia y seguridad, y los costos de la terapia. Por ende, el *grupo desarrollador de la guía* (GDG) decidió incluir esta pregunta como insumo importante para difusión.

Los objetivos del tratamiento medicamentoso del paciente estable con diagnóstico de la EPOC incluyen:

- Prevenir la aparición de exacerbaciones.
- Reducir la frecuencia de necesidad de hospitalización.
- Aliviar la disnea y los síntomas incapacitantes.
- Reducir la velocidad de deterioro en la función pulmonar.
- Mejorar la tolerancia al ejercicio.
- Mejorar la calidad de vida del sujeto.

7.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas, médicos laboralistas o con experiencia clínica en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	***Tratamiento farmacológico de la EPOC*** Oxígeno Vacunación Corticoides inhalados Broncodilatadores de corta acción Broncodilatadores de larga acción Terapias de combinación frente a monoterapia Diferentes combinaciones de terapias duales o triples Inhibidores de la fosfodiesterasa
Usuarios	Médicos generales, enfermeras, nutricionistas, terapeutas y fisioterapeutas respiratorios, médicos especialistas o con experiencia en clínica en el tratamiento de la EPOC. Pacientes, cuidadores y sus familiares. Tomadores de decisiones.
Escenario	Primero, segundo y tercer nivel de complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Población en Colombia mayor de 40 años de edad con diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Alternativas identificadas	Oxígeno Vacunación Corticoides inhalados (EI) Corticoides frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (EI frente a BALA) Anticolinérgico de corta acción frente a placebo (ACCA frente a placebo) Agonista β-adrenérgico de corta acción frente a placebo (BACA frente a placebo) Anticolinérgico de larga acción frente a placebo (ACLA frente a placebo) Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a placebo (BALA frente a placebo) Anticolinérgico de corta acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACCA frente a BALA) Anticolinérgico de corta acción frente a anticolinérgico de larga acción (ACCA frente a ACLA) Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA frente a ACLA)

	Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA + EI frente a BALA) Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + EI frente a ACLA) Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a ACLA) Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a BALA) Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide, más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide (BALA + EI + ACLA frente a BALA + EI) Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide, más anticolinérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + EI + ACLA frente a ACLA) Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide (BALA + ACLA frente a BALA + EI) Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide, más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción (BALA + EI + ACLA frente a BALA + ACLA) Anticolinérgico de larga acción más corticoide frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACLA + EI frente a BALA) Anticolinérgico de larga acción más corticoide frente a anticolinérgico de larga acción (ACLA + EI frente a ACLA) Roflumilast Teofilina Bromuro de glicopirronio
Desenlaces	***Críticos*** Exacerbación Hospitalización Calidad de vida Síntomas Capacidad de ejercicio ***Importantes*** Complicaciones, efectos adversos Mortalidad Obstrucción bronquial
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido de la evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder las preguntas relacionadas con la comparación ACCA frente a ACLA, terapias de combinación frente a monoterapia: ACLA + EI frente a BALA, ACLA + EI frente a ACLA, y terapias de combinación en evaluación cabeza-cabeza BALA + ACLA frente a BALA + EI, a partir de evidencia disponible en la guía NICE. Para las otras intervenciones de interés se realizaron búsquedas sistemáticas en la literatura.	

Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas para las diferentes intervenciones farmacológicas, oxígeno, vacunas, monoterapia, terapias duales, terapias triples y estudios comparativos de los diferentes tratamientos; estas búsquedas se realizaron en Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. Posteriormente, a las revisiones identificadas se les hizo un análisis crítico de la calidad por medio de la herramienta SIGN, seleccionando aquellas de alta y aceptable calidad. Luego se efectuó un proceso de actualización de la revisión fuente y se identificaron las publicaciones relevantes hasta junio de 2013.
Criterios de inclusión y de exclusión	***Inclusión*** Población: adultos con diagnóstico de la EPOC ***Exposición*** Oxígeno Vacunación Corticoides inhalados Broncodilatadores de corta acción Broncodilatadores de larga acción Terapias de combinación frente a monoterapia Diferentes combinaciones de terapias duales o triples Inhibidores de la fosfodiesterasa ***Comparación*** Manejo farmacológico frente a placebo Monoterapia frente a monoterapia Terapia dual frente a monoterapia Terapia dual frente a terapia dual Terapia triple frente a monoterapia Terapia triple frente a terapia dual Desenlaces: exacerbación, hospitalización, síntomas, calidad de vida, capacidad de ejercicio, complicaciones, efectos adversos, mortalidad obstrucción bronquial. Idioma: sin límite de idioma. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas. ***Exclusión*** Publicaciones anteriores a 2008.
Selección de estudios	***Oxígeno*** Se preseleccionaron 23 artículos, de los cuales se seleccionaron 5 referencias para apreciar; por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés se seleccionó un artículo para la realización de la recomendación. Se realizó un proceso de actualización con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con hipoxemia (PaO_2) <55 mm Hg o PaO_2 > 55 mm Hg con hipoxemia nocturna o desaturación con el ejercicio y EPOC

	en las que se compare oxígeno domiciliario o en casa a largo término con un grupo control. Se preseleccionaron ocho artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron dos artículos, los otros fueron excluidos por inaceptable calidad o por no evaluar la intervención de interés. ***Vacunación*** Se preseleccionaron 17 artículos, de los cuales se seleccionaron 4 referencias para apreciar; uno fue descartado por tiempo de publicación, se seleccionó una revisión para influenza y una para neumococo, durante la búsqueda de la actualización se encontró una revisión sistemática efectuada en 2012, la cual incluía las dos vacunas; la evaluación de calidad calificó como alta calidad, por lo que se seleccionó para la elaboración de la recomendación. **Corticoides inhalados** *Corticoides inhalados frente a placebo (CIs frente a placebo)* Se preseleccionaron cuatro artículos, de los cuales se seleccionó uno por mejor calidad metodológica y número de desenlaces para la intervención de interés, los otros tres fueron descartados por tiempo de publicación y realización de las búsquedas y calidad metodológica. Se realizó el proceso de actualización en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados comparando cualquier dosis de cualquier tipo de esteroide inhalado con un control de placebo en pacientes con la EPOC. Se preseleccionaron 123 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron dos artículos para apreciar; de ellos no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. *Broncodilatadores* Tras realizar la búsqueda en cuatro bases de datos con el protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC (anexo 4), se preseleccionaron 55 revisiones sistemáticas, adicionalmente se evaluaron 12 revisiones sistemáticas desarrolladas por la guía NICE. A continuación se describirá para cada broncodilatador el proceso de selección de los estudios. *Broncodilatadores de corta acción* *Agonistas β-adrenérgicos de corta acción frente a placebo (BACA frente a placebo)* Tras la búsqueda se encontró una revisión sistemática, la cual fue apreciada con adecuada calidad metodológica e incluida para el desarrollo de la recomendación. Se efectuó el proceso de actualización en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; también, ensayos clínicos aleatorizados de por lo menos una semana de duración, que comparaban tratamiento con β-2-agonistas

	de corta acción y placebo en pacientes con la EPOC estable. Se preseleccionaron 442 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. *Anticolinérgico de corta acción frente a placebo (ACCA frente a placebo)* Tras la búsqueda en las diferentes bases de datos no se encontró información en la literatura para esta intervención. *Anticolinérgico de corta acción frente a agonistas β-adrenérgicos de corta acción (ACCA frente a BACA)* Tras la búsqueda se encontró una revisión sistemática, la cual fue apreciada con adecuada calidad metodológica e incluida para el desarrollo de la recomendación. Se efectuó el proceso de actualización en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados que compararan tratamiento por lo menos durante cuatro semanas con un agente anticolinérgico (bromuro de ipratropio), frente a un β-agonista de corta acción solo en sujetos adultos no arrítmicos con la EPOC estable. Se preseleccionaron 21 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ningún artículo por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. *Anticolinérgico de corta acción frente a agonistas β-adrenérgicos de larga acción (ACCA frente a BALA)* Tras la búsqueda se encontró una revisión sistemática, la cual fue apreciada con adecuada calidad metodológica e incluida para el desarrollo de la recomendación. Se efectuó el proceso de actualización en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados que compararan tratamiento por lo menos durante cuatro semanas con un agente anticolinérgico (bromuro de ipratropio) solo o en combinación con un β-agonista de larga acción, frente a un β-agonista de larga acción, en sujetos adultos no arrítmicos con la EPOC estable. Se preseleccionaron 21 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. *Anticolinérgico de corta acción frente a anticolinérgico de larga acción (ACCA frente a ACLA)* Se identificó en la guía NICE una revisión sistemática para apreciar, la cual se incluyó para la elaboración de la recomendación. Se realizó el proceso de actualización en MEDLINE, EMBASE, Cochrane y CINAHL con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos

	aleatorizados con un seguimiento clínico mínimo de seis meses, que compara β-agonistas de larga acción con β-agonistas de corta acción en pacientes con la EPOC estable sin infecciones recientes, exacerbaciones u hospitalizaciones en el mes previo. Se preseleccionaron 1.536 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. Broncodilatadores de larga acción *Anticolinérgico de larga acción frente a placebo (ACLA frente a placebo)* Se preseleccionaron dos revisiones sistemáticas, las cuales fueron evaluadas; se seleccionó una revisión para el desarrollo de la recomendación dado que respondía mejor la pregunta de interés. Se realizó el proceso de actualización en el CAGR y en *www.clinicaltrials.gov* con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados, de tres meses o más de duración, que comparaban tratamiento con tiotropio y placebo para pacientes con la EPOC. Se preseleccionaron 31 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionó uno para apreciar, que posteriormente fue excluido por no cumplir los criterios de inclusión de la revisión fuente. *Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a placebo (BALA frente a placebo)* Tras la búsqueda se encontraron dos revisiones sistemáticas, las cuales fueron apreciadas con adecuada calidad metodológica e incluidas para el desarrollo de la recomendación. Se efectuó el proceso de actualización de la revisión que evaluaba BALA frente a placebo en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados, de por lo menos 12 semanas de duración y diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de los β-agonistas de larga acción frente a placebo. Se preseleccionaron 50 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. Se efectuó el proceso de actualización de la revisión que evaluaba indacaterol frente a placebo en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, AMED, *clinicaltrial.gov*, NHS, con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados en la eficacia y seguridad del indacaterol comparado con placebo a diferentes dosis. Se preseleccionaron 98 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionó un artículo para apreciar, el cual no respondía la pregunta de interés de la revisión fuente.

	Anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACLA frente a BALA) Se preseleccionaron dos revisiones sistemáticas, las cuales fueron evaluadas; se seleccionó una revisión para el desarrollo de la recomendación dada la mejor calidad metodológica, adicionalmente la búsqueda fue más reciente e incluía más estudios. Se realizó el proceso de actualización en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados que compararan los efectos del tiotropio con los de β-agonistas de larga acción en personas con la EPOC. Se preseleccionaron 20 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se apreciaron dos artículos, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. *Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a corticoide inhalado (BALA frente a EI)* Tras la búsqueda se encontró una revisión sistemática, la cual fue apreciada con adecuada calidad metodológica e incluida para el desarrollo de la recomendación. Terapias de combinación frente a monoterapia *Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoides inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA + EI frente a BALA)* Se preseleccionaron tres revisiones sistemáticas, de las cuales, tras la evaluación de calidad con la herramienta SIGN por dos evaluadores, se seleccionó una, calificada como de alta calidad, para la realización de la recomendación; las otras dos fueron excluidas por calidad inferior, tiempo de publicación y evidencia incluida en la revisión. Posteriormente, se realizó el proceso de actualización en el Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, con pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de la EPOC, con criterios ATS, ERS o GOLD que no hubiesen tenido exacerbaciones en el mes previo al inicio del estudio; excluyeron estudios que reunieran pacientes con otras enfermedades diferentes de la EPOC. Se preseleccionaron 17 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente o tratarse de diseños diferentes de ensayos clínicos aleatorizados. *Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoides inhalado frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + EI frente a ACLA)* Se preseleccionaron dos revisiones sistemáticas, de las cuales, tras la evaluación de calidad con la herramienta SIGN por dos evaluadores, se seleccionó una calificada como de alta calidad para la realización de la recomendación, la otra revisión fue excluida por calidad inferior y tiempo de publicación.

	Posteriormente, se realizó el proceso de actualización en el Cochrane Airways Group Specialised Register of trials empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con diseños paralelos, los estudios no fueron excluidos con base en el cegamiento, en pacientes con diagnóstico de la EPOC con criterios ATS, GOLD, BTS, TSANZ. Se preseleccionaron 17 artículos; tras la revisión de títulos y resúmenes se seleccionó un artículo, que fue descartado tras la evaluación de calidad por no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado. *Agonista β-adrénergico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a ACLA)* Se preseleccionaron tres revisiones sistemáticas, las cuales fueron evaluadas; se seleccionó una revisión para el desarrollo de la recomendación, dada la mejor calidad metodológica y la fecha de la búsqueda. *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrénergico de larga acción (BALA + ACLA frente a BALA)* Se preseleccionaron dos revisiones sistemáticas, las cuales fueron evaluadas; se seleccionó una revisión para el desarrollo de la recomendación dada la mejor calidad metodológica y la fecha de la búsqueda. Combinaciones de terapias duales o triples *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoides inhalados (BALA + ACLA frente a BALA + EI)* Tras la búsqueda se identificó en la guía NICE el protocolo respecto a esta intervención, pero no se encontraron ensayos clínicos aleatorios; se realizó el proceso de actualización sin identificar estudios. *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más esteroide inhalado frente a anticolinérgico de larga acción más corticoides inhalados (BALA + ACLA + ACLA+ EI)* Se preseleccionaron tres revisiones sistemáticas, las cuales fueron evaluadas; se seleccionó una revisión para el desarrollo de la recomendación dada la mejor calidad metodológica y la fecha de la búsqueda. *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más esteroide inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA + EI frente a BALA + ACLA)* Se identificó en la guía NICE una revisión sistemática para apreciar, la cual se incluyó para la elaboración de la recomendación con calificación aceptable; posteriormente, se efectuó el proceso de actualización con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados, pacientes con diagnóstico de la EPOC estable, sin infecciones, hospitalizaciones ni exacerbaciones en el último mes, con mínimo seis meses de seguimiento y antecedente de historia de tabaquismo de al menos diez paquetes/año (estrategia

	de búsqueda DRUG 3-6 de la guía NICE). Se preseleccionaron 640 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. Teofilina Se preseleccionó una revisión sistemática, la cual fue evaluada con adecuada calidad y finalmente seleccionada para el desarrollo de la recomendación. Se realizó el proceso de actualización en el CAGR con los términos de inclusión y exclusión de la revisión fuente; ensayos clínicos aleatorizados en los que comparaban la efectividad de la teofilina oral con placebo en pacientes con la EPOC estable. Se preseleccionaron 119 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. Inhibidores de la fosfodiesterasa (roflumilast) Se encontraron 450 resultados, de los cuales se seleccionaron dos revisiones sistemáticas para apreciar; ambas fueron escogidas finalmente para la realización de la recomendación dado que respondían diferentes desenlaces de interés. Posteriormente, se realizó el proceso de actualización de la revisión de Jun-Hong 2013 en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, clinicaltrials.gov, PEDRO, CINAHL, empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión: ensayos clínicos aleatorizados comparando roflumilast 500 mg con placebo u otros tratamiento farmacológicos en pacientes con la EPOC. Se preseleccionaron 274 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno, por no responder la pregunta de interés de la revisión fuente. En el proceso de actualización de la revisión de Chong *et al*, 2011, en el CAGR, empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión, se buscaron ensayos clínicos aleatorizados que compararan inhibidores de la fosfodiesterasa 4 con placebo a corto y largo plazos, en pacientes con la EPOC. Se preseleccionaron 202 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron dos artículos para apreciar; ambos fueron incluidos para la generación de la recomendación. Macrólidos Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en MEDLINE, Cochrane, EMBASE, y se encontraron 350 resultados; se seleccionó un resultado para apreciar y este fue seleccionado para responder la pregunta de interés de la guía.

	En el proceso de actualización de la revisión en MEDLINE, CENTRAL y EMBASE, empleando los términos de búsqueda de la revisión fuente y los criterios de inclusión y exclusión —ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el efecto del tratamiento con macrólidos en la incidencia de exacerbaciones, mortalidad, tasa de hospitalización o eventos adversos— se preseleccionaron cinco artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, ninguno fue incluido para responder la pregunta de interés. Bromuro de glicopirronio Se realizó una búsqueda en el CARG de revisiones sistemáticas sin encontrar resultados que respondieran la pregunta de interés de la guía. Se realizó una revisión sistemática de novo en el CARG, en la que se encontraron 21 resultados, de los cuales se seleccionaron seis para apreciar y de estos se incluyeron tres artículos para responder la pregunta de interés (véase anexo 4 protocolo)
Listado de estudios incluidos y excluidos	Oxígeno *Revisión sistemática* Incluidos Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers J. (3) Excluidos Ram FSF, Wedzicha JA (4) Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y (5) Uronis H, McCrory D, Samsa G (6) Stoller JK (7) *Actualización* Incluidos Moore RP 2011(8) Sandland CJ 2008 (9) Excluidos Nonoyama ML 2007.(10) Samolski D 2010 (11) Strickland SL 2009 (12) Casaburi R 2012 (13) Quantrill SJ 2007 (14) Ringbaek T (15) Vacunación *Revisión sistemática* Incluidos Sehatzadeh S (16) Excluidos Poole P, Chacko E (17) Granger RH, Walters JA, Smith S (18) Gaillat J 2009(19)

	Actualización Incluidos Ninguno Excluidos Ninguno Corticoides inhalados Yang 2012 (20) Broncodilatadores *Agonista β-adrenérgico de corta acción frente a placebo (BACA frente a placebo)* *Revisión sistemática* Incluidos Sestini P, Renzoni E. 2002- Reimpreso 2009 (21) Excluidos Ninguno Actualizado Ninguno *Anticolinérgico de corta acción frente a placebo (ACCA frente a placebo)* *Revisión sistemática* Incluidos Sin evidencia encontrada en la literatura. *Agonista β-adrenérgico de corta acción frente a anticolinérgico de corta acción (BACA frente a ACCA)* *Revisión sistemática* Incluidos Appleton S 2009 (22) Actualizado Sin artículos seleccionados *Anticolinérgico de corta acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACCA frente a BALA)* *Revisión sistemática* Incluidos Appleton S. 2008 (23) Actualizado Sin artículos seleccionados *Anticolinérgico de corta acción frente a anticolinérgico de larga acción (ACCA frente*

	a ACLA) *Revisión sistemática* Incluidos Drug 8 (24) Actualizado Sin artículos seleccionados *Anticolinérgico de larga acción frente a placebo (ACLA frente a placebo)* *Revisión sistemática* Incluidos Karner C, Chong J 2012. (25) Actualización Sin artículos seleccionados *Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a placebo (BALA frente a placebo)* Incluidos Kew 2013 (26) Excluidos Wang J, Nie B, Xiong W 2012 (27) Actualización Sin artículos seleccionados *Anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACLA frente a BALA)* Chong J, Karner C 2012.(28) *Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a corticoide inhalado (BALA frente a EI)* *Revisión sistemática* Incluidos Spencer S, Karner C 2011 (29) Actualización Sin artículos seleccionados *Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA + EI frente a BALA)* *Revisión sistemática* Incluidos Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P (30)

	Excluidos Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA (31) NICE 2010. DRUG 3a (24) Actualización Sin artículos seleccionados *Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + EI frente a ACLA)* *Revisión sistemática* Incluidos Welsh EJ, Cates CJ. (32) Excluidos NICE 2010, DRUG 3b (24) *Actualización* Incluidos Ninguno Excluidos Calverley PM , Stockley RA (33) *Anticolinérgico de larga acción más corticoide inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACLA + EI frente a BALA)* *Revisión sistemática* Incluidos NICE 2010, DRUG 4a (24) Sin evidencia disponible. *Anticolinérgico de larga acción más corticoide inhalado frente a anticolinérgico de larga acción (ACLA + EI frente a ACLA)* *Revisión sistemática* Incluidos NICE 2010, DRUG 4b (24) Sin evidencia disponible. *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a ACLA)* *Revisión sistemática* Incluidos Karner C, Cates C. 2012 (34) Excluidos Wang J, Jin D. 2011 (35) NICE 2010. DRUG 5a. (24)

	Actualización Incluidos Donald AM. 2012(36) Excluidos Ninguno *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a BALA)* *Revisión sistemática* Incluidos Karner C, Cates C. 2012 (34) Excluidos NICE 2010. DRUG 5b. (24) *Actualización* Incluidos Ninguno Excluidos Ninguno *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide inhalado (BALA + ACLA frente a BALA + EI)* Incluidos NICE 2010. DRUG 5 c. (24) Sin evidencia disponible. *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más corticoide inhalado frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA + EI frente a ACLA)* *Revisión sistemática* Incluidos Karner C, Cates CJ 2011 (37) *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más corticoide inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide inhalado (BALA + ACLA + EI frente a BALA + EI)* *Revisión sistemática* Incluidos Karner C, Cates CJ 2011 (37) *Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más corticoide frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de*

	larga acción (BALA + ACLA + EI frente a BALA + ACLA) *Revisión sistemática* Incluidos NICE 2010, DRUG 6c (24) *Actualización* Incluidos Ninguno *Teofilina* *Revisión sistemática* Incluidos Ram FSF, Jones P 2009 (38) *Roflumilast* *Revisión sistemática* Incluidos Yan JH, Gu W-J 2013 (39) Chong J, Phillippa P 2011 (40) Excluidos Pinner NA, Hamilton LA 2012 (41) *Actualización* Incluidos Lee S, Hui D 2011 (42) Clinical Trial 2013 (43) *Macrólidos* *Revisión sistemática* Incluidos Donath E, Chaudhry A 2013 (44) Excluidos Ninguno *Actualización* Incluidos Ninguno

Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: Pregunta 7

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado/Seleccionado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC (anexo 4) Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "Oxygen" [Mesh] 2. "Vaccination" [Mesh] 3. "Bronchodilator Agents" [Mesh] 4. "Glycopyrrolate" [Mesh]	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/2008 31/06/2013	0/6 1/1 31/74 1/9
EMBASE	1. Filtro de revisiones sistemáticas 2. 'chronic obstructive lung disease'/exp 3. 'oxygen'/exp AND [embase] 4. #1 AND #2 AND #3 5. 'influenza vaccination'/exp 6. #1 AND #2 AND #5 7. 'pneumococcus vaccine'/exp 8. #1 AND #2 AND #7 9. 'bronchodilating agent'/exp 10. #1 AND #2 AND #9	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/2008 31/06/2013	4/23 1/5 1/9 16/237
Cochrane	1. Chronic pulmonary disease 2. Oxygen 3. #1 AND #2 4. pneumococcal vaccination 5. #1 AND #4 6. short-acting β-2-agonist 7. #1 AND #6 8. #7 + Filtro 9. Phosphodiesterase inhibitors	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma Filtro Lungs & airways	01/01/2008 31/06/2013	4/3310 1/1 1452 3/350 1/450
BVS (LILACS, CENTRAL, REPIDISCA, IBECS)	1. (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)		01/01/2008 31/06/2013	1/1

7.4 Resumen de hallazgos

7.4.1 Oxígeno

Los pacientes con la EPOC desarrollan hipoxemia crónica relacionada con la progresión de la enfermedad; Cranston *et al* (3) hicieron una revisión sistemática para evaluar el efecto de la terapia con oxígeno domiciliario sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con la EPOC; incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaban pacientes que recibieran terapia con oxígeno domiciliario a largo plazo (LTOT) frente a grupo control, se incluyeron pacientes con hipoxemia (PaO_2) < 55 mm Hg, o PaO_2 > 55 mm Hg, en este último grupo se documentaba hipoxemia nocturna o desaturación con el ejercicio o cor pulmonare, hipertensión pulmonar o policitemia. A continuación se describen los desenlaces de interés.

7.4.1.1 Mortalidad

Los datos fueron agregados de dos ensayos de terapia de oxígeno continuo frente a no terapia con oxígeno en pacientes con la EPOC leve a moderada, adicional a dos ensayos de tratamiento con oxígeno nocturno por desaturación con la EPOC leve a moderada; el estudio NOTT (45) mostró mejoría significativa de la mortalidad después de 24 meses de tratamiento (OR 0,45, IC95%: 0,25-0,81); el MRC (46) mostró una mejoría significativa en la tasa de mortalidad a cinco años para el grupo de intervención —pacientes con *cor pulmonale* e hipoxemia grave— (OR 0,42, IC95%: 0,18-0,98). Los estudios de oxígeno nocturno no mostraron diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado frente a no tratado.

7.4.1.2 Síntomas

Un estudio incluido en el metaanálisis realizado por Haidl (47) informó que LTOT reduce la disnea en ejercicio en pacientes con hipoxemia leve a moderada; sin embargo, el número de pacientes incluidos fue pequeño y la desviación estándar amplia -1,20 [-2,47, 0,07]; este desenlace no fue informado en otros estudios.

7.4.1.3 Calidad de vida

El estudio MRC (26) informó que indicadores como mejoría de la sensación de bienestar general, del apetito y del estado de alerta se encontraban frecuentemente en los pacientes que recibían oxígeno, pero no informaron datos.

En la actualización se encontraron dos estudios, uno de ellos realizado por Moore (8), el cual evaluó el efecto del oxígeno domiciliario en pacientes sin hipoxemia en reposo, pero con disnea de ejercicio; se incluyeron 134 pacientes, la desaturación con el ejercicio fue documentada en el 35% de los pacientes, no se encontraron diferencias en la salud relacionada con calidad de vida evaluada en los grupos que recibían oxígeno (HRQoL). El segundo estudio, Sandland (9), incluyó a 20 pacientes con hipoxia en reposo o con el ejercicio; fueron aleatorizados a recibir suplencia de oxígeno frente a placebo (bala de aire). Tras el seguimiento no se encontraron diferencias significativas en HRQoL.

7.4.1.4 Obstrucción bronquial

El estudio MRC de 1981 evaluó la terapia con oxígeno continuo frente a no terapia con oxígeno en pacientes con la EPOC con hipoxemia grave, el cual mostró mejoría en el cambio en el VEF1 en el seguimiento a 500 días DM 0,56 [0,12, 1,00]; esta respuesta no fue sostenida en los pacientes evaluados después de 500 días 0,05 [-0,89, 0,99].

7.4.1.5 Exacerbaciones, hospitalizaciones, capacidad de ejercicio, complicaciones

No se dispone de evidencia para estos desenlaces.

7.4.2 *Vacunación*

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Sehatzadeh (16), que evaluaba el efecto de la vacunación contra influenza sobre la frecuencia de infecciones respiratorias agudas, y la tasa de hospitalización y el efecto de la vacunación contra neumococo sobre la frecuencia de neumonía, la hospitalización por neumonía y la frecuencia de complicaciones. Se incluyeron 29 ensayos clínicos sobre vacunación contra influenza y 16 ensayos clínicos sobre vacunación contra neumococo.

En el proceso de actualización de esta revisión sistemática no se identificaron artículos publicados posteriormente a las búsquedas hechas por los autores que aportaran información para los desenlaces de interés de esta guía. A continuación se describen los desenlaces de interés. La información sobre la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.1.

7.4.2.1 Vacunación contra influenza

7.4.2.1.1 Infección respiratoria aguda similar a influenza

Se encontró una reducción en la frecuencia de infecciones respiratorias agudas similares a la influenza en los pacientes que eran vacunados comparados con los pacientes no vacunados (RR 0,24 IC95%: 0,09-0,67). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.2.1.2 Hospitalizaciones

No se encontraron diferencias significativas respecto a la tasa de hospitalizaciones en los pacientes que eran vacunados contra influenza comparados con los pacientes no vacunados (RR 0,41; IC95%: 0,08-2,02). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

7.4.2.2 Vacunación contra neumococo

7.4.2.2.1 Neumonía

No se encontraron diferencias significativas respecto a la frecuencia de neumonía en los pacientes vacunados comparados con los no vacunados (RR 0,76; IC95%: 0,46-1,24); sin embargo, al realizar el análisis por subgrupos sí se encontró una reducción significativa de la frecuencia de neumonía en aquellos pacientes menores de 65 años (RR 0,24; IC95%: 0,07-0,80]) y especialmente en los pacientes que tenían menos de 65 años y VEF1 < 40% (RR 0,09; IC95%: 0,01-0,65. La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

7.4.2.2.2 Hospitalización por neumonía

No se encontraron diferencias significativas respecto a la frecuencia de hospitalizaciones por neumonía en los pacientes que eran vacunados comparados con los no vacunados (RR 0,97; IC95%: 0,62-1,52). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

7.4.2.2.3 Exacerbaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio, complicaciones

No se dispone de evidencia para estos desenlaces.

7.4.3 Corticoides inhalados frente a placebo

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Yang *et al* en 2012 (20), en la cual se incluyeron 55 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban corticoides inhalados (CIs) (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona y mometasona) frente a placebo en un total de 16.145 participantes. Solo 20 de estos estudios (48-67) que informaron seguimientos entre 6-36 meses fueron los seleccionados como fuente de la evidencia para los propósitos de esta guía. La calidad metodológica de estos estudios fue considerada en general como de bajo riesgo de sesgo.

En el proceso de actualización de esta guía no se identificaron artículos publicados posteriormente a las búsquedas hechas por los autores que aportaran información para los desenlaces de interés, por ello los metaanálisis necesarios se basaron en los 20 estudios seleccionados como parte de la revisión referenciados previamente.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces. El resumen de la certeza global en el curso de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.4

7.4.3.1 Efecto sobre exacerbaciones

Cinco de los estudios evaluaron este desenlace (65-67). Se encontró una reducción en el riesgo de presentar una o más exacerbaciones asociado con el tratamiento con EI (OR 0,83; IC95%: 0,7-0,98) en comparación con placebo. La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.3.2 Hospitalizaciones

Este desenlace no se evaluó en ninguno de los estudios identificados.

7.4.3.3 Síntomas

Un estudio (56) evaluó los síntomas por una escala de falta de aire, sin encontrar diferencias significativas asociadas con el uso de EI frente a placebo (DM -0,08; IC95%: -0,16-0,00). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.3.4 Calidad de vida

Cinco estudios (54,56-58,67) informaron sobre este desenlace. La calidad de vida fue medida como el puntaje total en el SGRQ. La evidencia muestra una reducción en el puntaje total de la escala SGRQ asociado con el tratamiento con EI frente a placebo (DM -1,22; IC95%: -1,83- -0,60); sin embargo, esta

diferencia es menor que la diferencia clínicamente importante sugerida para esta escala (4 puntos). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.3.5 Capacidad de ejercicio

Este desenlace no se evaluó en ninguno de los estudios identificados.

7.4.3.6 Complicaciones

Siete estudios (51,56,57,51,66) evaluaron los eventos adversos asociados con el tratamiento con EI, y se obtuvo la siguiente información:

- Seis estudios evaluaron la frecuencia de candidiasis orofaríngea, el metaanálisis mostró un aumento en el riesgo de aparición de este tipo de candidiasis asociado con el tratamiento con EI (OR 2,65; IC95%: 2,03-3,46).
- Un estudio evaluó las fracturas vertebrales, no se encontraron diferencias significativas asociadas con el tratamiento con EI (OR 1,68; IC95%: 0,42-6,73).
- Cuatro estudios evaluaron el riesgo de cualquier tipo de fractura, en el metaanálisis no se encontraron diferencias significativas asociadas con el tratamiento con CSI (OR 1,00; IC95%: 0,75-1,32).
- Tres estudios evaluaron el riesgo de aparición de cataratas, los resultados del metaanálisis mostraron que no hay diferencias significativas asociadas con el tratamiento con EI frente a placebo (OR 1,03; IC95%: 0,79-1,32).

De acuerdo con lo anterior, se definió que la certeza en esta evidencia es moderada por la imprecisión en todas las estimaciones.

7.4.3.7 Mortalidad

Nueve estudios evaluaron este desenlace (51,52,54,56-58,61,66,67). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo de pacientes que recibía EI frente a placebo (OR 0,98; IC95%: 0,83-1,16). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.3.8 Obstrucción bronquial

Cinco estudios (54,61,64-66) evaluaron este desenlace, medido como el cambio en el VEF1 (mililitros) por cada año de seguimiento. Se encontró un aumento en el VEF1 asociado con el uso de EI (DM 6,88;

IC95%: 1,80-11,96) en comparación con placebo. La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

7.4.4 Broncodilatadores

A diferencia del asma, la EPOC no se caracteriza por reversibilidad completa en la obstrucción al flujo del aire, dados los cambios generalmente irreversibles en el parénquima pulmonar asociados con el enfisema y en la vía aérea asociados con la remodelación bronquial, los cuales impiden que los broncodilatadores sean tan efectivos como en el asma. Sin embargo, los broncodilatadores de corta y de larga acción han sido los medicamentos más frecuentemente utilizados en la EPOC. Ellos actúan sobre el músculo liso bronquial, ya sea broncodilatando (los agonistas β-2 y los inhibidores de las fosfodiesterasas) o inhibiendo el tono broncomotor en reposo (los anticolinérgicos).

Además de causar algo de broncodilatación y, por ende, cambios mediocres en función pulmonar, ambos tipos de medicamentos parecen tener un efecto más significativo sobre la hiperinflación estática y dinámica, y en consecuencia, sobre los volúmenes pulmonares durante la espiración, lo que explicaría de mejor forma los beneficios importantes vistos sobre el paciente asociados con mejoría de la sensación de disnea y de la tos, mejoría en la capacidad de ejercicio, reducción de las exacerbaciones y mejoría en la calidad de vida.

Para los broncodilatadores hay disponibilidad de opciones inhaladas y orales en el paciente estable, pero la ruta inhalada es la vía de administración preferida por su rapidez de acción, dosis y efectos secundarios de la terapia menores, y por ende más tolerables para el paciente. Todos los pacientes deben ser instruidos periódicamente en su uso, dada la variedad de dispositivos disponibles y el reconocimiento de que muchos pacientes tienen marcada dificultad en coordinar su respiración para que la terapia sea eficaz con algunos mecanismos de administración inhalada, pero no con otros; también, porque su adherencia puede variar significativamente.

7.4.4.1. Broncodilatadores de corta acción

7.4.4.1.1 Agonista β-adrenérgico de corta acción frente a placebo (BACA frente a placebo)

Se seleccionó la revisión sistemática (RSL) efectuada por Sestini *et al* (21), en la cual se incluyeron 13 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el uso de BACA (metaproterenol, salbutamol, terbutalina) frente a placebo, en un total de 302 participantes. Dichos estudios informaron seguimientos entre dos y ocho semanas. Al hacer la actualización de las búsquedas para esta revisión

sistemática no se encontraron artículos que aportaran información para los desenlaces de interés de esta guía.

Respecto a la calidad metodológica de los estudios incluidos, en la mayoría no se especifica la forma de hacer la aleatorización y el ocultamiento de la asignación. Esto fue tenido en cuenta en la evaluación de la certeza en la evidencia de cada desenlace.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aportan estos estudios. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.3.

Exacerbaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Hospitalizaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Síntomas

Seis de los estudios evaluaron este desenlace por medio de una escala de disnea en la mañana, en la tarde o en el transcurso del día. Se encontró una reducción en la frecuencia de disnea asociada con el uso de BACA en comparación con placebo (SMD -1,33; IC95%: 1,65-1,01). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

Calidad de vida

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Capacidad de ejercicio

Tres estudios evaluaron este desenlace medido como el cambio en la distancia caminada en metros en la prueba de caminata de seis minutos. No se encontraron diferencias significativas en la distancia caminada entre el tratamiento con BACA y el placebo (DM 0,16; IC95%: -0,15-0,46). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

Complicaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Mortalidad

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Obstrucción bronquial

Seis de los estudios evaluaron este desenlace, medido como el cambio en litros en el VEF1 después de la aplicación del broncodilatador. Se encontró un aumento en el VEF1 asociado con el uso de BACA en comparación con placebo (DM 0,14; IC95%: 0,04-0,25). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.4.1.2 Anticolinérgico de corta acción frente a placebo (ACCAfrente a placebo)

Sin evidencia disponible en la literatura para esta intervención.

7.4.4.1.3 Anticolinérgico de corta acción (ACCA) frente a β-agonistas de corta acción (BACA)

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Appleton *et al* (22), en la cual se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados que comparaban ACCA(bromuro de ipratropio) frente a BACA (metaprotenerol, fenoterol, salbutamol) para un total de 3.189 participantes. La mayoría de los estudios fueron patrocinados por la casa farmacéutica productora del bromuro de ipratropio. Todos los estudios aportaron para los metaanálisis. En promedio hubo un seguimiento de 30 a 90 días.

Al realizar la actualización de esta RSL no se encontraron nuevos estudios para los desenlaces de interés de esta guía. A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aporta esta revisión sistemática. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.3.

Exacerbaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Hospitalizaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Síntomas (disnea)

Se tomó el informe del dominio de disnea del Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ). De acuerdo con esta escala, un mayor puntaje significa menor disnea. Cinco de los estudios informaron

sobre este desenlace. La diferencia de medias en los puntajes de esta escala mostró ser estadísticamente significativa a favor del bromuro de ipratropio (DM 0,16; IC95%: 0,09-0,23). La evidencia para este desenlace es de alta. La heterogeneidad se puede atribuir a la diferencia en la intervención de control (BACA). (Véase perfil GRADE).

Calidad de vida

Cinco de los estudios informaron sobre este desenlace. La calidad de vida medida como el puntaje por dominios en la escala CRQ mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del bromuro de ipratropio en los dominios de disnea (mencionada anteriormente), fatiga (DM 0,13; IC95%: 0,02-0,23), emoción (DM 0,17; IC95%: 0,04-0,29) y dominio de la enfermedad (DM 0,18; IC95%: 0,06-0,30). La evidencia para este desenlace es alta calidad.

Capacidad de ejercicio

Solo un estudio, que incluyó a 35 pacientes, informó sobre este desenlace, medido como número de pacientes que alcanzan una mejoría de al menos 30 metros en la caminata de 6 minutos. Se encontró una diferencia significativa a favor del bromuro de ipratropio (OR 6,64; IC95%: 1,79-24,65). La evidencia para este desenlace es de baja calidad, dado que el estudio no garantizó la evaluación ciega del desenlace y el intervalo de confianza es muy amplio.

Complicaciones

Cinco de los estudios informaron sobre frecuencia de eventos adversos no fatales (no especificados). Se encontró una reducción en efectos adversos asociada con el tratamiento con bromuro de ipratropio (OR 0,71; IC95%: 0,53-0,97). La evidencia para este desenlace es alta calidad.

Mortalidad

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Obstrucción bronquial

La obstrucción bronquial medida como el cambio el VEF1 (litros) fue informada por seis estudios. No se encontraron diferencias en el cambio del VEF1 entre los grupos de tratamiento (bromuro de ipratropio frente aBACA) (DM 0,00; IC95%: -0,02-0,01). La evidencia para este desenlace es alta calidad.

7.4.4.1.4 Anticolinérgico de corta acción frente a agonista β-adrenérgico de corta acción (ACCA frente a BALA)

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Appleton *et al* (23), en la cual se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados, que comparaban el uso ACCA (bromuro de ipratropio) frente a BALA (formoterol, salmeterol) en un total de 2.652 participantes. Estos estudios informaron seguimientos entre 8-12 semanas.

Cuatro estudios incluyeron la comparación de bromuro de ipratropio (42 mcg) con salmeterol (50 mcg). Dos estudios incluyeron la comparación de bromuro de ipratropio (80 mcg dos veces al día) con formoterol (18 mcg dos veces al día).

Al realizar la evaluación del sesgo se encontró que los estudios SMS40314 y SMS40315 no informaban métodos de aleatorización ni ocultamiento de la asignación. Al realizar la actualización de las búsquedas para esta revisión sistemática no se encontraron artículos que aportaran información para los desenlaces de interés de esta guía.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aportan estos estudios. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.5

Exacerbaciones

Dos de los estudios evaluaron la frecuencia de exacerbaciones. No se encontraron diferencias significativas en el número de exacerbaciones asociadas con el uso de bromuro de ipratropio frente a salmeterol (OR 1,23; IC95%: 0,84-0,80). La certeza en la evidencia para este desenlace es baja por inconsistencia e imprecisión.

Este desenlace no se evaluó en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática que compararan bromuro de ipratropio frente a formoterol.

Hospitalizaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Síntomas

Cuatro estudios evaluaron este desenlace, medido por medio del Índice Transicional de Disnea (TDI, por sus siglas del inglés *Transitional Dyspnea Index*). No se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala entre los grupos que recibían bromuro de ipratropio frente a salmeterol (DM 0,01;

IC95%: -0,3-0,31). La certeza en la evidencia para este desenlace es baja por riesgo de sesgos e imprecisión.

Un estudio evaluó este desenlace, medido como la escala de síntomas de falta de aire, para la comparación bromuro de ipratropio frente a formoterol. No se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala entre los grupos que recibían bromuro de ipratropio frente a formoterol (DM 0,08; IC95%: -0,24-0,08). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

Calidad de vida

Este desenlace fue evaluado en dos estudios y medido como el cambio en el puntaje total de la escala CRDQ. No se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala asociado con el tratamiento con bromuro de ipratropio frente a salmeterol (DM -0,58 IC95%: -3,50-2,35). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

Un estudio evaluó este desenlace, medido como el cambio en el puntaje de la escala SGRQ, para la comparación bromuro de ipratropio frente a formoterol. No se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala entre los grupos que recibían bromuro de ipratropio frente a formoterol (DM -0,50; IC95%: -3,61-2,61). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

Capacidad de ejercicio

Dos estudios evaluaron este desenlace, medido como el cambio en la línea de base de la caminata de seis minutos. No se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala entre los grupos que recibían bromuro de ipratropio frente a salmeterol (DM 10,47; IC95%: -1,24-22,19). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

Un estudio evaluó este desenlace, medido como el cambio en la línea de base del *Shuttle walk distance test*, para la comparación de bromuro de ipratropio frente a formoterol. No se encontraron diferencias significativas en los metros caminados entre los grupos que recibían bromuro de ipratropio frente a formoterol (DM -1,68; IC95%: -23,36-20). La certeza en la evidencia para este desenlace es baja por imprecisión.

Complicaciones

Cuatro de los estudios evaluaron este desenlace, medido como la presencia de uno o más eventos adversos no fatales (no especificados). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de

eventos adversos asociadas con el tratamiento con bromuro de ipratropio frente a salmeterol (OR 0,81 IC95%: 0,81-1,25). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por riesgo de sesgos.

Este desenlace no se evaluó en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática que compararan bromuro de ipratropio frente a formoterol.

Mortalidad

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Obstrucción bronquial

Dos de los estudios evaluaron este desenlace, medido como el cambio en la línea de base del VEF1. No se encontraron diferencias significativas asociadas con el tratamiento con bromuro de ipratropio frente a salmeterol (DM -0,06; IC95%: -0,11-0). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

Un estudio evaluó este desenlace medido como el cambio en el porcentaje del VEF1 desde la línea de base. Se encontró un menor porcentaje de cambio en el grupo que recibía bromuro de ipratropio frente a formoterol (DM -2,18 IC95%: -4,22--0,14). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.4.1.5 Anticolinérgico de corta acción frente a anticolinérgico de larga acción (ACCA frente a ACLA)

Tras la búsqueda se identificó una revisión sistemática realizada sobre esta comparación para la guía NICE (24) "Management of Chronics Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care", en la cual se incluía un ensayo clínico aleatorizado que comparaba ACLA (tiotropio) frente a ACCA (bromuro de ipratropio) en un total de 443 pacientes. Se realizó la actualización de la revisión sistemática, pero no se encontró ningún artículo que evaluara esta comparación. A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aporta este ensayo clínico; el resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.5.

Exacerbaciones

Se encontró una reducción significativa del número de exacerbaciones en los pacientes que recibían tiotropio en comparación con los que recibieron bromuro de ipratropio (OR 0,63; IC95%: 0,42-0,95). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Hospitalizaciones

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de hospitalizaciones debidas a exacerbaciones de la EPOC entre los grupos de tratamiento (OR 0,31; IC95%: 0,31-1,21). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Síntomas

La evaluación de síntomas se realizó por el cambio en el puntaje total de la escala TDI. Se encontró una diferencia significativa a favor del tiotropio (DM 0,90 IC95%: 0,37-1,41). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Calidad de vida

La evaluación de calidad de vida se efectuó con el cambio en el puntaje total SGRQ; se encontró una diferencia significativa a favor del tiotropio (DM -3,30; IC95%: -5,51- -1,09). La evidencia para este desenlace proviene de un solo estudio y es de alta calidad.

Capacidad de ejercicio

No se evaluó este desenlace en el estudio incluido en la revisión sistemática.

Complicaciones

No se encontró una diferencia significativa en la frecuencia de eventos adversos no fatales (no especificados) asociada con el tratamiento con tiotropio (OR 0,78; IC95%: 0,42-1,45. La evidencia es de moderada calidad por imprecisión.

Mortalidad

No se encontraron diferencias en el efecto sobre mortalidad entre los dos tratamientos (OR 1,41; IC95%: 0,37-5,30). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Obstrucción bronquial

Se evaluó como el cambio en el VFE1 en mililitros al final del primer año de tratamiento. Se encontró una tendencia al aumento en el VEF1 con el tiotropio en comparación con el bromuro de ipratropio (DM 125 [$p < 0,0001$]).

7.4.4.2. Broncodilatadores de larga acción

7.4.4.2.1 Anticolinérgico de larga acción frente a placebo (ACLA frente a placebo)

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Karner *et al* (25), en la cual se incluyeron 22 ensayos clínicos aleatorizados, que comparaban el uso de tiotropio frente a placebo en un total de 23.309 participantes. Estos estudios informaron seguimientos entre 3 y 48 meses. Al realizar la actualización de las búsquedas para esta RSL no se encontraron artículos que cumplieran con los criterios de selección fijados por los autores o aportaran información para los desenlaces de interés de esta guía.

Al evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se encontró que los estudios de Brusasco (68), Casaburi (69), Chan (70), Bateman (71) y Tashkin (72) presentaron tasas de abandono altas, con una diferencia del 10% o más entre los grupos de tiotropio y los de placebo. Solo Bateman y Tashkin incluyeron la información del estado de salud de los pacientes que abandonaron el estudio. Además, todos los estudios, a excepción de Sun (73), fueron patrocinados por la casa farmacéutica productora del tiotropio.

A continuación se presenta la evidencia que aportan estos estudios para cada uno de los desenlaces de interés. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.4.

Exacerbaciones

Todos de los estudios evaluaron este desenlace. Se encontró una reducción en el riesgo de presentar una o más exacerbaciones asociado con el tratamiento con tiotropio en comparación con placebo (OR 0,78; IC95%: 0,7-0,87). La certeza en la evidencia para este desenlace baja. por riesgo de sesgos, inconsistencia..

Hospitalizaciones

En total, 21 estudios evaluaron este desenlace. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hospitalizaciones debidas a exacerbaciones entre el tratamiento con tiotropio y el placebo (OR 0,85; IC95%: 0,72-1). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por riesgo de sesgos y potencial.

Síntomas

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Calidad de vida

Nueve estudios evaluaron la calidad de vida por medio del puntaje total en la escala SGRQ. Se encontró una reducción del puntaje de la escala asociada con el tratamiento con tiotropio en comparación con el placebo (DM -2,89; IC95%: -3,35- -2,44). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por riesgo de sesgos.

Capacidad de ejercicio

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Complicaciones

Todos los estudios evaluaron eventos adversos no fatales (no especificados). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre el grupo que recibía tiotropio y el grupo que recibía placebo (OR 1,03; IC95%: 0,97-1,1). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por riesgo de sesgos.

Mortalidad

Todos los estudios evaluaron este desenlace. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de tiotropio y placebo (OR 0,98; IC95%: 0,86-1,11).

Obstrucción bronquial

Todos los estudios evaluaron este desenlace, medido como el cambio en mililitros del VEF1. Se encontró un aumento de 118 ml en promedio del VEF1 asociado con el uso de tiotropio en comparación con placebo (DM 118,92 IC95%: 113,07-124,77). La certeza en la evidencia para este desenlace baja por riesgo de sesgos, inconsistencia.

7.4.4.2.2 Agonista β-adrenérgico de larga acción frente a placebo (BALA frente a placebo)

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Kew *et al*(26), en la cual se incluyeron 25 ensayos clínicos aleatorizados, que comparaban el uso de BALA (formoterol, salmeterol) frente a placebo en un total de 14.939 participantes. No se realizó actualización de esta revisión por tener como fecha de corte de la búsqueda junio de 2013.

Los estudios incluidos en la RSL informaron seguimientos entre 3-12 meses. Catorce estudios evaluaron el formoterol 12 mcg dos veces al día y cuatro estudios, el formoterol 24 mcg dos veces al día. Once estudios evaluaron salmeterol 50 mcg dos veces al día.

Al realizar la evaluación del riesgo de sesgo se encontró que los estudios realizados por Hanrahan (74) y Nelson (75) no informaron desenlaces previamente definidos en el protocolo, y en los estudios de Mahler (76), Mahler 77), Nelson (75) y Szafranski (58) existía diferencia de 10% o más en la tasa de abandono de los grupos de intervención y placebo.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aportan estos estudios. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.4

Exacerbaciones

Siete de los estudios evaluaron este desenlace, medido como el aumento en la medicación, visita a urgencias u hospitalización. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos que recibían BALA frente a placebo en la frecuencia de exacerbaciones (OR 0,88; IC95%: 0,76-1,02). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

Hospitalizaciones

Ocho de los estudios evaluaron este desenlace. Se encontró una reducción en la frecuencia de hospitalizaciones asociada con el tratamiento con BALA frente a placebo (OR 0,73; IC95%: 0,56-0,95). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

Síntomas

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Calidad de vida

En total, 17 estudios informaron sobre este desenlace, medido como el cambio en el puntaje total de la escala SGRQ. Se encontró una reducción en el puntaje de la escala asociado con el tratamiento con BALA en comparación con el placebo (DM -1,64; IC95%: -2,78- -0,50). La certeza en la evidencia para este desenlace es baja por inconsistencia y riesgo de sesgo de publicación.

Capacidad de ejercicio

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Complicaciones

En total, 20 estudios informaron este desenlace, medido como la presencia de uno o más eventos adversos no fatales (no especificados). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre el tratamiento con BALA y el placebo (OR 0,97; IC95%: 0,83-1,14). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

Mortalidad

Este desenlace fue evaluado en 23 estudios. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre el tratamiento con BALA y el placebo (OR 0,90; IC95%: 0,75-1,08). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por sesgo de publicación.

Obstrucción bronquial

Catorce de los estudios evaluaron este desenlace, medido como el cambio en mililitros del VEF1 antes del broncodilatador. Se encontró un aumento en el VEF1 asociado con el uso de BALA en comparación con el placebo (DM 72,92; IC95%: 48,02-97,82). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por inconsistencia.

7.4.4.2.3 Anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACLA frente a BALA)

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Chong *et al* (28), en la cual se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados que comparaban los BALA (salmeterol, formoterol e indacaterol) frente a ACLA (tiotropio) en un total de 12.223 participantes. Solo seis de los estudios aportaron para los metaanálisis. Todos los estudios incluidos fueron de buena calidad metodológica, bajo riesgo de sesgo e informaron un seguimiento entre 3 y 12 meses. En la actualización de esta revisión sistemática no se encontraron nuevos estudios para los desenlaces de interés de esta guía. A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aporta esta revisión sistemática, el resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.5.

Exacerbaciones

Seis estudios informaron para este desenlace; las exacerbaciones fueron medidas como la aparición de uno o más síntomas respiratorios persistentes por tres o más días que requirieran tratamiento adicional. Se encontró una reducción en la frecuencia de exacerbaciones asociada con el tratamiento con ACLA (tiotropio) (OR 0,86; IC95%: 0,79-0,93). La certeza en la evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Hospitalizaciones

Cuatro estudios informaron el efecto sobre hospitalizaciones debidas a exacerbación de la EPOC. Se encontró una reducción en la frecuencia de hospitalizaciones asociada con el tratamiento con ACLA (tiotropio) (OR 0,87; IC95%: 0,77-0,99). La certeza en la evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Mortalidad

Seis estudios informaron sobre este desenlace. Los resultados del metaanálisis mostraron una heterogeneidad importante entre los estudios que se removía en el análisis de subgrupos por tipo de BALA; sin embargo, ninguno logró un resultado estadísticamente significativo, por lo que se evaluó la evidencia sobre el metaanálisis global que mostró una tendencia a la reducción de la mortalidad en el grupo tratado con tiotropio, la cual no alcanza la significancia estadística (OR 0,82; IC95%: 0,60-1,13). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por la imprecisión en la estimación.

Síntomas

Tres de los estudios incluidos informaron sobre este desenlace, medido por medio del TDI. Los metaanálisis mostraron una diferencia no significativa de medias en los puntajes de la escala, entre el tratamiento con tiotropio y el tratamiento con BALA (DM -0,22; IC95%: -0,63-0,19). La certeza en la evidencia para este desenlace es de moderada calidad, debido a la impresión en la estimación.

Calidad de vida

La calidad de vida fue medida como el puntaje total en el Saint George Respiratory Questionary (SGRQ). La evidencia se informa separadamente para las comparaciones de tiotropio con los diferentes BALA (salmeterol, formoterol e indacaterol), dado que los resultados mostraron diferencias importantes, por lo cual no era apropiado realizar un metaanálisis. Se encontró que la diferencia de medias en el SGRQ entre el grupo tratado con tiotropio y el tratado con salmeterol no eran estadísticamente significativas (DM -1,40; IC95%: -3,34-0,54); iguales resultados se obtuvieron para la comparación entre tiotropio y formoterol (DM 1,00; IC95%: -1,70-3,70). La certeza en la evidencia para este desenlace es de moderada calidad, debido a la impresión en la estimación.

Para la comparación de tiotropio frente a indacaterol los resultados muestran una diferencia significativa en la media del puntaje total de la escala SGRQ que favorece el tratamiento con indacaterol (DM 2,10; IC95%: 0,97-3,23); sin embargo, esta diferencia es menor que la diferencia clínicamente importante sugerida para esta escala (4 puntos). La certeza en la evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Capacidad de ejercicio

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Complicaciones

Seis estudios informaron sobre eventos adversos no fatales (no especificados); se encontró una reducción en la frecuencia de eventos adversos no fatales asociada con el tratamiento con tiotropio (OR 0,88; IC95%: 0,78-0,99). La certeza en la evidencia para este desenlace es de alta calidad.

7.4.4.2.4 Agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA) frente a corticoide inhalado (EI)

El grupo de vía aérea de la Colaboración Cochrane hizo una revisión sistemática en la que incluyeron ensayos controlados aleatorios que comparaban los EI y BALA en el tratamiento de pacientes con la EPOC estable (29). Identificaron siete ensayos aleatorios (5.997 participantes) de buena calidad, con una duración de seis meses a tres años; del total de pacientes, 2.991 fueron aleatorizados a BALA (salmeterol o formoterol) y 3.006, a EI. La media de edad de los pacientes fue 64 años, con una gravedad de la EPOC entre moderada a muy grave, con VEF1 entre 36-45% del predicho. En esta revisión se obtuvieron los resultados expuestos a continuación de los diferentes desenlaces de interés para nuestra guía. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.5.

Exacerbaciones

No se obtuvo ninguna diferencia en el número de pacientes que experimentaron exacerbaciones (OR 1,22; IC95%: 0,89-1,67) o en la tasa de exacerbaciones por paciente/año [razón de tasas (RR) 0,96;IC95%: 0,89-1,02] entre los EI y BALA.

Hospitalizaciones

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre EI y BALA en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones.

Mortalidad

La mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con EI en comparación con los pacientes con BALA (OR 1,17; IC95%: 0,97-1,42), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Calidad de vida

Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida con EI comparado con el uso de BALA, medido con el cuestionario de SGRQ (DM -0,74; IC95%: -1,42- -0,06), pero esta diferencia no fue clínicamente significativa (disminución del puntaje al menos cuatro unidades).

Obstrucción bronquial

Los pacientes tratados con BALA tuvieron mayor mejoría en VEF1 prebroncodilatador en comparación con los tratados con EI (DM 18,99 ml; IC95%: 0,52-37,46).

Síntomas

Sin diferencias estadísticamente significativas.

Complicaciones

La incidencia de la neumonía fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con EI y esto hizo que se clasificara como un evento adverso (OR 1,38; IC95%: 1,10-1,73) o un evento adverso grave (OR 1,48; IC95%: 1,13-1,93).

7.4.4.3. Terapias de combinación frente a monoterapia

7.4.4.3.1 Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA + EI frente a BALA)

El grupo de vía aérea de la Colaboración Cochrane hizo una revisión sistemática en la que incluyeron ensayos controlados aleatorios que comparaban los BALA + EI en combinación, contra los BALA en el tratamiento de pacientes con la EPOC estable (fecha de la última búsqueda: noviembre de 2011) (30).

Se identificaron 14 ensayos aleatorios (11.794 participantes) de buena calidad, con una duración de 8 (O'Donnell, 2006 [78]) a 156 semanas (TORCH, 2007 [61]). Los pacientes, en promedio, presentaban la EPOC moderado a grave por diferentes tipos de estratificación de gravedad. Del total de los 14 estudios, en 10 estudios los pacientes fueron aleatorizados a salmeterol más fluticasona como combinación, y en cuatro estudios, a formoterol más budesonida. La calidad de los estudios varió entre moderada y muy baja, debido a tasa alta de retiros y pérdidas al seguimiento en la mayoría de los estudios, lo que pudo haber afectado los resultados de los desenlaces, así como heterogeneidad alta en algunos estudios e imprecisión de los estimativos en otros.

El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.6.

Exacerbaciones

Se obtuvo diferencia en el número de pacientes que experimentaron exacerbaciones a favor de las combinaciones de BALA + EI sobre BALA (RR 0,76; IC95%: 0,68-0,84).

Hospitalizaciones

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre BALA más EI y BALA en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones, aunque la confianza en esta conclusión se ve limitada por los retiros de los estudios, la heterogeneidad y la imprecisión en el estimativo (RR 0,79; IC95%: 0,55-1,13).

Mortalidad

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre BALA + EI y BALA en la mortalidad, aunque la confianza en esta conclusión se ve limitada básicamente por la imprecisión en el estimativo (OR 0,92; IC95%: 0,76-1,11).

Calidad de vida

Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida con BALA + EI comparado con el uso de BALA, medido con el cuestionario de SGRQ (DM -1,58; IC95%: -2,15- -1,01), pero esta diferencia no es clínicamente significativa (disminución del puntaje al menos de cuatro unidades).

Obstrucción bronquial

Los pacientes tratados con BALA + EI tuvieron mayor mejoría en VEF1 en comparación con los tratados con BALA (DM: 70 mL; IC95%: 50-100).

Síntomas

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre BALA + EI y BALA en la disminución de los síntomas, aunque la confianza en esta conclusión se ve limitada por los retiros de los estudios, la heterogeneidad y la imprecisión en el estimativo DM +0,61; IC95%: -0,47- +1,68).

Complicaciones

La incidencia de neumonía fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con BALA + EI que con BALA solamente (OR 1,55; IC95%: 1,2-2,01).

7.4.4.3.2 Agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide inhalado frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + EI frente a ACLA)

El grupo de vía aérea de la Colaboración Cochrane realizó una revisión sistemática en la que incluyeron ensayos controlados aleatorios que comparaban los BALA + EI en combinación, contra ACLA (tiotropio) en el tratamiento de pacientes con la EPOC estable (fecha de la última búsqueda: marzo de 2010) (32).

Se identificaron tres ensayos aleatorios, dos pequeños, con una duración de 3 a 12 semanas (Dawber [79], SCO400342006 [80]), y el INSPIRE (81), con duración de dos años. Los resultados de la revisión están dados básicamente por los resultados del INSPIRE, y los resultados no fueron agregados. Los pacientes en promedio tenían la EPOC moderado a grave (GOLD [1]). Los pacientes fueron aleatorizados a salmeterol más fluticasona como combinación, y a tiotropio como comparador. La calidad de los estudios para los diferentes desenlaces varió entre muy baja a moderada, debido a tasa alta de retiros y pérdidas al seguimiento de los estudios, lo que pudo haber afectado los resultados de los desenlaces, así como heterogeneidad alta en algunos estudios e imprecisión de los estimativos en otros.

El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.6.

Exacerbaciones

No se obtuvo diferencia en el número de pacientes que experimentaron exacerbaciones entre la combinación de BALA + EI y ACLA, OR 1,13 (IC95%:0,91 a 1,41), aunque puede haber imprecisión.

Hospitalizaciones

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre BALA + EI y ACLA en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones, aunque la confianza en esta conclusión se ve limitada por los retiros de los estudios, la heterogeneidad y la imprecisión en el estimativo OR 1,28; IC95%: 0,94-1,74).

Mortalidad

Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de BALA + EI comparado con ACLA en la mortalidad, aunque la confianza en esta conclusión se ve limitada básicamente por los retiros del estudio y por la imprecisión en el estimativo OR 0,55; (IC95%: 0,33-0,93).

Calidad de vida

Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida con BALA + EI comparado con el uso de ACLA, medido con el cuestionario de SGRQ DM -2,07; IC95%: -4,02- -0,12), pero la diferencia en el estimativo no es clínicamente significativa (disminución del puntaje al menos de cuatro unidades).

Obstrucción bronquial

No hubo mejoría entre los pacientes tratados con BALA más EI en VEF1 en comparación con los tratados con ACLA DM -0,20 ml; (IC95%: -0,50- +10).

Complicaciones

La incidencia de neumonía fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con BALA más EI que con ACLA solamente, OR 2,13; (IC95%: 1,33-3,40).

7.4.4.3.3 Anticolinérgico de larga acción más corticoide inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (ACLA + EI frente a BALA)

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (24), en el marco de la guía de práctica clínica de la EPOC, desarrolló una revisión sistemática para evaluar la comparación ACLA más EI frente a BALA; no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados para estas intervenciones. Se hizo una actualización de la búsqueda realizada en 2010 a junio de 2013; no se identificaron estudios en la búsqueda de actualización. Se considera que no existe evidencia disponible para esta comparación.

7.4.4.3.4 Anticolinérgico de larga acción más corticoide inhalado frente a anticolinérgico de larga acción (ACLA + EI frente a ACLA)

El NICE (24), en el marco de la guía de práctica clínica de la EPOC, desarrolló una revisión sistemática para evaluar la comparación ACLA más EI frente a BALA; no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados para estas intervenciones. Se efectuó una actualización de la búsqueda hecha en 2010 a junio de 2013; no se identificaron estudios en la búsqueda de actualización. Se considera que no existe evidencia disponible para esta comparación.

7.4.4.3.5 Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a ACLA)

Karner y Cates (34) evaluaron el efecto de combinar broncodilatadores de larga duración con mecanismos de acción diferentes (anticolinérgicos de larga acción y β-adrenérgicos de larga acción), con el fin de demostrar mayor efectividad que cuando se usan de forma individual; se hizo un metaanálisis con cinco ensayos clínicos aleatorizados, se informó un seguimiento de entre 3 y 12 meses, se incluyeron pacientes con diagnóstico de la EPOC de moderada a muy grave, 1.621 en el brazo de ACLA (tiotropio) más BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol), y 1.642 en el de ACLA.

En la actualización de esta revisión sistemática se encontró un estudio nuevo para los desenlaces obstrucción bronquial (medida por VEF1) y síntomas; los resultados de estos trabajos no modificaron la magnitud o la dirección del efecto de los desenlaces informados por las revisiones sistemáticas.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aporta esta revisión sistemática. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.6.

Exacerbaciones

Tres estudios informaron el número de pacientes que sufrían una o más exacerbaciones durante el seguimiento; los estudios no pudieron ser combinados por la marcada heterogeneidad (I^2 = 55%), los resultados fueron contradictorios y mostraron tanto beneficio como no beneficio de la terapia combinada.

Se evaluó, entonces, el desenlace exacerbación que requirió hospitalización, descrito en dos estudios en los cuales no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio OR 1,07; IC95%: 0,63-1,81. La evidencia para este desenlace es de baja calidad.

Hospitalizaciones

Solo dos estudios informaron este desenlace; el número de pacientes hospitalizados fue similar y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (OR 1,01; IC95%: 0,63-1,61).

Mortalidad

Todos los estudios informaron este desenlace, pero solo en tres se presentaron eventos; los resultados no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, el número de

eventos fue bajo y el número de pacientes que abandonaron los estudios fue superior a los que fallecieron, lo que genera incertidumbre sobre este desenlace (OR 1,56; IC95%:0,56-4,33). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad.

Calidad de vida

La calidad de vida fue evaluada con el puntaje total en el Saint George Respiratory Questionary (SGRQ), dos estudios fueron metaanalizados y mostraron que la terapia combinada producía una mejoría de 6,1 unidades en la calidad de vida, comparado con tiotropio como monoterapia (DM -1,61; IC95%: -2,93- -0,29).

Síntomas

Solo un estudio informó cambio en la puntuación de síntomas (escala de cero a tres; cero corresponde a ausencia de síntomas); al evaluar tos, disnea, sibilancias, cantidad y color de la expectoración, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa (DM 0,21; IC95%: -0,30-0,72). La evidencia para este desenlace es de baja calidad.

Obstrucción bronquial

Los cinco estudios incluidos en el metaanálisis evaluaron los valores de VEF1 prebroncodilatador; la mejoría al final del estudio fue estadísticamente significativa para el grupo de terapia combinada (DM 0,07 L; IC95%: 0,05-0,09). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad.

Complicaciones

Se informó el número de pacientes que presentaron eventos adversos no fatales, estos no fueron estadísticamente significativos entre los grupos de terapia dual frente a monoterapia (OR 1,09; IC95%: 0,76-1,55).

Capacidad de ejercicio

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

7.4.4.3.6 Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción (BALA + ACLA frente a BALA)

Esta intervención fue evaluada en el metaanálisis de Karner y Cates (34) mencionado previamente; solo se encontró un estudio realizado por Vogelmeier (82), del cual se desprenden los resultados para las

intervenciones de interés que se mencionan a continuación; en la actualización de esta revisión sistemática no se encontraron artículos. La evaluación de la calidad de la evidencia es baja o muy baja (tabla 7.6).

Exacerbaciones

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que sufrieron exacerbaciones entre los dos grupos de estudio (OR 0,76; IC95%: 0,36-1,61).

Hospitalizaciones

No se encontraron diferencias entre el grupo de terapia combinada comparado con el de monoterapia con BALA en las tasas de hospitalización por cualquier causa (OR 1,02; IC95%: 0,37-2,76).

Mortalidad

No se evaluó este desenlace en el estudio.

Calidad de vida

No se encontraron diferencias estadísticas ni clínicamente significativas para este desenlace entre los BALA + ACLA frente a BALA (SGRQ, DM 0,00; IC95%: -2,70-2,70).

Obstrucción bronquial

Los resultados incluyeron la medida de no efecto (predosis VEF_1, DM 0,00 L; IC95%: -0,10-0.10); se consideraron no estadísticamente significativos.

Síntomas

Se evaluó por medio del puntaje de síntomas registrado en tarjetas/día (DM 0,09; IC95%: -0,46-0,64); fue inferior en el grupo de terapia combinada, pero los resultados no son estadísticamente significativos.

Complicaciones

El número de pacientes que sufrieron efectos adversos no fatales no fue estadísticamente significativo (OR 1,07; IC95%: 0,44-2,63).

7.4.4.4. Combinaciones de terapias duales o triples

7.4.4.4.1 Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide inhalado (BALA + ACLA frente a BALA + EI)

El NICE (24), en el marco de la guía de práctica clínica de la EPOC, desarrolló una revisión sistemática para evaluar la comparación de BALA más ACLA frente a BALA más EI; no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados para estas intervenciones. Se efectuó una actualización de la búsqueda realizada en 2010 a junio de 2013; no se identificaron estudios en la búsqueda de actualización. Se considera que no existe evidencia disponible para esta comparación.

7.4.4.4.2 Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción más corticoide inhalado frente a anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA + EI frente a ACLA)

Karner y Cates (37) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para comparar la acción de la terapia triple sobre el uso de anticolinérgico de larga acción como monoterapia más placebo, se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados con 1.051 participantes y seguimiento de tres a doce meses; la clasificación de la EPOC se encontraba entre moderada a muy grave. En la actualización de esta revisión sistemática se encontraron tres artículos nuevos; se consideró que dichos estudios estaban en la misma dirección de los resultados del metaanálisis, por lo que no se consideró la actualización de este. A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aporta esta revisión sistemática, el resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.6.

Exacerbaciones

El número de pacientes que presentaron exacerbaciones fue informado por dos estudios (961 pacientes), el estudio de Welte (83) mostró menor número de exacerbaciones en el grupo de la terapia combinada, pero Aaron (84) no mostró significancia estadística entre los dos grupos; los resultados no pudieron ser combinados dada la marcada heterogeneidad (I^2: 85%). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad.

Hospitalizaciones

Dos estudios aportaron al metaanálisis; en general, un menor número de pacientes fueron admitidos al hospital en el grupo de terapia combinada (41 pacientes) comparado con la monoterapia (50 pacientes), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos (OR 0,84; IC95%: 0,53-1,33). La evidencia para este desenlace es de baja calidad.

Mortalidad

Las tasas de mortalidad fueron menores en el grupo de triple terapia (7/504) comparado con el de tiotropio más placebo (4/517); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos (OR 1,88; IC95%:0,57-6,23). Cabe resaltar que el número de retiros en el estudio de Aaron (84), el cual añade más peso a la comparación, es seis veces mayor que el número de muertes para el grupo de triple terapia y 19 veces más para el de tiotropio más placebo, lo cual genera incertidumbre sobre el intervalo de confianza para la medida de efecto. La evidencia para este desenlace es de baja calidad.

Calidad de vida

Se evaluaron los cambios en la calidad de vida usando el SGRQ; se evaluó el promedio de cambio en el seguimiento de tres a cinco meses, se encontró que la combinación de tiotropio más BALA/EI mostró un efecto significativo sobre la calidad de vida, comparado con tiotropio más placebo (DM -2,49; IC95%: IC-4,04- -0,94), pero se encontró por debajo del umbral de la significancia clínica (4 unidades). La evidencia para este desenlace es de baja calidad.

Obstrucción bronquial

Los cambios en el VEF1 en el periodo de tratamiento fueron informados por los tres estudios incluidos en la revisión sistemática, la combinación de tiotropio más BALA/EI mejoró significativamente el VEF1 comparado con tiotropio más placebo en el seguimiento de tres a cinco meses (DM 0,06; IC95%: 0,04-0,08), pero los resultados estuvieron por debajo del umbral de significancia clínica (100-140 ml). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad.

Síntomas

Solo un estudio evaluó los cambios en la puntuación de síntomas para disnea, despertares nocturnos, opresión del tórax; no se obtuvo una medida conjunta del efecto. En general, los puntajes favorecen la terapia triple comparada con la monoterapia más placebo ($P < 0,001$). La evidencia para este desenlace es de baja calidad.

Complicaciones

La revisión sistemática evaluó la tasa de neumonía durante el estudio, el número de eventos fue bajo 4/474 en el grupo de ACLA + BALA/EI comparado con 3/487 en ACLA más placebo, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas OR 1,35; IC95%: 0,31-5,99. La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad.

Capacidad de ejercicio

No se evaluó este desenlace en ninguno de los artículos de la revisión sistemática.

7.4.4.4.3 Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más corticoide inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más corticoide inhalado (BALA + ACLA + EI frente a BALA + EI)

Dentro del marco de la revisión sistemática mencionada para la intervención previa, Karner y Cates (37) evaluaron también la comparación entre terapia triple (BALA + ACLA + EI) y terapia dual (BALA + EI); para esta intervención solamente un estudio de 60 pacientes fue seleccionado. A continuación se presenta la evidencia para los desenlaces que aporta esta revisión sistemática. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.6.

Mortalidad

No se informaron muertes durante el estudio.

Obstrucción bronquial

La combinación BALA + ACLA + EI mejora significativamente el VEF1 comparado con BALA + EI + placebo (DM 0,05; IC95%: 0,00-0,09), pero estos valores se encuentran por debajo de la diferencia clínicamente importante (100-140 ml). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad.

Complicaciones

El estudio no informó eventos adversos en el grupo de intervención.

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio

No se dispone de evidencia para estos desenlaces.

7.4.4.4.4 Agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción, más corticoide inhalado frente a agonista β-adrenérgico de larga acción más anticolinérgico de larga acción (BALA + ACLA + EI frente a BALA + ACLA)

El NICE (24), en el marco de la guía de práctica clínica de EPOC, desarrolló una revisión sistemática para evaluar la comparación BALA + ACLA + EI frente a BALA + ACLA. Tras la búsqueda seleccionaron un estudio que cumplió criterios elegibilidad, se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 293 pacientes con diagnóstico de EPOC moderada a grave (OPTIMAL); realizamos la actualización a partir del 2010, sin encontrar artículos nuevos para aportar a esta intervención. A

continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.6. La evaluación global se encontró entre baja y muy baja calidad.

Exacerbaciones

Se evaluó el número de pacientes que experimentaron exacerbaciones en el seguimiento a un año, 87/148 (60%) para el grupo de terapia triple comparado con 96/148 (64,9%) para ACLA + BALA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de exacerbaciones entre los grupos (RR 0,93; IC95%: 0,77-1,11).

Mortalidad

Se evaluaron todas las causas de mortalidad en el seguimiento a un año; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos 6/145 para el grupo de terapia triple 6/148 para ACLA + BALA (RR 1,02; IC95%: 0,34-3,09).

Calidad de vida

Fue evaluado con el SGRQ, se documentó una reducción de -6,3 puntos para el grupo de ACLA + BALA, comparado con -8,6 puntos para el grupo de terapia triple. Se encontró una diferencia clínica y estadísticamente significativa (p = 0,01).

Síntomas

Se evaluó la mejoría en la puntuación de disnea (Transitional Dyspnoea Index [TDI], puntuación de -9 a +9, mejoría indicada por menor puntaje), (DM 0,44; IC95%: -0,46-1,34), no se encontraron diferencias estadísticas ni clínicamente significativas entre los grupos.

Complicaciones

Se evaluó el riesgo de desarrollar neumonía grave (requerimiento de ventilación mecánica o muerte); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1/145 frente a 1/148 [RR 1,02; IC95%: 0,06-16,16]).

7.4.5 Xantinas

7.4.5.1 Teofilina frente a placebo

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Ram *et al* (38), en la cual se incluyeron 20 ensayos clínicos aleatorizados cruzados, que comparaban el uso de teofilina frente a placebo en un total de 462 participantes. Al realizar la actualización de las búsquedas para esta revisión sistemática no se encontraron artículos que cumplieran con los criterios de selección planteados por los autores o que aportaran información para los desenlaces de interés de esta guía.

Cinco estudios utilizaron preparaciones de liberación corta o inmediata, mientras que 15 estudios usaron presentaciones de liberación lenta o sostenida. Estos estudios informaron seguimientos entre 3-12 semanas.

Respecto a la calidad metodológica de los estudios incluidos, la mayoría de estudios no especifica la forma de hacer la aleatorización y el ocultamiento de la asignación, esto se tuvo en cuenta al momento de calificar la certeza en la evidencia para cada desenlace.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aportan estos estudios. El resumen de la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 7.4.

Exacerbaciones

Dos de los estudios evaluaron este desenlace. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de presentar una o más exacerbaciones asociado con el tratamiento con teofilina frente a placebo (OR 0,33; IC95%: 0,1-1,14). La certeza en la evidencia para este desenlace es baja por inconsistencia e imprecisión.

Hospitalizaciones

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Síntomas

Dos estudios (85,86) evaluaron los síntomas por medio de una escala visual análoga de falta de aire, sin encontrar diferencias significativas entre el uso de teofilina y el placebo (DM 3,61; IC95%: -4,62-11,84). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

Calidad de vida

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Capacidad de ejercicio

Dos estudios evaluaron el cambio en metros en la caminata de seis minutos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos que recibían teofilina o placebo (DMS 0,25; IC95%: -0,11-0,62). La certeza en la evidencia para este desenlace es moderada por imprecisión.

Complicaciones

Tres estudios (87-89) evaluaron eventos adversos asociados con el tratamiento con teofilina, se realizó la comparación de forma independiente de los diferentes eventos adversos. Tres estudios (87-89) evaluaron la frecuencia de náuseas; el metaanálisis mostró un aumento en el riesgo de aparición de náuseas asociado con el tratamiento con teofilina (RR 7,67; IC95%: 1,47-39,94).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibía teofilina y el grupo de placebo respecto a la frecuencia de insomnio (RR 0,33; IC95%: 0,01-7,65), dispepsia (RR 3,00; IC95%: 0,33-27,38) o cefalea (RR 3,00; IC95%: 0,13-67,06). La certeza en la evidencia para el desenlace "complicaciones" es moderada por imprecisión.

Mortalidad

No se evaluó este desenlace en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Obstrucción bronquial

Trece estudios evaluaron este desenlace, medido como el cambio en litros en el VEF1. Se encontró un aumento en el VEF1 asociado con el uso de teofilina frente a placebo (DM 0,10; IC95%: 0,04-0,16). La certeza en la evidencia para este desenlace es alta.

7.4.6 Nuevas terapias

7.4.6.1 Inhibidores de la fosfodiesterasa

7.4.6.1.1 Roflumilast

Es un antiinflamatorio no esteroideo oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la enzima fosfodiesterasa 4; así, aumenta los niveles de AMPc en las células inflamatorias de la pared bronquial, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8+.

La dosis habitual es de 500 mcg por vía oral una vez al día. El medicamento fue aprobado en 2010 por la EMEA y en 2011 por la FDA, para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (VEF1 posbroncodilatador ≤ 50%) asociada con bronquitis crónica en pacientes adultos con antecedente de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

El INVIMA aprobó el medicamento en 2011 para el tratamiento de mantenimiento y como terapia concomitante al broncodilatador en la EPOC moderada, grave y muy grave asociada particularmente con bronquitis crónica con riesgo de exacerbaciones en pacientes adultos.

La guía NICE en una actualización de 2012 sobre el medicamento señala que el roflumilast solo está recomendado en el contexto de investigación como parte de un estudio clínico en dicha población. Por su parte, la guía GesEPOC recomienda el empleo de roflumilast en el paciente con fenotipo mixto EPOC/asma en nivel de gravedad IV como adición a la terapia triple (BALA, ACLA, EI) si hay expectoración crónica y exacerbaciones frecuentes. Así mismo, considera el empleo de roflumilast en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, en el nivel de gravedad II, como adición a un broncodilatador de larga acción.

Sobre la pregunta que indaga si el roflumilast puede ser una alternativa a la utilización de corticoides inhalados como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores en pacientes con la EPOC, la guía señala que la terapia adicional con roflumilast solo debe utilizarse en un contexto de investigación. La evidencia sobre la eficacia y seguridad del roflumilast está resumida en dos revisiones sistemáticas con metaanálisis (39,40).

En la actualización se encontraron dos estudios clínicos aleatorios (42,90), llevados a cabo en pacientes asiáticos con la EPOC moderada a muy grave (410 y 626 pacientes, 24 y 52 semanas de seguimiento,

respectivamente). Los resultados de estos trabajos no modificaron la magnitud o la dirección del efecto de los desenlaces informados por las revisiones sistemáticas.

Exacerbaciones

Chong *et al* (40) evaluaron los datos de siete estudios clínicos aleatorios (7.457 pacientes, EPOC moderada a muy grave, 24 a 52 semanas) y mostraron una reducción en el riesgo de exacerbaciones totales con roflumilast (OR: 0,77; IC95%: 0,67-0,89; p = 0,000011), en comparación con placebo. El análisis de Yan *et al* (39) fue de similar efecto y magnitud. En ninguna de las dos revisiones se analizó por separado la frecuencia de exacerbaciones moderadas o graves.

Mortalidad

Yan *et al* analizaron la información de cuatro estudios clínicos aleatorios (5.014 pacientes, EPOC leve a muy grave, 12 a 52 semanas) e informaron que la mortalidad total no fue diferente entre los grupos de roflumilast y placebo (RR 0,90; IC95%: 0,63-1,29; p = 0,56) (39).

Calidad de vida

Chong *et al* (40) combinaron los datos de dos estudios clínicos aleatorios (2.348 pacientes, EPOC moderada a muy grave, 24 a 52 semanas) y no se observó una diferencia clínicamente significativa en el cambio del puntaje total del Cuestionario de Saint George (DM -0,69; IC95%: -2,07-0,69). El análisis de Yan *et al* de estos datos no varió el resultado (39).

Síntomas

Dos revisiones sistemáticas con metaanálisis informaron el efecto de roflumilast sobre la disnea. Chong *et al* evaluaron los datos de dos estudios clínicos aleatorios del medicamento en combinación con salmeterol y tiotropio (1.633 pacientes, EPOC moderada a grave, 24 semanas de seguimiento) que no mostraron diferencia estadísticamente significativa del puntaje del Cuestionario de Disnea (SBQ, del inglés *Shortness of Breath Questionnaire)* en comparación con placebo (DM -1,09; IC95%: -2,47-0,28) (40).

Por su parte, Pan *et al* analizaron el efecto del roflumilast sobre el Índice Transicional de Disnea (TDI, del inglés *Transitional Dyspnea Index*). Tras evaluar los datos de cuatro estudios clínicos aleatorios (4.767 pacientes, EPOC moderada a muy grave, 24 a 52 semanas de seguimiento), se observó mejoría del puntaje (DMW 0,30 unidades; IC95%: 0,14-0,46), en comparación con placebo, pero por debajo de la diferencia clínica mínimamente importante (≥ 1 unidad). El análisis de subgrupos (duración del

tratamiento, combinación con salmeterol o tiotropio y la EPOC moderada a grave, o grave a muy grave) no modificó el resultado (91).

Obstrucción bronquial

Yan *et al*, tras analizar los datos de 11 estudios clínicos aleatorios (9.675 pacientes, EPOC leve a muy grave, 12 a 52 semanas), informaron un aumento estadísticamente significativo en el VEF1 prebroncodilatador (DMW 53,4 ml; IC95%: 42,4-64,5; $p < 0{,}00001$), si bien por debajo de la diferencia mínima clínicamente importante de 100 ml o más. Análisis de subgrupos teniendo en cuenta gravedad de la EPOC, duración del tratamiento y monoterapia o combinación con broncodilatadores de larga acción no alteraron el resultado.

El empleo de roflumilast se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en relación con VEF1 posbroncodilatador (DMW 60,2; IC95%: 49,3-71,1; $p < 0{,}00001$) (39). Dos de los estudios clínicos de la revisión analizaron la combinación de roflumilast con salmeterol o tiotropio, en comparación con el broncodilatador de larga acción y placebo. El tratamiento con roflumilast y salmeterol redujo la proporción de pacientes con una exacerbación moderada a grave (RR 0,60; IC95%: 0,43-0,82; $p = 0{,}0015$), mientras que la combinación de roflumilast y tiotropio no lo hizo (RR 0,73; IC95%: 0,51-1,05; $p = 0{,}1959$).

Capacidad de ejercicio

El efecto del roflumilast sobre la caminata de seis minutos no fue un desenlace informado en alguna de las revisiones sistemáticas o en los estudios de la actualización.

Efectos adversos

El metaanálisis de Yan *et al* señala que el riesgo de descontinuación del medicamento debido a eventos adversos es mayor con roflumilast que con placebo (RR: 1,62; IC95%: 1,44-1,82; $p < 0{,}00001$). Los eventos que con mayor frecuencia se observaron con roflumilast fueron diarrea, náusea, cefalea, insomnio y pérdida de peso (tabla 7.8). No existieron diferencias en cuanto a nasofaringitas, influenza o infecciones respiratorias superiores (39).

Tabla 7.8. Frecuencia y riesgo de eventos adversos con roflumilast

Desenlace	Número estudios (pacientes)	Roflumilast	Placebo	RR (IC95%)	*P*
Diarrea	6 (9.149)	9,7% (448/4.599)	2,6% (115/4350)	3,75 (2,70-5,21)	< 0,00001
Náuseas	6 (8.539)	4,7% (210/4.396)	1,4% (60/4143)	3,16 (2,01-4,96)	< 0,00001
Vómito	2 (3.926)	0,8% (18/2.092)	0,6% (11/1834)	1,56 (0,75-3,25)	0,24
Cefalea	8 (9.290)	4,0% (195/4.768)	1,7% (79/4522)	2,32 (1,79-3,02)	< 0,00001
Insomnio	2 (4.768)	2,2% (53/2.387)	0,92% (22/2381)	2,41 (1,24-4,66)	0,009
Pérdida de peso	2 (4.768)	9,1% (218/2.387)	2,1% (51/2381)	4,37 (2,88-6,61)	< 0,00001
Nasofaringitis	7 (8.949)	6,4% (298/4.596)	6,52% (284/4353)	0,98 (0,84-1,15)	0,80
Influenza	5 (7.795)	2,9% (116/3.883)	2,6% (104/3912)	1,09 (0,77-1,56)	0,62
Infección respiratoria superior	7 (9.042)	4,5% (210/4.643)	5,0% (222/4399)	0,92 (0,73-1,15)	0,45

Fuente: Adaptado de Yan (39).

Los efectos adversos con roflumilast suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecer en las primeras cuatro semanas. La pérdida de peso se aprecia en los primeros seis meses de tratamiento, no progresa de forma significativa y se resuelve en la mayoría de los pacientes cuando se interrumpe el tratamiento. Por todo ello, y debido a que roflumilast es un tratamiento crónico, es recomendable controlar el peso, especialmente en los primeros meses de tratamiento. El perfil de seguridad de roflumilast no se modifica en función del tratamiento concomitante que el paciente pueda estar tomando para la EPOC (92).

7.4.4.6 Macrólidos

Debido a un posible efecto inmunomodulador, los macrólidos han surgido como una estrategia alternativa para el tratamiento del paciente con la EPOC (93). La evidencia sobre la eficacia y seguridad de los macrólidos en el tratamiento de la EPOC proviene de una revisión sistemática con metaanálisis, que involucró seis estudios clínicos aleatorios con 1.677 pacientes con la EPOC moderada a muy grave (edad promedio 65 años, VEF1 prebroncodilatador 43%, al menos una exacerbación previa en el estudio más grande) (44). No se encontraron nuevos estudios clínicos en la actualización.

Exacerbaciones

El tratamiento con macrólidos redujo el riesgo de exacerbaciones en comparación con placebo (RR 0,62; IC95%: 0,45-0,86; p = 0,005). Sin embargo, se observó heterogeneidad significativa (I^2: 68%) para este desenlace, la cual se redujo, sin desaparecer, con análisis de sensibilidad posteriores (44).

Hospitalizaciones

El análisis de los datos de tres estudios mostró un menor riesgo de hospitalización con el tratamiento con macrólidos, en comparación con placebo (RR 0,79; IC95%: 0,69-0,90; p = 0,01) (44).

Obstrucción bronquial

No se analizó este desenlace en la revisión sistemática.

Calidad de vida

No se analizó este desenlace en la revisión sistemática.

Mortalidad

El tratamiento con macrólidos no fue diferente al placebo en relación con el riesgo de mortalidad global (RR 0,85; IC95%: 0,49-1,46; p = 0,55) (44).

Complicaciones

El tratamiento con macrólidos no aumentó el riesgo de descontinuación del tratamiento por eventos adversos (RR 1,95; IC95%: 0,92-4,14; p = 0,08). No se analizaron eventos adversos gastrointestinales, cardiovasculares, ototoxicidad y resistencia bacteriana (44).

7.4.4.7 Bromuro de glicopirronio

Es un anticolinérgico de larga acción, que ejerce su efecto al inhibir los receptores muscarínicos localizados en el músculo liso bronquial (94). La dosis usual de glicopirrolato es de 50 ugr por vía inhalada una vez al día. El medicamento fue aprobado en 2012 por la EMEA para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de síntomas en el paciente con EPOC. A la fecha, las guías NICE y GesEPOC no mencionan el medicamento en sus textos (92).

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de glicopirrolato en la EPOC proviene de tres estudios clínicos aleatorios (95-97). El principal de ellos es el GLOW 2, un estudio aleatorio que evaluó la eficacia y

seguridad de glicopirrolato, en comparación con placebo (doble ciego) y tiotropio 18 mcg/día (abierto), en 1.066 pacientes con EPOC moderada a grave (edad promedio 63 años, VEF1 posbroncodilatador promedio 56%) y a lo largo de 52 semanas de seguimiento (96). No se encontraron metaanálisis publicados.

Exacerbaciones

El glicopirrolato redujo de forma significativa la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en comparación con placebo (0,54 frente a 0,80/año; RR 0,66; IC95%: 0,49-0,86; p = 0,003), así como el tiempo a la primera exacerbación moderada o grave (HR 0,66; IC95%: 0,52-0,85; p = 0,001) (96).

Calidad de vida

En el estudio GLOW 2, el tratamiento con glicopirrolato, en comparación con placebo, se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje de calidad de vida del Cuestionario de Saint George (DM -3,32; IC95%: -5,2- -1,3; p < 0,001), sin superar la diferencia mínima clínicamente significativa. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que alcanzó dicha diferencia fue mayor con glicopirrolato (59,4% frente a 50,8%). No existió diferencia estadísticamente significativa con tiotropio (96).

Síntomas

El estudio GLOW 2 mostró que, en comparación con placebo, el glicopirrolato mejoró de forma estadísticamente significativa el puntaje del Índice Transicional de Disnea (DM 0,81; IC95%: 0,29-1,32; p = 0,002), sin lograr superar la diferencia mínima clínicamente significativa. No obstante, el porcentaje de pacientes que superaron dicha diferencia fue mayor con glicopirrolato (55,3% frente a 44,2%; OR 1,58; IC95%: 1,11-2,24; p = 0,01) (96).

Obstrucción bronquial

El tratamiento con glicopirrolato se asoció con valores más altos de VEF1 posbroncodilatador al final del seguimiento, en comparación con placebo (DM 97 ml; IC95%: 64,6-130,2; p < 0,001) y con tiotropio (DM 83 ml; IC95%: 45,6-121,4; p < 0,001). El glicopirrolato proporcionó rápida broncodilatación tras la primera dosis en el día 1, con valores de VEF1 significativamente superiores a placebo y tiotropio desde el minuto 5 a las 4 horas posdosis; todos, sin embargo, por debajo de la diferencia mínima clínicamente significativa (96).

Capacidad de ejercicio

El estudio GLOW 3, de diseño aleatorio y cruzado, analizó los datos de 108 pacientes con la EPOC moderada a grave (edad promedio 60 años, VEF1 posbroncodilatador promedio 57%), con el fin de determinar el efecto de glicopirrolato, en comparación con placebo, en la tolerancia al ejercicio, a lo largo de tres semanas de tratamiento (97).

El trabajo mostró que los pacientes tratados con glicopirrolato presentaron un aumento del 21% en el tiempo de ejercicio de resistencia (diferencia promedio 88,9 segundos), siendo estadísticamente significativo a partir del primer día de manejo. Así mismo, desde el primer día y a lo largo del tratamiento observó mejorías estadística y clínicamente significativas en la capacidad inspiratoria (+0,23 L; IC95%: 0,14-0,33) y el volumen residual (-0,50 L; IC95%: -0,36- -0,63) (97).

Mortalidad

En el estudio GLOW 2, de 52 semanas de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre glicopirrolato (0,6%), placebo (0,7%) y tiotropio (0,7%) (96).

Eventos adversos

La tasa de descontinuación del medicamento por efectos adversos fue menor con glicopirrolato que con placebo (8,0 frente a 11,6%, respectivamente). La frecuencia de efectos adversos antimuscarínicos, como boca seca, constipación, retención urinaria e infecciones urinarias fue similar en los grupos de glicopirrolato y placebo. No se observaron alteraciones electrocardiográficas con mayor frecuencia en el grupo de glicopirrolato que en placebo (96).

7.5 Resumen de los hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 7.1 de calidad de la evidencia se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la elaboración de la recomendación.

Tabla 7.1. Resumen y calidad de la evidencia sobre vacunación

Vacunación para influenza y neumococo en pacientes con EPOC estable							
Desenlaces	**Intervención/ Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
IRA relacionada con influenza							
Vacuna de influenza/No vacuna		**270 por 1.000**	**65 por 1.000** (24 a 181)	**RR 0,24** (0,09 a 0,67)	125 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Hospitalización							
Vacuna de influenza/No vacuna		**79 por 1.000**	**33 por 1.000** (6 a 160)	**RR 0,41** (0,08 a 2,02)	125 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Neumonía							
Vacuna de neumococo/No vacuna		**111 por 1.000**	**84 por 1.000** (51 a 137)	**RR 0,76** (0,46 a 1,24)	596 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Hospitalización por neumonía							
Vacuna de neumococo/No vacuna		**114 por 1.000**	**111 por 1.000** (71 a 173)	**RR 0,97** (0,62 a 1,52)	596 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Complicaciones							
Vacuna de neumococo/No vacuna		Véase comentario	Véase comentario	No estimable	0 (1 estudio)	Véase comentario	No calculable por la no presencia de eventos

Tabla 7.2. Oxígeno

Oxígeno domiciliario para el paciente con EPOC estable							
Desenlaces	**Intervención/ Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Hospitalizaciones							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Síntomas							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario			El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **1,20 menos** (2,47 menos a 0,07 más)		28 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
Calidad de vida							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Capacidad de ejercicio							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática					
Mortalidad							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario		**667 por 1.000**	**457 por 1.000** (265 a 662)	**OR 0,42** (0,18 a 0,98)	87 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Complicaciones							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Obstrucción bronquial							
Oxígeno domiciliario/No oxígeno domiciliario			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,08 más** (0,04 a 0,12 más)		40 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo

Tabla 7.3. Broncodilatadores de corta acción

Broncodilatadores de corta acción							
Desenlaces	**Intervención/ Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.						
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.						
Hospitalizaciones							
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.						
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.						
Síntomas							
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo			El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **1,33 desviaciones estándar menos** (1,65 a 1,01 menos)		188 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)			El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,16 más** (0,09 a 0,23 más)		1529 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Calidad de vida							
BACA (Isoproterenol, Terbutalina, Salbutamol) / Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.						
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)	Véase comentario		Véase comentario	No estimable	1529 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Capacidad de ejercicio							
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo			El promedio de capacidad de ejercicio en el grupo de intervención fue de **0,16 más**		168 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

		(0,15 menos a 0,46 más)				
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)	**250 por 1.000**	**689 por 1.000** (374 a 892)	**OR 6,64** (1,79 a 24,65)	35 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgos, imprecisión
Complicaciones						
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)	**119 por 1.000**	**88 por 1.000** (67 a 116)	**OR 0,71** (0,53 a 0,97)	1.858 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Mortalidad						
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Obstrucción bronquial						
BACA (isoproterenol, terbutalina, salbutamol)/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,14 más** (0,04 a 0,25 más)		196 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (metaproterenol, fenoterol, salbutamol)		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,00 más** (0,02 menos a 0,01 más)		1.917 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

Tabla 7.4. Corticoides inhalados/Teofilina frente a placebo para pacientes con EPOC estable.

Broncodilatadores de larga acción/Corticoides inhalados/Teofilina frente a *p*lacebo para pacientes con EPOC estable							
Desenlaces	**Intervención/ Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo		**452 por 1.000**	**406 por 1.000** (366 a 447)	**OR 0,83** (0,7 a 0,98)	2.347 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Teofilina/Placebo		**200 por 1.000**	**76 por 1.000** (24 a 222)	**OR 0,33** (0,1 a 1,14)	90 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, imprecisión
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo		**300 por 1.000**	**274 por 1.000** (246 a 305)	**OR 0,88** (0,76 a 1,02)	3.968 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Indacaterol 150 mcg/Placebo		**336 por 1.000**	**305 por 1.000** (247 a 367)	**OR 0,87** (0,65 a 1,15)	869 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Evidencia indirecta, imprecisión
ACLA (tiotropio)/Placebo		**442 por 1.000**	**382 por 1.000** (357 a 408)	**OR 0,78** (0,7 a 0,87)	23.309 (22 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, inconsistencia
Hospitalizaciones							
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Teofilina/Placebo		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo		**85 por 1.000**	**64 por 1.000** (49 a 81)	**OR 0,73** (0,56 a 0,95)	3.804 (8 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Indacaterol 150 mcg/Placebo		Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACLA (tiotropio)/Placebo		**130 por 1.000**	**113 por 1.000** (98 a 130)	**OR 0,85** (0,72 a 1)	22.852 (21 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
Síntomas							
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo			El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,08 menos** (0,16 menos a 0 más)		739 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Teofilina/Placebo			El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **3,61 más**		54 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

		(4,62 menos a 11,84 más)				
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Indacaterol 150 mcg/Placebo		El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **1,00 más** (0,5 a 1,51 más)		1.221 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
ACLA (tiotropio)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática					
Calidad de vida						
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo		El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **1,22 menos** (1,83 a 0,6 menos)		2.507 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Teofilina/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática					
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo		El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **1,64 menos** (2,78 a 0,5 menos)		5.183 (17 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, sesgo de publicación
Indacaterol 150 mcg/Placebo		El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **3,91 menos** (5,65 a 2,16 menos)		1.238 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
ACLA (tiotropio)/Placebo		El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **2,89 menos** (3,35 a 2,44 menos)		11.672 (9 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
Capacidad de ejercicio						
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión.					
Teofilina/Placebo		El promedio de capacidad de		115	⊕⊕⊕⊖	Imprecisión

		ejercicio en el grupo de intervención fue de **0.25 desviaciones estándar más** (0.11 menos a 0.62 más)		(2 estudios)	**Moderada**	
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión					
Indacaterol 150 mcg/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión					
ACLA (Tiotropio)/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática					
Complicaciones						
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo	Véase comentario	Véase comentario	No estimable	0 (12 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Teofilina/Placebo	Véase comentario	Véase comentario	No estimable	0 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo	**183 por 1.000**	**178 por 1.000** (157 a 203)	**OR 0,97** (0,83 a 1,14)	12.446 (20 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Indacaterol 150 mcg/Placebo	**546 por 1.000**	**567 por 1.000** (523 a 608)	**OR 1,09** (0,91 a 1,29)	2.146 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
ACLA (tiotropio)/Placebo	**239 por 1.000**	**245 por 1.000** (234 a 257)	**OR 1,03** (0,97 a 1,1)	23.309 (22 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
Mortalidad						
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo	**77 por 1.000**	**76 por 1.000** (65 a 88)	**OR 0,98** (0,83 a 1,16)	8.390 (9 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Teofilina/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo	**40 por 1.000**	**37 por 1.000** (31 a 44)	**OR 0,90** (0,75 a 1,08)	14.079 (23 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Sesgo de publicación
Indacaterol 150 mcg/Placebo	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACLA (tiotropio)/Placebo	**49 por 1.000**	**48 por 1.000** (43 a 54)	**OR 0,98** (0,86 a 1,11)	23.309 (22 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
Obstrucción bronquial						
EI (budesonida, beclometasona,		El promedio de obstrucción		4.823	⊕⊕⊕⊖	Imprecisión

fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo		bronquial en el grupo de intervención fue de **6,88 más** (1,8 a 11,96 más)		(5 estudios)	**Moderada**	
Teofilina/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,10 más** (0,04 a 0,16 más)		488 (13 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **72,92 más** (48,02 a 97,82 más)		6.125 (14 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Inconsistencia
Indacaterol 150 mcg/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,16 más** (0,14 a 0,19 más)		2.004 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
ACLA (Tiotropio)/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **118,92 más** (113,07 a 124,77 más)		23.309 (22 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, inconsistencia

Tabla 7.5. Comparación entre broncodilatadores de larga acción y otros medicamentos

Comparación entre broncodilatadores de larga acción y otros medicamentos							
Desenlaces	**Intervención/Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)				**RR 0,96** (0,89 a 1,02)	5.116 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.						

ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	**247 por 1.000**	**304 por 1.000** (208 a 445)	**RR 1,23** (0,84 a 1,8)	538 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, imprecisión
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	**461 por 1.000**	**350 por 1.000** (264 a 446)	**OR 0,63** (0,42 a 0,94)	443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	**Población del estudio**		**OR 0,86** (0,79 a 0,93)	12.123 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
	273 por 1000	**244 por 1.000** (229 a 259)				
	Bajo riesgo					
	110 por 1.000	**96 por 1.000** (89 a 103)				
Hospitalizaciones						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)			**RR 1,07** (0,91 a 1,26)	0 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	**113 por 1.000**	**72 por 1.000** (38 a 133)	**OR 0,61** (0,31 a 1,2)	443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	**Población del estudio**		**OR 0,87** (0,77 a 0,99)	9.267 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
	113 por 1.000	**100 por 1.000** (90 a 112)				
	Bajo riesgo					
	50 por 1.000	**44 por 1.000** (39 a 50)				
Síntomas						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,03 más** (0,02 menos a 0,08 más)	---	2.475 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de	---	123 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

		0,08 menos (0,24 menos a 0,08 más)				
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,01 más** (0,3 menos a 0,31 más)	---	1.214 (4 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,90 más** (0,37 a 1,41 más)	---	443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,22 menos** (0,63 menos a 0,19 más)	---	3.180 (3 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, imprecisión
Calidad de vida						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **0,74 menos** (1,42 a 0,06 menos)	---	4398 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **0,50 menos** (3,61 menos a 2,61 más)	---	123 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **0,58 menos** (0,35 menos a 2,35 más)	---	467 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **3,30 menos** (5,51 a 1,09 menos)	---	443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	Véase comentario	Véase comentario	No estimable	0 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Capacidad de ejercicio						
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)		El promedio de capacidad de ejercicio en el grupo de intervención fue de		124 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Imprecisión

		1,68 menos (23,36 menos a 20 más)				
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)		El promedio de capacidad de ejercicio en el grupo de intervención fue de **10,47 más** (1,24 menos a 22,19 más)		471 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
Complicaciones						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, Salmeterol)	**70 por 1.000**	**94 por 1.000** (76 a 115)	**OR 1,38** (1,1 a 1,73)	4.164 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	**531 por 1.000**	**531 por 1.000** (479 a 586)	**OR 1** (0,81 a 1,25)	1.365 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	**128 por 1.000**	**102 por 1.000** (58 a 175)	**OR 0,78** (0,42 a 1,45)	443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	**101 por 1.000**	**90 por 1.000** (81 a 100)	**OR 0,88** (0,78 a 0,99)	12.123 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Mortalidad						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)	**76 por 1000**	**87 por 1000** (73 a 104)	**OR 1.17** (0.97 a 1.42)	5996 (7 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, Imprecisión
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios de la revisión sistemática.					
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	**21 por 1.000**	**30 por 1.000** (8 a 103)	**OR 1,41** (0,37 a	443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

			5,3)			
ACLA (tiotropio)/BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol)	**12 por 1.000**	**10 por 1.000** (7 a 13)	**OR 0,82** (0,6 a 1,13)	12.123 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Obstrucción bronquial						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **18,99 menos** (37,46 a 0,52 menos)		1.993 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (formoterol)	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **2,18 menos** (4,22 a 0,14 menos)		123 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACCA (bromuro de ipratropio)/BALA (salmeterol)	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,06 menos** (0,11 menos a 0 más)		458 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
ACLA (tiotropio)/ACCA (bromuro de ipratropio)	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **150 más** (0 a 0 más)		443 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Síntomas/escala						
EI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona)/BALA (formoterol, salmeterol)	---	El promedio de síntomas/escala en el grupo de intervención fue de **0,22 más** (0,03 menos a 0,47 más)		1.470 (3 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, imprecisión

Tabla 7.6. Terapias de combinación para los pacientes con la EPOC estable

Terapias de combinación para los pacientes con EPOC estable							
Desenlaces	**Intervención/ Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
BALA + ACLA/ACLA		Véase comentario	Véase comentario	No estimable	987 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Inconsistencia, imprecisión
BALA + ACLA/BALA		**81 por 1.000**	**63 por 1.000** (31 a 124)	**OR 0,76** (0,36 a 1,61)	417 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI/ACLA		**591 por 1.000**	**620 por 1.000** (568 a 671)	**OR 1,13** (0,91 a 1,41)	1.323 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Imprecisión, sesgo de publicación
BALA + EI/BALA				**RR 0,76** (0,68 a 0,84)	0 (9 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, inconsistencia
Hospitalizaciones							
BALA + ACLA/ACLA		**88 por 1.000**	**93 por 1.000** (57 a 148)	**OR 1,07** (0,63 a 1,81)	712 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Imprecisión, sesgo de publicación
BALA + ACLA/BALA		---		**OR 1,02** (0,37 a 2,76)	0 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI/ACLA		**12 por 1.000**	**15 por 1.000** (11 a 21)	**OR 1,28** (0,94 a 1,74)	1.323 (3 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación
BALA + EI/BALA				**RR 0,79** (0,55 a 1,13)	0 (3 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión
Hospitalización, todas las causas							
BALA + ACLA/ACLA		**119 por 1.000**	**120 por 1.000** (79 a 179)	**OR 1,01** (0,63 a 1,61)	732 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Imprecisión, sesgo de publicación
Mortalidad							
BALA + ACLA/ACLA		**4 por 1.000**	**6 por 1.000** (2 a 16)	**OR 1,56** (0,56 a 4,33)	2.784 (5 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Imprecisión, sesgo de publicación
BALA + EI/ACLA		**57 por 1.000**	**32 por 1.000**	**OR 0,55**	1.323	⊕⊕⊖⊖	Riesgo de sesgo,

		(20 a 53)	(0,33 a 0,93)	(1 estudio)	**Baja**	sesgo de publicación
BALA + EI/BALA	**51 por 1.000**	**47 por 1.000** (39 a 56)	**OR 0,92** (0,76 a 1,11)	10.681 (10 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Calidad de vida						
BALA + ACLA/ACLA	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **1,61 menos** (2,93 menos a 0,29 más)	---	732 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Sesgo de publicación
BALA + ACLA/BALA	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **0,00 más** (2,7 menos a 2,7 más)	---	417 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI/ACLA	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **2,07 menos** (4,02 a 0,12 menos)	---	1.323 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Sesgo de publicación
BALA + EI/BALA	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **1,58 menos** (2,15 a 1,01 menos)		0 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
Obstrucción bronquial						
BALA + ACLA/ACLA	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,07 más** (0,05 a 0,09 más)	---	3.263 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Sesgo de publicación
BALA + ACLA/BALA	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,00 más** (0,1 menos a 0,1 más)	---	417 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
BALA + EI/ACLA	---	El promedio de obstrucción bronquial en	---	1323 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Sesgo de publicación

		el grupo de intervención fue de **0,02 menos** (0,05 menos a 0,01 más)				
BALA + EI/BALA	---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,07 más** (0,05 a 0,1 más)	---	0 (7 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, sesgo de publicación
Síntomas						
BALA + ACLA/ACLA	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,21 más** (0,3 menos a 0,72 más)	---	428 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + ACLA/BALA	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,09 menos** (0,46 menos a 0,64 más)		417 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI/BALA	---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,61 más** (0,47 menos a 1,68 más)		674 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, inconsistencia, sesgo de publicación
Complicaciones						
BALA + ACLA/ACLA	**53 por 1.000**	**58 por 1.000** (41 a 80)	**OR 1,09** (0,76 a 1,55)	987 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
BALA + ACLA/BALA	---		**OR 1,07** (0,44 a 2,63)	0 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI/ACLA	**36 por 1.000**	**74 por 1.000** (47 a 113)	**OR 2,13** (1,33 a 3,4)	1.323 (3 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Imprecisión, sesgo de publicación
BALA + EI/BALA	**54 por 1.000**	**82 por 1.000** (64 a 104)	**OR 1,55** (1,2 a 2,01)	11.076 (12 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo

Tabla 7.6. Terapias de combinación para los pacientes con la EPOC estable

Terapias de combinación para los pacientes con EPOC estable							
Desenlaces	**Intervención/ Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
BALA + EI + ACLA/ACLA		Véase comentario	Véase comentario	No estimable	961 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Inconsistencia, imprecisión
BALA + EI + ACLA/BALA + ACLA		**649 por 1.000**	**603 por 1.000** (499 a 714)	**RR 0,93** (0,77 a 1,1)	293 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
Hospitalizaciones							
BALA + EI + ACLA/ACLA		**78 por 1.000**	**53 por 1.000** (32 a 87)	**OR 0,66** (0,39 a 1,13)	961 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI + ACLA/BALA + ACLA		**703 por 1.000**	**639 por 1.000** (548 a 752)	**RR 0,91** (0,78 a 1,07)	293 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
Mortalidad							
BALA + EI + ACLA/ACLA		**8 por 1.000**	**14 por 1.000** (4 a 46)	**OR 1,88** (0,57 a 6,23)	1.021 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgos, imprecisión
BALA + EI + ACLA/ BALA + ACLA		**41 por 1.000**	**41 por 1.000** (14 a 125)	**RR 1,02** (0,34 a 3,09)	293 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
Calidad de vida							
BALA + EI + ACLA/ACLA		---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **4,1 menos** (7,22 a 0,98 menos)		0 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
Obstrucción bronquial							
BALA + EI + ACLA/ACLA			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,06 más** (0,04 a 0,08 más)		0 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
BALA + EI + ACLA/BALA + EI			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **0,05 más** (0 a 0,09 más)		55 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgo
Síntomas							
BALA + EI + ACLA/ACLA			El promedio de síntomas en el grupo		660	⊕⊕⊖⊖	Riesgo de sesgo,

		de intervención fue de **0 más** (0 a 0 más)		(1 estudio)	**Baja**	imprecisión
Complicaciones						
BALA + EI + ACLA/ACLA	**6 por 1.000**	**8 por 1.000** (2 a 36)	**OR 1,35** (0,31 a 5,99)	961 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI + ACLA/BALA + ACLA	**7 por 1.000**	**7 por 1.000** (0 a 109)	**RR 1,02** (0,06 a 16,16)	293 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión
BALA + EI + ACLA/BALA + EI	**267 por 1.000**	**500 por 1.000** (253 a 747)	**OR 2,75** (0,93 a 8,1)	60 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, imprecisión

Tabla 7.7. Nuevas terapias frente a placebo

Nuevas terapias frente a placebo							
Desenlaces	**Intervención/comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
Roflumilast/Placebo		**241 por 1.000**	**186 por 1.000** (167 a 210)	**OR 0,77** (0,69 a 0,87)	7.457 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	---
Glicopirrolato/Placebo		---		**RR 0,66** (0,52 a 0,85)	798 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	---
Macrólidos/Placebo		---		**RR 0,85** (0,49 a 1,46)	0 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Inconsistencia
Síntomas							
Roflumilast/Placebo		---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,30 más** (0,14 a 0,46 más)		4.767 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	---
Glicopirrolato/Placebo		---	El promedio de síntomas en el grupo de intervención fue de **0,81 más** (0,29 a 1,32 más)		798 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	---
Disnea, cuestionario							
Roflumilast/Placebo		---	El promedio de disnea, cuestionario en el grupo		1.633 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia

		de intervención fue de **1,09 menos** (2,47 menos a 0,28 más)				
Calidad de vida						
Roflumilast/Placebo	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **0,69 menos** (2,07 menos a 0,69 más)		2.348 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Inconsistencia
Glicopirrolato/Placebo	---	El promedio de calidad de vida en el grupo de intervención fue de **3,32 menos** (5,2 a 1,3 menos)		798 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Mortalidad						
Roflumilast/Placebo	**25 por 1.000**	**23 por 1.000** (16 a 32)	**RR 0,90** (0,63 a 1,29)	5.014 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Macrólidos/Placebo	---		**RR 0,85** (0,49 a 1,46)	0 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Eventos adversos						
Roflumilast/Placebo	**26 por 1.000**	**99 por 1.000** (71 a 138)	**RR 3,75** (2,7 a 5,21)	8.949 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Macrólidos/Placebo			**RR 1,95** (0,92 a 4,14)	0 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Obstrucción bronquial						
Roflumilast/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **53,5 más** (42,4 a 64,5 más)		9675 (11 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Glicopirrolato/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **97 más** (64,6 a 130,2 más)		798 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Hospitalizaciones						
Macrólidos/Placebo	---		**RR 0,79** (0,69 a 0,9)	0 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

Terapias de combinación con nuevos medicamentos							
Desenlaces	**Intervención/Comparación**	**Riesgos comparativos* (IC95%:)**		**Efecto relativo (IC95%)**	**Número de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Exacerbaciones							
Roflumilast + tiotropio/placebo + tiotropio		**156 por 1.000**	**114 por 1.000** (80 a 164)	**RiR 0,73** (0,51 a 1,05)	743 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Roflumilast + salmeterol/placebo + salmeterol		**178 por 1.000**	**107 por 1.000** (76 a 146)	**RiR 0,60** (0,43 a 0,82)	933 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Obstrucción bronquial							
Roflumilast + tiotropio/placebo + tiotropio			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **80 más** (51 a 110 más)		743 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Roflumilast + salmeterol/placebo + salmeterol			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de intervención fue de **49 más** (27 a 71 más)		933 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

7.6 Formulación de las recomendaciones

7.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones/Discusión

Para la elaboración de estas recomendaciones se tuvo en cuenta información proveniente de revisiones sistemáticas elaboradas con ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales se evaluaron las diferentes terapias farmacológicas.

Adicionalmente, como parte fundamental del desarrollo de las recomendaciones de manejo farmacológico, se tuvo en cuenta la gravedad de los pacientes y qué terapias deberían recibir según la misma.

Los elementos de importancia en la gravedad como se mencionó en la pregunta 4, están compuestos por la evaluación multidimencional BODE o BODEx y el número y gravedad de las exacerbaciones, este último punto es de vital importancia dado que los índices mencionados solo tienen en cuenta exacerbaciones graves que requieren manejo intrahospitalario, pero para el clínico será de gran importancia exacerbaciones de menor gravedad que puedan presentarse en mayor número.

A continuación se describirán los aspectos más relevantes que influyeron en el desarrollo de la recomendación.

7.6.1.1 Vacunas

7.6.1.1.1 Influenza: Sobre la vacunación contra este virus, la evidencia disponible muestra reducción del riesgo de infección respiratoria aguda; la calidad de la evidencia es alta, basada en un ensayo clínico aleatorio. La evidencia encontrada no muestra reducción en las tasas de hospitalización.

7.6.1.1.2 Neumococo: Sobre esta vacunación, la evidencia disponible muestra reducción del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes menores de 65 años y VEF1 < 40%. La calidad de la evidencia es moderada por imprecisión, basado en un ensayo clínico aleatorio. La evidencia encontrada no muestra reducción en las tasas de neumonía en pacientes mayores de 65 años, independiente de la función pulmonar medida por VEF1; la evidencia encontrada no muestra reducción en las tasas de hospitalización en ningún grupo de pacientes.

7.6.1.2 Oxígeno

Sobre la terapia con oxígeno, la evidencia disponible mostró reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC estable e hipoxemia PaO2 < 55 mmHg; la calidad de la evidencia es alta. La evidencia encontrada no muestra mejoría en el control de síntomas. La evidencia disponible en los pacientes con PaO2 55-60 mmHg policitémicos y con *cor pulmonale* proviene del estudio MRC quienes recibieron terapia con oxígeno por al menos 15 horas, documentando mejoría en la mortalidad, la calidad de la evidencia es alta.

7.6.1.3 Pacientes en quienes predomine los síntomas de disnea mMRC 0-1

BODE 0 puntos o BODEX 0 puntos: EPOC leve

La evidencia disponible mostró que en pacientes con la EPOC estable leve en quienes el síntoma predominante sea la disnea, los broncodilatadores de corta acción (BACA o ACCA) muestran reducción en la intensidad de esta.

La evidencia entre los agonistas β-adrenérgicos de corta acción y los antagonistas colinérgicos de corta acción favorece a estos últimos, dada la mayor reducción en los índices de disnea (la evidencia es de baja calidad por riesgo de sesgo); también, se demostró mejoría en la calidad de vida y la tasa de complicaciones (la evidencia para estos desenlaces es de moderada calidad por riesgo de sesgo). No se demostraron diferencias en la obstrucción bronquial medida por VEF1.

7.6.1.4 Pacientes con disnea mMRC 1-2 y menos de dos exacerbaciones al año

BODE 1-4 puntos o BODEx 1-4 puntos: EPOC moderado

La evidencia disponible mostró que en pacientes con la EPOC estable moderado, los broncodilatadores de larga acción (ACLA o BALA) manifiestan mejoría de la calidad de vida y de la obstrucción bronquial medida por VEF1.

La evidencia entre los agonistas β-adrenérgicos de larga acción y los antagonistas colinérgicos de larga acción favorece a estos últimos, dado el mejor perfil de beneficio sobre la reducción en la frecuencia de exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia (la evidencia para estos desenlaces es de alta calidad). No se demostraron diferencias en los índices de disnea o de calidad de vida.

7.6.1.5 Pacientes con disnea mMRC 3-4 y más de dos exacerbaciones al año

BODE 5-6 puntos - BODEx ≥ 5 puntos

EPOC Grave

Para el desarrollo de esta recomendación se tuvieron en consideración tres posibles escenarios:

1. Pacientes con diagnóstico de novó en estadio de la EPOC grave:

Dado que este grupo de paciente a pesar de la gravedad no ha recibido manejo previamente, consideramos teniendo en cuenta la evidencia disponible se benefician del inicio de broncodilatadores de larga acción (ACLA o BALA) los cuales han demostrado mejoría de la calidad de vida y obstrucción bronquial medida por VEF1. Al comparar los dos grupos farmacológicos (ACLA o BALA), se prefiere el inicio de un agente muscarínico de larga acción (ACLA) sobre un beta-agonista de larga acción (BALA) dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones (OR 0,86; IC95%: 0,79-0,93), hospitalizaciones (OR 0,87; IC95%: 0,77-0,99) y complicaciones de la terapia (OR 0,88; IC95%: 0,78-0,99).

2. Pacientes quienes venían en manejo con un broncodilatador de larga acción tipo ACLA sin respuesta.

En este grupo de pacientes que venían recibiendo tratamiento con un agente muscarínicos de larga acción sin respuesta clínica se plantearon dos posibles opciones.

2.1. La primera opción se construyó teniendo en cuenta la evidencia de la revisión sistemática de Welsh y Cates, se consideró reemplazar este tratamiento por un tratamiento combinado de BALA y EI, dado el mejor perfil sobre la calidad de vida SGRQ (DM -2,07; IC95%: -4,02 a -0,12); sobre los otros desenlaces de interés no se mostró beneficio de la terapia combinada.

2.2. La segunda opción se construyó teniendo en cuenta la evidencia de la revisión sistemática de Karner y Cates en la cual al adicionar a la terapia con ACLA la combinación BALA+EI, se demostraba beneficio en la mejoría de la obstrucción bronquial (DM 0,06; IC95%: 0,04-0,08), aunque la evidencia no soporta que mejore la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, síntomas o mortalidad.

7.6.1.6 Pacientes con disnea mMRC 2-3 y con historia de exacerbaciones frecuentes, que han requerido ingreso hospitalario

BODE ≥ 7 puntos - BODEx ≥ 5 puntos

EPOC muy grave

La evidencia disponible mostró que en pacientes con la EPOC estable muy grave la terapia combinada con BALA + EI + ACLA manifestaba beneficios sobre la obstrucción bronquial, pero sin impacto sobre las exacerbaciones, que son el síntoma predominante en este grupo de pacientes; por ello, se consideró la adición de roflumilast a la triple terapia en los pacientes con síntomas de bronquitis crónica (tos y expectoración) con antecedente de exacerbaciones, dado el impacto de este medicamento sobre la disminución en la frecuencia de exacerbaciones.

Como opción al manejo con roflumilast, la evidencia mostró que la adición de macrólidos a la terapia con BALA + EI + ACLA en los pacientes con antecedente de exacerbaciones mostraba también impacto benéfico en la frecuencia de estas.

7.7 Consideración de beneficios y riesgos

La elaboración de las recomendaciones tuvo en cuenta el balance entre los beneficios y riesgos para las diferentes intervenciones farmacológicas; se analizaron como desenlace de interés las complicaciones o eventos adversos derivados de las terapias, y se favorecieron aquellas en las cuales el beneficio sobrepasaba el riesgo para el paciente.

7.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Consulta de opinión a los representantes de los pacientes

Vacunación: Los pacientes consideran de gran importancia el acceso completo a la vacunación contra influenza y neumococo, independiente de la edad y la función pulmonar.

Broncodilatadores de corta acción: Los pacientes consideran que la medicación de rescate permite un adecuado control de la disnea en reposo y en ejercicio, y deben estar disponibles, independiente de la gravedad de la enfermedad.

Tras presentar a los pacientes las diferentes terapias farmacológicas disponibles según la gravedad de la enfermedad, estos estuvieron de acuerdo; sus comentarios respecto a riesgos y beneficios fueron tenidos en cuenta para el desarrollo de las recomendaciones. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

7. 9 Recomendaciones

Vacunación

R27. Se recomienda la vacunación contra influenza en todos los pacientes con la EPOC estable para disminuir la frecuencia de infecciones respiratorias agudas. La evidencia disponible no es lo suficientemente precisa para recomendar la vacunación contra influenza para la reducción de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕

R28. Se recomienda la vacunación contra neumococo en los pacientes con la EPOC estable en menores de 65 años, especialmente en aquellos con VEF1 < 40%, para disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

R29. Se sugiere la vacunación contra neumococo en los pacientes mayores de 65 años con la EPOC estable, independiente de la función pulmonar (medida por VEF1), para disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad.

Recomendación débil a favor de la intervención.

↑⊕⊕⊖⊖

Oxígeno

R30. Se recomienda el uso de oxígeno domiciliario por 15 horas/día o más, en pacientes con la EPOC con PaO2 menor de 55 mmHg en reposo, para mejorar la supervivencia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕

R31. Se recomienda el uso de oxígeno domiciliario por 15 horas /día o más en pacientes con la EPOC policitémicos y/o con *cor pulmonale* con PaO2 > 55-60 mmHg para mejorar la supervivencia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

↑↑⊕⊕⊕⊕

Puntos de buena práctica clínica

- La evidencia no soporta el uso preferencial por alguno de los tipos de dispositivos de administración de oxígeno disponibles en el país.
- La evaluación inicial de hipoxemia se deberá aplicar con medición de gases arteriales.

En pacientes en quienes predominen los síntomas de disnea mMRC 0-1

BODE 0 puntos o BODEX 0 puntos: EPOC leve

R32. Se recomienda iniciar tratamiento con un broncodilatador muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio) o un agonista β-adrenérgico de corta acción (salbutamol), para control de síntomas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕

R33. Se recomienda comenzar preferiblemente con un broncodilatador muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio) sobre un agonista β-adrenérgico (salbutamol), dado su mejor perfil de beneficio en cuanto el control de síntomas, mejoría en la calidad de vida y menor tasa de complicaciones.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕

Pacientes con disnea mMRC 1-2 y menos de dos exacerbaciones al año

BODE 1-4 puntos o BODEx 1-4 puntos: EPOC moderada

R34. Se recomienda iniciar tratamiento con un broncodilatador muscarínico de larga acción (ACLA) bromuro de tiotropio o un β-agonista de larga acción (BALA) (salmeterol, formoterol, indacaterol) para mejoría de la calidad de vida y obstrucción bronquial. La evidencia no soporta el uso preferencial por alguno de los BALA (salmeterol, formoterol, indacaterol) disponibles en el país.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

R35. Se recomienda iniciar de modo preferencial un agente muscarínico de larga acción (ACLA) (bromuro de tiotropio) sobre un β-agonista de larga acción (BALA) (salmeterol, formoterol, indacaterol) dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

R36. No se recomienda el uso de teofilina, dado que la evidencia actual no apoya su uso preferencial sobre ninguna de las terapias inhaladas disponibles y porque su perfil de riesgo/beneficio es estrecho. Se sugiere su uso solo en pacientes que no sean candidatos a terapias inhaladas.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

↓↓⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

- Se recomienda mantener la terapia con agentes de corta acción como medicación de rescate para control de síntomas.
- Si se requiere iniciar el broncodilatador muscarínico de larga acción (bromuro de tiotropio). Si el paciente venía recibiendo tratamiento con un broncodilatador muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio), este se debe cambiar por un β-agonista de corta acción (salbutamol).

Pacientes con disnea mMRC 3-4 y más de dos exacerbaciones al año

BODE 5-6 puntos - BODEx ≥ 5 puntos

EPOC grave

R37. Se recomienda en pacientes sin tratamiento previo que se encuentren con la EPOC en el estadio clínico descrito, iniciar un agente broncodilatador muscarínico de larga acción (ACLA) (bromuro de Tiotropio) sobre un β-agonista de larga acción (BALA) (salmeterol, formoterol, indacaterol), dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

R38. Se sugiere en los pacientes con la EPOC estable que estaban recibiendo tratamiento con agentes muscarínicos de larga acción sin respuesta clínica (bromuro de tiotropio), reemplazar este tratamiento por un tratamiento combinado de β-agonista de larga acción y corticosteroide inhalado (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol), dado el mejor perfil sobre la calidad de vida.

Recomendación débil a favor de la intervención.

↑⊕⊕⊕⊖

R39. Se sugiere en los pacientes con la EPOC estable que estaban recibiendo tratamiento con agentes muscarínicos de larga acción sin respuesta clínica (bromuro de tiotropio), adicionar al tratamiento la terapia de combinación BALA + EI (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/ formoterol), dado el beneficio en la mejoría de la obstrucción bronquial, aunque la evidencia no soporta que mejore la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, síntomas o mortalidad.

Recomendación débil a favor de la intervención.

↑⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

- Se recomienda mantener la terapia con agentes de corta acción como medicación de rescate para control de síntomas.

Si se requiere iniciar el agente muscarínico de larga acción (bromuro de tiotropio). Si el paciente venía recibiendo tratamiento con un agente muscarínico de corta acción (bromuro de ipratropio), este se debe cambiar por un β-agonista de corta acción (salbutamol).

Pacientes con disnea mMRC 2-3 y con historia de exacerbaciones frecuentes que han requerido ingreso hospitalario

BODE ≥ 7 puntos - BODEx ≥ 5 puntos

EPOC muy grave

R40. Se sugiere el inicio de terapia combinada con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ Bromuro de tiotropio), dado el beneficio sobre la obstrucción bronquial, aunque la evidencia no soporta que mejore la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, síntomas o mortalidad.

Recomendación débil a favor de la intervención.

↑⊕⊕⊕⊖

R41. Se recomienda la adición de roflumilast a la terapia con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ Bromuro de tiotropio) en los pacientes con síntomas de bronquitis crónica (tos y expectoración) y que persisten con exacerbaciones (2 o más al año) con el fin de disminuirlas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊕

R42. Se recomienda la adición de macrólidos (Azitromicina, claritromicina, eritromicina) a la terapia con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ bromuro de tiotropio) en los pacientes con antecedente de exacerbaciones, dada la disminución en la frecuencia de exacerbaciones.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

- Se recomienda mantener la terapia con agentes de corta acción como medicación de rescate para control de síntomas.

7.10. Requisitos estructurales

- Gases arteriales.
- Espirometría.
- Caminata de seis minutos en caso de realización de BODE.

7.11 Vigencia de la recomendación

Nuevas terapia y nuevas combinaciones, como glicopirronio, y glicopirronio más indacaterol, deberán evaluarse a medida que la evidencia sobre eficacia y seguridad esté disponible, para evaluar el rol en el manejo de la EPOC estable basado en gravedad.

Al momento de la realización de las recomendaciones el medicamento no estaba disponible en el país.

7.12 Recomendaciones de investigación

- Se requiere mejor evidencia que sustente las preferencias por diferentes sistemas de entrega de oxígeno, como oxígeno líquido o en pulsos.
- Se requiere mejor evidencia que sustente la vacunación contra neumococo en pacientes con la EPOC mayores de 65 años para disminuir la frecuencia de neumonía.
- Se requiere mejor evidencia que sustente terapia temprana con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ Bromuro de tiotropio) en la evolución de la EPOC, para disminuir desenlaces clínicamente importantes.
- Se recomienda estudiar mediante evaluación económica el beneficio incremental frente al costo incremental de adicionar la terapia con roflumilast a la terapia previa con BALA + EI + ACLA (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol+ Bromuro de tiotropio).

7.1 Esquema de manejo

Disnea mMRC 3-4 Exacerbaciones frecuentes, que requieren ingreso hospitalario	BODE 7 o más puntos	BODEx ≥ 5 puntos	BALA + EI + ACLA o BALA + EI + ACLA + Roflumilast BALA + EI + ACLA + macrólidos Continuar medicamento de corta acción
Disnea mMRC 2-3 Más de 2 exacerbaciones/año	BODE 5 -6 puntos	BODEx ≥ 5 puntos	BALA + EI o ACLA o BALA + EI + ACLA Continuar medicamento de corta acción
Disnea mMRC 1-2 Menos de 2 Exacerbaciones/año	BODE 1-4 puntos	BODEx 1-4 puntos	ACLA o BALA. Preferiblemente ACLA. Si se decide iniciar ACLA y venía recibiendo ACCA, este se debe cambiar por un BACA.
Disnea mMRC 0-1	BODE 0 puntos	BODEx 0 puntos	ACCA o BACA. Preferiblemente ACCA
Vacunación contra influenza y neumococo Oxígeno ambulatorio en pacientes con hipoxemia			

Referencias

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
2. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med. 2011;155:179-91.
3. Cranston JM, Crockett A, Moss J, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. [internet]. 2005 [citado 2013 oct. 1]. Disponible en: http://summaries.cochrane.org/CD001744/domiciliary-oxygen-for-chronic-obstructive-pulmonary-disease
4. Ram FS, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2002 [citado 2013 may. 18]. Disponible en: https://bases.javeriana.edu.co/f5-w-687474703a2f2f6f6e6c696e656c6962726172792e77696c65792e636f6d$$/doi/10.1002/14651858.CD000238/abstract
5. Nonoyama M, Brooks D, Lacasse Y, et al. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2007 [citado 2013 may. 18]. Disponible en: http://summaries.cochrane.org/CD005372/oxygen-therapy-during-exercise-training-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd
6. Uronis H, McCrory DC, Samsa G, et al. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2011 [citado 2013 may 18]. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006429.pub2
7. Stoller JK. Oxygen may reduce dyspnoea in people with COPD who have mild or no hypoxaemia. Evid Based Med. 2011;17:40-1.
8. Moore R, Berlowitz D, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. 2011;66:32-7.
9. Sandland C, Morgan M, Singh S. Patterns of domestic activity and ambulatory oxygen usage in COPD. 2008;134:753-60.
10. Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, et al. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:343-9.
11. Samolski D, Tárrega J, Antón A, et al. Sleep hypoventilation due to increased nocturnal oxygen flow in hypercapnic COPD patients. Respirology. 2010;15:283-8.

12. Strickland S, Hogan T, Hogan R, et al. A randomized multi-arm repeated-measures prospective study of several modalities of portable oxygen delivery during assessment of functional exercise capacity. Respir Care. 2009;54:344-9.
13. Casaburi R, Porszasz J, Hecht A, et al. Influence of lightweight ambulatory oxygen on oxygen use and activity patterns of COPD patients receiving long-term oxygen therapy. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 2012;9:3-11.
14. Quantrill S, White R, Crawford A, et al. Short burst oxygen therapy after activities of daily living in the home in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2007;62:702-5.
15. Ringbaek T, Martínez G, Lange P. The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients A randomised study. Chron Respir Dis. 2013;10:77-84.
16. 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.
17. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2006 [citado 2013 may. 18]. Disponible en: https://bases.javeriana.edu.co/f5-w-687474703a2f2f6f6e6c696e656c6962726172792e77696c65792e636f6d$$/doi/10.1002/14651858.CD002733.pub2/abstract;jsessionid=426A66BDA397E13C0771AF3FB3C9A9A4.d01t01
18. Walters JA, Smith S, Poole P, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD001390.
19. Gaillat J. Should patients with chronic obstructive pulmonary disease be vaccinated against pneumococcal diseases? Expert Rev Respir Med. 2009;3:585-96.
20. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;CD002991.
21. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2002 [citado 2013 may. 19]. Disponible en: http://summaries.cochrane.org/CD001495/short-acting-beta2-agonists-for-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease
22. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2009 [citado 2013 oct 30]. Disponible en: http://www.tripdatabase.com/doc/1404999-Ipratropium-bromide-versus-short-acting-beta-2-agonists-for-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease#content
23. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2008 [citado 2013 oct. 30]. Disponible en: http://summaries.cochrane.org/CD006101/ipratropium-bromide-versus-long-acting-beta-2-agonists-for-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease

24. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2010.
25. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;7:CD009285.
26. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD010177.
27. Wang J, Nie B, Xiong W, et al. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2012;37:204-11.
28. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;9:CD009157.
29. Spencer S, Evans DJ, Karner C, et al. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD007033.
30. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;CD006829.
31. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting -agonists and inhaled corticosteroids vs Long-acting -agonists monotherapy for stable COPD: A systematic review. Chest. 2009;136:1029-38.
32. 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 Online. 2010;CD007891.
33. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. Chest. 2011;139:505-12.
34. 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 Online. 2012;CD008989.
35. Wang J, Jin D, Zuo P, et al. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respirol Carlton Vic. 2011;16:350-8.
36. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. Thorax. 2012;67:781-8.
37. 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 Online. 2011;CD008532.

38. Ram FS, Jones P, Jardim J, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2009 [citado 2013 oct. 30]. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003902/abstract
39. Yan J-H, Gu W-J, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther [internet]. 2013 [citado 2013 may. 19]. Disponible en: https://bases.javeriana.edu.co/f5-w-687474703a2f2f7777772e736369656e63656469726563742e636f6d$$/science/article/pii/S1094553913001107
40. Chong J, Poole P, Leung B, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2011 [citado 2013 may. 19]. Disponible en: http://summaries.cochrane.org/CD002309/phosphodiesterase-4-inhibitors-for-chronic-obstructive-pulmonary-disease
41. Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: A phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. Clin Ther. 2012;34:56-66.
42. Lee S-D, Hui DSC, Mahayiddin AA, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. Respirol Carlton Vic. 2011;16:1249-57.
43. A chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Trial Investigating Roflumilast on Safety and Effectiveness in China, Hong Kong and Singapore [internet]. ClinicalTrialsFeeds.org. [citado 2013 sep. 3]. Disponible en: http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01313494
44. 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. septiembre de 2013;107(9):1385-92.
45. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med. 1980;93:391-8.
46. Gudmundsson G, Ulrik C, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. J Copd. 2012;571-6.
47. Haidl P, Clement C, Wiese C, et al. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. Respir Int Rev Thorac Dis. 2004;71:342-7.
48. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. N Engl J Med. 1992;327:1413-9.
49. Derenne J. Effects of high dose inhaled beclomethasone in the rate of decline in FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a 2 years prospective multicentre study. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:A463.
50. Renkema TE, Schouten JP, Koëter GH, et al. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. Chest. 1996;109:1156-62.

51. 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;340:1948-53.
52. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 1999;353:1819-23.
53. Weir DC, Gove RI, Robertson AS, et al. Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: a comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. Thorax. 1990;45:112-7.
54. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ. 2000;320:1297-303.
55. Calverley PMA, Pauwels R, Nieminem M, et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler preserves lung function, reduces symptoms, and delays exacerbations in patients with COPD previously maintained on ICS. 13th ERS Annual Congress, 27 September, 2003, Vienna. 2003:P155; 2003.
56. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:449-56.
57. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;22:912-9.
58. Szafranski W, Cukier A, Ramírez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21:74-81.
59. Van Grunsven P, Schermer T, Akkermans R, et al. Short- and long-term efficacy of fluticasone propionate in subjects with early signs and symptoms of chronic obstructive pulmonary disease. Results of the DIMCA study. Respir Med. 2003;97:1303-12.
60. Calverley PMA, Rennard S, Nelson HS, et al. One-year treatment with mometasone furoate in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2008;9:73.
61. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-89.
62. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. Drugs. 2008;68:1975-2000.
63. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;151:517-27.
64. Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. Respir Med. 2009;103:542-51.

65. Shaker SB, Dirksen A, Ulrik CS, et al. The effect of inhaled corticosteroids on the development of emphysema in smokers assessed by annual computed tomography. COPD. 2009;6:104-11.
66. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:675-9.
67. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. SCO 30002. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product 25/250 µg two puffs bd and fluticasone propionate 250µg two puffs bd alone, all administered via metered dose inhalers (MDI), in the treatment of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 52 weeks. Disponible en: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com. 2005.
68. Brusasco V, Hodder R, Miravitlles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax. 2003;58:399-404.
69. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002;19:217-24.
70. Chan CKN, Maltais F, Sigouin C, et al. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J J Can Thorac Soc. 2007;14:465-72.
71. Bateman E, Singh D, Smith D, et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:197-208.
72. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-54.
73. Sun L, Tan Y, Qiao Y, et al. Evaluation of clinical effect and safety of tiotropium bromide in treating stable chronic obstructive pulmonary disease. Zhongguo Xinyao Yu Linchuang Zazhi. 2007;26:328-31.
74. Hanrahan JP, Hanania NA, Calhoun WJ, et al. Effect of nebulized arformoterol on airway function in COPD: results from two randomized trials. COPD. 2008;5:25-34.
75. Nelson HS, Gross NJ, Levine B, et al. Cardiac safety profile of nebulized formoterol in adults with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double- blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. Clin Ther. 2007;29:2167-78.
76. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest. 1999;115:957-65.
77. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1084-91.
78. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. Chest. 2006;130:647-56.

79. Dawber FTD. Efficacy of fluticasone/salmeterol propionate 50/500mcg bd versus tiotropium on lung function and mucociliary clearance in COPD patients. Respirology. 2005;10:A97-A107.
80. GSK (SCO40034). A multicentre, randomised, double- blind, double dummy, parallel group 12-week exploratory study to compare the effect of the fluticasone/salmeterol propionate combination product (SERETIDETM) 50/ 500mcg bd via the DISKUSTM/ACCUHALERTM inhaler with tiotropium bromide 18 mcg od via the Handihaler inhalation device on efficacy and safety in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23678.pdf. 2009.
81. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:19-26.
82. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respir Med. 2008;102:1511-20.
83. Welte T, Miravitlles M, Hernández P, et al. Addition of budesonide/formoterol to tiotropium reduces the number of exacerbation days compared with tiotropium alone. Chest 2009;136:26S-f.
84. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al.Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.[see comment][summary for patients in Ann Intern Med. 2007 Apr 17;146(8):I12; PMID: 17310044]. Ann Int Med. 2007;146:545-55.
85. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. Chest. 1986;89:171-3.
86. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. BMJ. 1988;297:1506-10.
87. Anderson G, Peel ET, Pardoe T, et al. Sustained-release theophylline in chronic bronchitis. Br J Dis Chest. 1982;76:261-5.
88. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1993;148:1030-6.
89. Newman D, Tamir J, Speedy L, et al. Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. Isr J Med Sci. 1994;30:811-6.
90. Zheng J, Yang J, Zhou X, et al. Roflumilast for the treatment of COPD in an Asian population - a randomized, double-blind, parallel-group study. Chest. 2014;145:44-52.
91. Pan L, Guo Y-Z, Zhang B, et al. Does roflumilast improve dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. J Thorac Dis. 2013;5:422-9.
92. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.

93. Wenzel RP, Fowler AA 3rd, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2012;367:340-7.
94. Donath E, Chaudhry A, Hernández-Aya LF, et al. 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.
95. Carter NJ. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Drugs. 2013;73:741-53.
96. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respir Res. 2011;12:156.
97. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J. 2012;40:1106-14.
98. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, et al. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:503-13.

8. Aspectos clínicos y paraclínicos para clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC

8.1 Formulación del problema

8.1.1 Pregunta clínica

¿Cuáles son los parámetros más adecuados para clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC?

8.2 Fundamentación

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituyen uno de los elementos determinantes en la historia natural de la enfermedad, generan impacto en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes, e imprimen una importante carga económica para el sistema de salud.

Respecto a la definición de exacerbación, se han presentado varias propuestas, usualmente divididas según los síntomas del paciente y la utilización de recursos. Una de las más empleadas es la que define la exacerbación como: "El cambio súbito y repentino en signos y síntomas que lleva a un cambio terapéutico" (1).

Dentro de la fisiopatología de la exacerbación cabe mencionar el aumento de la inflamación bronquial, en el cual los neutrófilos desempeñan un papel predominante por medio de la liberación de mediadores inflamatorios que predisponen a mayor broncoconstricción y edema bronquial, lo cual limita la función pulmonar; esto se ve reflejado en el aumento de la hiperinsuflación pulmonar que genera mayor trabajo respiratorio y consumo de oxígeno, con impacto en la relación ventilación/perfusión y deterioro de la reserva cardiopulmonar basal del paciente.

Está documentado en la literatura el efecto de las exacerbaciones sobre la mortalidad, dado que el pronóstico vital cambia en pacientes que se exacerban frecuentemente, como lo muestra el estudio de Soler-Cataluña (2), en el que las exacerbaciones fueron un predictor independiente de mortalidad. La evidencia ha documentado que la prevención de las exacerbaciones desempeña un papel importante en el buen manejo de la enfermedad (3,4).

Sobre el impacto de las exacerbaciones en la calidad de vida, se ha observado un deterioro significativo (5,6) que puede perdurar hasta tres meses después de la exacerbación en el 50% de los pacientes (7,8).

Adicionalmente, el estado de ánimo se afecta en los pacientes que presentan exacerbaciones, se menciona que hasta el 65% de los pacientes presentan síntomas depresivos, irritabilidad, mal carácter, ansiedad, aislamiento, ira y culpabilidad, y hasta un 27% de los casos llegan a presentar un trastorno depresivo mayor (9). Esta frecuencia aumenta de forma significativa tras sufrir una agudización y es sensiblemente superior entre los pacientes que sufren exacerbaciones frecuentes (10).

Se ha observado una relación directamente proporcional entre la frecuencia de exacerbaciones y el deterioro en la función pulmonar, aún más si el paciente es fumador activo (11-14). Esta variable se evalúa como parte de la escala multidimensional BODE. Teniendo en cuenta la importancia de las exacerbaciones, se efectuó una modificación a esta escala, en la que se incluyeron como punto por valorar las exacerbaciones previas. Esta nueva escala se denomina BODEx (15).

La clasificación de la gravedad de la exacerbación también constituye un reto por su gran importancia; se han planteado diferentes componentes que pueden influir, como la historia de exacerbaciones, la gravedad basal de la enfermedad, el examen físico (uso de músculos accesorios, cianosis), la hipercapnia o hipoxemia, y las comorbilidades.

A continuación, tras la revisión de la literatura, se buscará establecer el mejor método para definir y clasificar la gravedad de la exacerbación y el impacto de esta en desenlaces de interés.

8.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas, pacientes y cuidadores con experiencia e interés en el manejo integral de la EPOC.
Aspecto clínico	Parámetros clínicos y paraclínicos disponibles para clasificación de la gravedad de la exacerbación de la EPOC: • Síntomas • Signos • Gases arteriales • Oximetría
Usuarios	Médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas —como internistas o neumólogos—, pacientes, familiares y cuidadores entre otros, con experiencia clínica en el manejo de la EPOC.
Escenario	Primero y segundo niveles de complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Población en Colombia mayor de 18 años con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Alternativas identificadas	• Síntomas • Signos • Gases arteriales

	• Oximetría
Desenlaces	***Críticos*** • Hospitalización • Síntomas • Exacerbaciones • Cambio en la medicación ***Importantes*** • Complicaciones • Obstrucción bronquial
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivo de la guía (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), se encontró que las recomendaciones relacionadas con las intervenciones de interés para la pregunta en mención se desarrollaban a partir del consenso de expertos, por lo que se consideró necesario realizar una búsqueda en la literatura de revisiones sistemáticas.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda de la literatura para identificar revisiones sistemáticas para las diferentes intervenciones, síntomas, signos, gases arteriales, oximetría y estudios comparativos entre estos; dichas búsquedas se efectuaron en MEDLINE, EMBASE, Cochrane y LILACS. Posteriormente, a las revisiones identificadas se les hizo un análisis crítico de calidad, por medio de la herramienta SIGN, al seleccionar aquellas de alta y aceptable calidad; tras dicha evaluación no se seleccionó ninguna revisión, por lo que se condujo una revisión sistemática de novo (véase anexo 4, protocolo de revisión de novo).
Criterios de inclusión y de exclusión (búsqueda de novo)	***Inclusión*** *Población*: Adultos con diagnóstico de la EPOC *Exposición*: • Síntomas • Signos • Gases arteriales • Oximetría *Comparación*: Las exposiciones de interés solas o en combinación. *Desenlaces*: Exacerbación, hospitalización, síntomas, cambio en la medicación, complicaciones (efectos adversos), obstrucción bronquial. *Idioma*: Sin límite de idioma. *Tipos de estudio*: Revisiones sistemáticas. ***Exclusión*** Publicaciones anteriores a 2003.
Selección de estudios	Búsqueda de revisiones sistemáticas: Se preseleccionaron 492 artículos, de los cuales no se seleccionaron referencias para apreciar, por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés.

	Se condujo una revisión sistemática de novo con los siguientes criterios de inclusión: Artículos que evaluaran alguna de las intervenciones para establecer la gravedad de la exacerbación en pacientes con diagnóstico de exacerbación de la EPOC, sin límite por tipo de estudio. Se excluyeron estudios que evaluaran terapias farmacológicas, artículos de revisión y series de casos. Los límites fueron los últimos diez años, en artículos en inglés y español. Se preseleccionaron 2.047 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron dos artículos para apreciar, que contribuyeron al desarrollo de la recomendación.
Listado de estudios incluidos y excluidos **Revisión de novo**	***Incluidos*** • Roche N. (16) • Singanayagam A. (17) ***Excluidos*** Posterior al proceso de selección: ninguno

Estrategia de búsqueda con resultados de preselección y selección: Pregunta 8

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Seleccionado/Encontrado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los términos de búsqueda para cada tema expuestos a continuación. 2. "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" [Mesh] 3. exacerbation* [Text Word] 4. #1 AND #2 AND #3	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/2003 02/10/ 2013	0/255
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas y EPOC (anexo 4). Dicho protocolo se combinó con los términos de búsqueda para cada tema expuestos a continuación. 2. 'chronic obstructive			

	lung disease'/exp 3. 'disease exacerbation'/exp 4. #1 AND #2 AND #3			0/237
Cochrane Library	1. MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees 2. MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all trees 3. #2 AND #3	Revisiones sistemáticas de la literatura Sin límite de idioma	Límites: desde el 2003	0/10

8.4 Resumen de los hallazgos

A continuación se describen los hallazgos de los estudios seleccionados dado que no se cuenta con revisiones sistemáticas y que posterior a realizar la búsqueda para generar una revisión de novo no se encontraron suficientes estudios para responder la pregunta de interés, se consideró seleccionar dos estudios que contribuyeron junto con el consenso de los expertos, al desarrollo de la recomendación y se describirán como estudios individuales. El estudio realizado por Roche *et al* (16) plantea una ruta simple para la predicción de pobres desenlaces en pacientes que van a los servicios de urgencias por exacerbaciones de la EPOC que inicialmente no amenazaban la vida. Incluyó a 794 pacientes de 103 hospitales, durante un periodo de tres meses. Se identificaron factores pronósticos independientes para la mortalidad intrahospitalaria, los cuales fueron la edad mayor a 70 años (OR 4,5; IC95%: 1,6-12,1), el grado basal de disnea de 2-3 (OR 3,6; IC95%: 0,7-16,5), de 4-5 (OR 6,5; IC95%: 1,4-29,3) y el número de signos clínicos de gravedad, como cianosis (OR 1,5; IC95%: 0,7-3,0), alteración del estado neurológico (OR 5,1; IC95%: 2,4-10,8), edema de miembros inferiores (OR 1,0; IC95%:0,4-2,0), asterixis (OR 1,7; IC95%: 0,6-4,3), uso de músculos accesorios inspiratorios (OR 2,6; IC95%: 1,1-6,2), uso espiratorio de músculos abdominales (OR 0,9; IC95%: 0,4-1,9).

Posteriormente, con dichas asociaciones independientes del estimativo se desarrolló una escala de predicción, que fue aplicada en una cohorte de derivación y validación. La escala mostró que los pacientes con 0-1 punto tenían unos porcentajes de mortalidad de 1,7% (cohorte de derivación) y 0% (cohorte de validación); aquellos con 2-3 puntos, 4,6% (cohorte de derivación) y 4,8% (cohorte de validación), y quienes tenían más de 4 puntos tenían porcentajes de mortalidad hasta del 15,5% (cohorte de derivación) y 12,3% (cohorte de validación) (tabla 8.2).

Singanayagam *et al* (17) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 37 estudios, con un total de 189.772 pacientes, en la cual se evaluaron los factores asociados con el riesgo de muerte. Se encontraron doce factores pronósticos asociados con la mortalidad a corto plazo (hasta 90 días); entre

estos, la edad y el índice de masa corporal (IMC), los cuales se evaluaron como variables continuas. Al realizar comparaciones el valor promedio fue menor en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes, el resto de variables fueron dicotómicas. Los resultados fueron: edad (DM 4,87; IC95%: 2,45-7,29), sexo masculino (OR 1,17; IC95%: 1,07-1,27), índice de masa corporal bajo (DM para IMC -1,67; IC95%: -2,48- -0,87), falla cardiaca (OR 1,20; IC95%: 1,08-1,34), falla renal crónica (OR 1,97; IC95%: 1,31-2,94), confusión (OR 4,22; IC95%: 3,79-4,69), oxigenoterapia a largo plazo (OR 2,93; IC95%: 1,99-4,30), edema de miembros inferiores (OR 1,84; IC95%: 1,46-2,31), estadio 4 del GOLD (OR 8,24; IC95%: 4,36-15,53), *cor pulmonale* (OR 1,83; IC95%: 1,59-2,10), acidemia (OR 4,49; IC95%: 2,68-7,52) y niveles elevados de troponina en plasma (OR 3,16; IC95%: 1,66-6,01).

Se encontraron nueve factores pronósticos asociados con la mortalidad a largo plazo (entre 90 días y dos años): edad (DM 3,31; IC95%: 2,26.4,36), índice de masa corporal bajo (DM para IMC -2,01; IC95%: -2,95- -1,08), falla cardiaca (OR 3,77; IC95%: 2,73-5,19), diabetes *mellitus* (OR 2,64; IC95%: 1,23-5,68), enfermedad cardiaca isquémica (OR 2,44; IC95%: 1,04-5,73), malignidad (OR 4,48; IC95%: 2,88-6,98), VEF1 (DM -5,19; IC95%: -7,44- -3,14), oxigenoterapia a largo plazo (OR 2,19; IC95%: 1,41-3,39) y PaO2 al ingreso (DM -7,18 IC95%: -8,61- -5,75).

8.5 Resumen de la evidencia

Artículos seleccionados tras realizar la búsqueda de novo. La evidencia encontrada no permitió realizar revisiones sistemáticas, por lo que se presenta la evidencia de los artículos individuales que contribuyeron al consenso de expertos.

Tabla 8.1

Referencia/Tipo de estudio	Comparación	Población	Número de estudios	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC95%)
Roche *et al* 2008	Edad mayor a 70 años	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 4,5; IC95%: 1,6-12,1
Roche *et al* 2008	Grado basal de disnea de 2-3	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 3,6 IC95%: 0,7-16,5
Roche *et al* 2008	Grado basal de disnea de 4-5	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 6,5 IC95%: 1,4-29,3
Roche *et al* 2008	Cianosis	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 1,5 IC95%: 0,7-3,0

Roche *et al* 2008	Alteración del estado neurológico	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 5,1 IC95%: 2,4-10,8
Roche *et al* 2008	Edema de miembros inferiores	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 1,0 IC95%: 0,4-2,0
Roche *et al* 2008	Asterixis	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 1,7 IC95%: 0,6-4,3
Roche *et al* 2008	Uso de músculos accesorios inspiratorios	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 2,6 IC95%: 1,1-6,2
Roche *et al* 2008	Uso espiratorio de músculos abdominales	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	1	Mortalidad	OR 0,9 IC95%: 0,4-1,9
Singanayagam *et al* 2013	Edad	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	9	Mortalidad a corto plazo	MD 4,87 IC95%: 2,45-7,29
Singanayagam *et al* 2013	Sexo masculino	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	11	Mortalidad a corto plazo	OR 1,17 IC95%: 1,07-1,27]
Singanayagam *et al* 2013	Índice de masa corporal bajo	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	6	Mortalidad a corto plazo	MD para IMC -1,67 IC95%: -2,48- -0,87
Singanayagam *et al* 2013	Falla cardiaca	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	4	Mortalidad a corto plazo	OR 1,20 IC95%: 1,08-1,34
Singanayagam *et al* 2013	Falla renal crónica	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	3	Mortalidad a corto plazo	OR 1,97 IC95%: 1,31-2,94
Singanayagam *et al* 2013	Confusión	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	5	Mortalidad a corto plazo	OR 4,22 IC95%: 3,79-4,69
Singanayagam *et al* 2013	Oxigenoterapia a largo plazo	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	7	Mortalidad a corto plazo	OR 2,93 IC95%: 1,99-4,30
Singanayagam *et al* 2013	Edema de miembros inferiores	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	4	Mortalidad a corto plazo	OR 1,84 IC95%: 1,46-2,31
Singanayagam *et al* 2013	Estadio 4 del GOLD	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	2	Mortalidad a corto plazo	OR 8,24 IC95%: 4,36-15,53

Singanayagam *et al* 2013	*Cor pulmonale*	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	4	Mortalidad a corto plazo	OR 1,83 IC95%: 1,59-2,10
Singanayagam *et al* 2013	Acidemia	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	3	Mortalidad a corto plazo	OR 4,49 IC95%: 2,68-7,52
Singanayagam *et al* 2013	Niveles elevados de troponina en plasma	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	3	Mortalidad a corto plazo	OR 3,16 IC95%: 1,66-6,01
Singanayagam *et al* 2013	Edad	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	6	Mortalidad a largo plazo	MD 3,31 IC95%: 2,26-4,36
Singanayagam *et al* 2013	Índice de masa corporal bajo	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	4	Mortalidad a largo plazo	MD para IMC -2,01 IC95%: -2,95- -1,08
Singanayagam *et al* 2013	Falla cardiaca	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	2	Mortalidad a largo plazo	OR 3,77 IC95%: 2,73-5,19
Singanayagam *et al* 2013	Diabetes mellitus	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	4	Mortalidad a largo plazo	OR 2,64 IC95%: 1,23-5,68
Singanayagam *et al* 2013	Enfermedad cardiaca isquémica	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	4	Mortalidad a largo plazo	OR 2,44 IC95%: 1,04-5,73
Singanayagam *et al* 2013	Malignidad	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	2	Mortalidad a largo plazo	OR 4,48 IC95%: 2,88; 6,98
Singanayagam *et al* 2013	VEF1	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	6	Mortalidad a largo plazo	MD -5,19 IC95%: -7,44- -3,14
Singanayagam *et al* 2013	Oxigenoterapia a largo plazo	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	2	Mortalidad a largo plazo	OR 2,19 IC95%: 1,41-3,39
Singanayagam *et al* 2013	PaO2 al ingreso	Pacientes con exacerbaciones de la EPOC	2	Mortalidad a largo plazo	MD -7,18 IC95%: -8,61- -5,75

8.6. Formulación de las recomendaciones

8.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones

Para la elaboración de la actual recomendación se hizo una revisión sistemática de novo sin encontrar evidencia de alta o aceptable calidad para generar la recomendación, por lo que se tomaron como referente los estudios observacionales seleccionados y se sometió a consenso de expertos, teniendo en cuenta los valores y preferencias de los pacientes. Dicho consenso fue formal, realizado por medio de votación durante la reunión de generación de recomendaciones.

8.6.2 Definición de exacerbación de la EPOC

Previo a la clasificación de la gravedad de la exacerbación se consideró de vital importancia tener consenso respecto a la definición, dado que, como se ha planteado previamente, existen múltiples conceptos, ninguno de los cuales ha sido validado. Se presentó al grupo desarrollador y el grupo ampliado nueve definiciones de exacerbación encontradas en la literatura y de amplio uso (Madison, 1998 [18]; Rodríguez-Roisin, 2000/ATS/ERS [19]; Seemungal, 2000 [6]; Burge, 2000 [20]; Mohan, 2006 [21]; Velthove, 2009 [22]; O'Reilly, 2006 [23]; ALAT, 2011 [24]), las cuales se sometieron a votación, considerando que la definición propuesta por la Asociación Latinoamérica del Tórax era la que mejor contextualizaba el cambio en la historia natural de la enfermedad.

Definición La exacerbación es un evento agudo en el curso natural de la EPOC, caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular.

Las exacerbaciones de la EPOC empeoran el curso natural de la enfermedad, deterioran la calidad de vida y la función pulmonar, aumentan la mortalidad e incrementan los costos por utilización de servicios de salud.

8.6.3 Estrategia de clasificación de gravedad de la EPOC

Se consideró que frente a la exacerbación de la EPOC se deben ejecutar dos estrategias:

- Primero: identificar a los pacientes con riesgo de muerte, para iniciar tratamiento y remitir a valoración y manejo en un servicio que cuente con recursos para realizar estudios complementarios y posible hospitalización.
- Segundo: clasificar la gravedad de la exacerbación.

Se considera usar una escala de evaluación clínica para identificar pacientes que tienen mayor riesgo de muerte por la exacerbación, en los cuales se debe iniciar tratamiento inmediato de la exacerbación y remitirse a valoración y tratamiento en un servicio que cuente con recursos para realizar estudios complementarios y posible hospitalización.

El estudio realizado por Roche (16) identificó factores pronósticos independientes para la mortalidad intrahospitalaria; los que presentaron significancia estadística fueron: la edad mayor a 70 años, signos clínicos de gravedad como alteración del estado neurológico, uso de músculos accesorios inspiratorios y uso espiratorio de músculos abdominales. Los autores desarrollaron una escala de predicción, que fue aplicada en una cohorte de derivación y validación; para esta fueron incluidas todas las variables contempladas en el abordaje inicial.

En la tabla 8.2 se presenta la clasificación de dichos hallazgos, considerando que aquellos pacientes con más de cuatro puntos tienen un aumento del riesgo de fallecer y son quienes deben ser tratados y remitidos de manera oportuna a un centro que cuente con los recursos necesarios (hospitalización, gases arteriales, VMNI).

Tabla 8.2

Edad	**Años**	**Umbral**	**Puntos**
		< 70 **> 70**	**0** **1**
Signos clínicos	Cianosis, deterioro neurológico, edema de miembros inferiores, asterixis, uso de músculos accesorios inspiratorios, uso de músculos abdominales espiratorios.	Ninguno	0
		1 o 2 signos	2
		3 o más	3
Disnea	Medido por la escala de mMRC	0 a 1	0
		2 o 3	1
		4	2

Referente a la clasificación de la gravedad de la exacerbación encontrada en la revisión sistemática realizada por Singanayagam *et al* (17) para construir la clasificación de gravedad (tabla 8.3), el grupo desarrollador consideró que era importante contemplar de manera integral al paciente exacerbado, dado que las clasificaciones empleadas en la literatura, como la propuesta por ATS/ERS Task Force, solo involucraba el consumo de recursos (leve: aumento en el uso de la medicación regular; moderada: uso de esteroides sistémicos y/o antibióticos, y grave: requiere hospitalización o visita a urgencias).

Los pacientes con exacerbación leve serán aquellos que no presenten positividad para ninguno de los tres aspectos evaluados: antecedentes, examen físico y/o paraclínicos. Los pacientes con exacerbación

moderada serán aquellos con alguno de los aspectos evaluados en la casilla de antecedentes. Los pacientes con exacerbación grave podrán o no tener alguno de los aspectos evaluados en la casilla de antecedentes y tendrán hallazgos positivos al examen físico y paraclínico. Los pacientes con exacerbación muy grave podrán o no tener alguno de los aspectos evaluados en la casilla de antecedentes; al examen físico cursarán con deterioro del estado mental, hipotensión o arritmia no controlada, y/o riesgo de falla respiratoria; en los paraclínicos presentarán acidemia con pH inferior a 7,3 asociado con retención de CO_2.

Tabla 8.3

	Factores relacionados con mortalidad a corto plazo en los estudios revisados	**Leve**	**Moderada**	**Grave**	**Muy grave**
Antecedentes	1. Edad > 75 años 2. Obstrucción, VEF1 < 65% 3. Disnea MRCm 3-4 4. Índice de masa corporal bajo (IMC) 5. Uso crónico de oxígeno 6. ≥ 2 hospitalizaciones o consultas a urgencias por exacerbaciones en el año anterior. 7. Comorbilidad: fibrilación auricular, falla cardiaca, enfermedad cardiaca isquémica, enfermedad renal crónica, diabetes	No	Sí	Sí/No	Sí/No
Examen físico	1. Disnea MRCm 4, *incapacidad para hablar por disnea* 2. Frecuencia cardiaca > 109 por minuto 3. Edema de miembros inferiores *4. Cor pulmonale* 5. Uso de músculos accesorios 6. Frecuencia respiratoria > 30 por minuto	No	No	Sí	1. Deterioro del estado mental 2. Hipotensión o arritmia no controlada 3. Riesgo de paro respiratorio
Paraclínicos	1. Acidemia, pH menor de 7,35 por retención de CO2 2. BUN mayor de 25 mg/ml 3. Hiperglucemia 4. Consolidación en rayos X de tórax 5. Hipoxemia o desaturación (< 88%) significativa con oxígeno cánula nasal de 2 l por minuto	No	No	Sí	1. Acidemia, pH menor 7,30 por retención de CO2

8.7 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participaron representantes de los pacientes, quienes aportaron en su desarrollo. Se dio gran relevancia a los valores y preferencias. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

8.8. Recomendaciones

R43. Se sugiere en los pacientes con exacerbación de la EPOC identificar a aquellos con riesgo de muerte para iniciar manejo, y remitir a valoración y tratamiento en un servicio que cuente con recursos para realizar estudios complementarios y posible hospitalización.

Recomendación débil a favor de la intervención. Consenso de expertos.

↑⊕⊖⊖⊖

R44. Se sugiere en los pacientes con exacerbación de la EPOC clasificar la gravedad de la exacerbación, teniendo en cuenta los antecedentes, examen físico y paraclínicos.

Recomendación débil a favor de la intervención. Consenso de expertos.

↑⊕⊖⊖⊖

8.9 Recomendaciones de investigación

1. Se requiere mejor evidencia para clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC.
2. Se requiere validación en nuestro medio de las escalas de predicción de mortalidad y clasificación de gravedad propuesta por el grupo desarrollador de la guía.

Referencias

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
2. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925-31.
3. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-89.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-54.

5. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, et al. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. Eur Respir J. 2007;30:907-13.
6. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1418-22.
7. Miravitlles M, Anzueto A, Legnani D, et al. Patient's perception of exacerbations of COPD--the PERCEIVE study. Respir Med. 2007;101:453-60.
8. Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Serra P. [Multidimensional impact of COPD exacerbations]. [Review] [Spanish]. Arch Bronconeumol. 2010;12-9.
9. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. Chest. 2006;130:133-42.
10. Quint J, Baghai-Ravary R, Donaldson G, et al. Relationship between depression and exacerbations in COPD. Eur Respir J. 2008;32:53-60.
11. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.[Erratum appears in Thorax. 2008;63:753]. Thorax. 2002;57:847-52.
12. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, et al. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:358-64.
13. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. Respir Med. 2007;101:1305-12.
14. Cote C, Dordelly L, Celli B. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. Chest. 2007;131:696-704.
15. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009;103:692-9.
16. Roche N, Zureik M, Soussan D, et al Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. Eur Respir J. 2008;32:953-61.
17. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:81-9.
18. Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1998;352:467-73.
19. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest. 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
20. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J Suppl. 2003;41:46s-53s.
21. Mohan A, Premanand R, Reddy LN, et al. Clinical presentation and predictors of outcome in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to intensive care unit. BMC Pulm Med. 2006;6:27.

22. Velthove KJ, Souverein PC, van Solinge WW, et al. Measuring exacerbations in obstructive lung disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19:367-74.
23. O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, et al. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2006;15:346-53.
24. Asociación Latinoamericana del Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [internet]. 2011. [citado 2013 ago. 10]. Disponible en: www.alatorax.org

9. Estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC

9.1 Formulación del problema

9.1.1 Pregunta clínica

¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC?

9.2 Fundamentación

La EPOC es una enfermedad crónica no infecciosa del adulto, prevenible, progresiva, caracterizada en su comienzo por limitación al flujo del aire en el sistema respiratorio que no es totalmente reversible (1). Se caracteriza por la aparición de episodios repetidos de exacerbación, manifestados como un empeoramiento en la situación clínica basal del paciente que es mayor de la variación diaria y de inicio agudo, junto con un incremento de los síntomas respiratorios. Estos episodios son desencadenados por varios factores, en su mayoría agentes infecciosos, como virus y bacterias, y en menor frecuencia por factores medioambientales; sin embargo, en una tercera parte de los episodios la causa no puede ser establecida. El costo social y económico de las exacerbaciones es extraordinariamente alto (2,3).

El diagnóstico se establece clínicamente basado en la historia clínica y se caracteriza por incremento de la disnea, que es el principal síntoma, usualmente acompañado de jadeo, opresión torácica, incremento en el volumen del esputo y purulencia de él; puede haber fiebre o no. Usualmente, se acompaña de otros síntomas inespecíficos, como malestar general, somnolencia o insomnio, fatiga, depresión y confusión. Una disminución en la tolerancia del ejercicio puede ser una manifestación precoz de las exacerbaciones.

La evaluación de la gravedad se basa en las manifestaciones clínicas, el examen físico, la medición de gases arteriales, el número de episodios en el último año; es de gran utilidad disponer de estudios de función pulmonar previa, en caso de no estar disponibles, el flujo espiratorio pico menor a 100 L/segundo o un VEF1 menor de un litro nos indica una exacerbación grave. Son necesarios en la evaluación la radiografía del tórax con miras a establecer o no el diagnóstico de neumonía, el electrocardiograma para descartar eventos cardiacos e incluso la angio-TAC ante sospecha de eventos embólicos pulmonares (4).

La determinación de la etiología infecciosa es una constante en la práctica clínica, mediante la evaluación del esputo, la medición de marcadores inflamatorios en sangre periférica y algunos marcadores de uso no tan frecuente, como la proteína C reactiva, procalcitonina, copeptina y proadrenomedulina, con miras a establecer la necesidad de manejo antibiótico o no de las exacerbaciones (5).

Se dispone de diferentes herramientas en el manejo de las exacerbaciones: la administración de oxígeno, el uso de corticoides, la terapia broncodilatadora, el soporte ventilatorio no invasivo e invasivo; todos estos ameritan su evaluación, ya que existe variación y heterogeneidad en la práctica clínica en su implementación, al igual que diferencias en la evidencia, que respaldan su uso, seguridad y costos (6).

9.3 Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Asistir a médicos generales, fisioterapeutas respiratorios, enfermeras jefe, médicos especialistas, médicos laboralistas o con experiencia clínica en el tratamiento de la EPOC.
Aspecto clínico	*Tratamiento de la exacerbación* Oxígeno Terapia respiratoria Broncodilatadores Antibióticos Corticoides Xantinas
Usuarios	Médicos generales, terapeutas respiratorios, enfermeras, médicos especialistas, como internistas, neumólogos, familiares, pacientes, cuidadores, médicos laboralistas o de salud ocupacional.
Escenario	Niveles de atención primaria y secundaria de salud en Colombia.
Población blanco	Pacientes con diagnóstico de la EPOC en todo el espectro de la enfermedad, quienes cursen con exacerbaciones, que requieran manejo farmacológico y no farmacológico.
Alternativas identificadas	Oxígeno Terapia respiratoria Broncodilatadores Antibióticos Corticoides Xantinas
Desenlaces críticos	Se emplearan los desenlaces catalogados con impacto tras el manejo de la exacerbación. ***Crítico*** Síntomas Sin respuesta al tratamiento Hospitalización Complicaciones (efectos adversos derivados de la terapia) Supervivencia *Importante*

	Calidad de vida
Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (véase anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta relacionada con la intervención de oxígeno, a partir de la evidencia disponible en la guía GesEPOC. Para las otras intervenciones se realizaron búsquedas sistemáticas en la literatura de revisiones sistemáticas.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios para las diferentes intervenciones de manejo de la exacerbación en los pacientes con la EPOC: oxígeno, terapia respiratoria, broncodilatadores, antibióticos, corticoides y xantinas. Estas búsquedas se realizaron en Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. Posteriormente, a las revisiones identificadas se les realizó análisis crítico de la calidad por medio de la herramienta SIGN, seleccionando aquellas de alta y aceptable calidad. Luego, se realizó un proceso de actualización de la revisión fuente y se identificaron las publicaciones relevantes hasta noviembre de 2013.
Criterios de inclusión y de exclusión	***Inclusión*** *Población* Adultos con diagnóstico de la EPOC, con exacerbación de la enfermedad (dado que en la literatura se registran diferentes definiciones, esta debería estar explícita en el texto del artículo para ser seleccionado). ***Exposición*** Oxígeno Terapia respiratoria Broncodilatadores Antibióticos Corticoides Xantinas ***Comparación*** • Manejo farmacológico frente a placebo. • Comparación de tiempos de tratamiento: esquemas de corta duración frente a esquemas de larga duración. • Vías de administración: oral frente a endovenosa. ***Desenlaces*** Síntomas, sin respuesta al tratamiento, hospitalización, complicaciones (efectos adversos derivados de la terapia), supervivencia, calidad de vida. ***Idioma*** Sin límite de idioma. ***Tipos de estudio*** Revisiones sistemáticas. ***Exclusión*** • Publicaciones anteriores al 2000 (se extendió el límite de tiempo dado que las publicaciones para las intervenciones de interés fueron desarrolladas en su mayoría en los últimos diez años).

Selección de estudios	***Antibióticos*** Se preseleccionaron 79 artículos, de los cuales se seleccionaron ocho referencias para apreciar; por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés se seleccionaron dos revisiones sistemáticas para la formulación de la recomendación, una acerca de antibióticos frente a placebo y otra sobre la duración de la terapia antibiótica. ***Antibióticos frente a placebo*** Se hizo un proceso de actualización en el registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane (CAGR) con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados en personas con exacerbaciones agudas de la EPOC que comparaban terapia antibiótica con placebo, con un seguimiento de al menos siete días. Se encontraron 26 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno por inaceptable calidad o por no evaluar la intervención de interés. ***Duración de la terapia antibiótica*** Se efectuó un proceso de actualización en PubMed y el registro central de Cochrane de ensayos controlados (CENTRAL), con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados que comparaban regímenes del mismo antibiótico (misma dosis y misma ruta de administración) administrados por un periodo diferente. Se encontraron 2.815 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionó un artículo para apreciar y este fue incluido para el desarrollo de la recomendación. ***Broncodilatadores de corta acción*** Se preseleccionaron 181 artículos, de los cuales se seleccionó una referencia para apreciar; por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés se seleccionó esta referencia para la formulación de la recomendación. Se efectuó un proceso de actualización de registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane (CAGR), con los siguientes de la EPOC criterios de inclusión: estudios con pacientes adultos con diagnóstico conocido y síntomas consistentes con criterios para exacerbación aguda de la EPOC que compararan bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, con tratamientos como placebo, otros agentes broncodilatadores o terapias de combinación. Se encontraron 796 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron cuatro artículos para apreciar; todos fueron excluidos por inaceptable calidad o por no evaluar la intervención de interés. ***Metilxantinas*** Se preseleccionaron tres artículos, de los cuales se seleccionó una referencia para apreciar; por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés, se seleccionó esta referencia para la formulación de la recomendación. Se efectuó un proceso de actualización en el registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane (CAGR), con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC tratados con metilxantinas (oral o intravenosa) o placebo más el tratamiento usual. Se encontraron 75 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionó un artículo para apreciar y este fue incluido para el desarrollo de la recomendación. ***Corticoides sistémicos*** Se preseleccionaron 139 artículos, de los cuales se seleccionaron cinco referencias para apreciar; por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés se seleccionaron dos revisiones sistemáticas para la realización de la recomendación, una sobre corticoides sistémicos frente a placebo, y otra sobre la duración de la terapia con corticoides sistémicos.

	Corticoides sistémicos frente a placebo Se realizó un proceso de actualización en el registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane (CAGR), con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados que comparaban corticoides, administrados ya sea parenterales u orales, con un control de placebo. Otras intervenciones, como broncodilatadores y antibióticos, fueron estandarizadas. Se encontraron 271 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, no se seleccionó ninguno por inaceptable calidad o por no evaluar la intervención de interés. ***Duración de la terapia con corticoides sistémicos*** Se realizó un proceso de actualización en el registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane (CAGR), con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados que comparaban diferentes duraciones de corticoides (siete días o menos con más de siete días). Otras intervenciones, como broncodilatadores y antibióticos, fueron estandarizadas. Se encontraron 259 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionó un artículo para apreciar y este fue incluido. ***Terapia respiratoria*** Se encontraron 58 artículos, de los cuales se seleccionaron 2 referencias para apreciar tras la revisión de títulos y resumenes; por calidad, tiempo de publicación y evaluación de desenlaces de interés se seleccionó una referencia para la realización de la recomendación. Se realizó un proceso de actualización en el registro especializado de ensayos del grupo de vía aérea de Cochrane (CAGR), con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos cruzados que compararan técnicas de limpieza de la vía aérea con la no realización de estas técnicas en pacientes con la EPOC. Se encontraron 44 artículos, de los cuales, tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionó un artículo para apreciar y este fue incluido.
Listado de estudios incluidos y excluidos	***Oxígeno*** Revisión sistemática ***Incluidos*** Ninguno ***Terapia respiratoria*** Revisión sistemática ***Incluidos*** • Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE 2012 (2) ***Broncodilatadores*** Revisión sistemática ***Incluidos*** • McCrory DC, Brown CD 2002 (3) ***Excluidos*** • Ninguno ***Actualización*** ***Incluidos*** • Ninguno ***Excluidos*** • Ninguno

	Antibióticos Revisión sistemática ***Incluidos*** • Vollenweider DJ, Jarrett H 2012 (4) • Falagas ME, Avgeri SG 2008 (5) • Puhan MA, Vollenweider D, Steurer J 2008 (6) • El Moussaoui R, Roede BM 2008 (7) ***Excluidos*** • Stolz D, Tamm M 2009 (8) • Quon BS, Gan WQ 2008 (9) • Rothberg MB, Pekow PS 2010 (10) *Actualización* ***Incluidos*** • Roede BM, Bresser P 2007 (11) • Llor C, Moragas A 2012 (12) ***Corticoides*** Revisión sistemática ***Incluidos*** • Walters JA, Wang W 2011 (13) • Walters JA, Gibson PG 2009 (14) ***Excluidos*** • Schweiger TA, Zdanowicz M 2010 (15) • Akazawa M, Stearns SC 2008 (16) ***Actualización*** ***Incluidos*** • De Jong YP, Uil SM 2007 (17) • Leuppi JD, Schuetz P 2013 (18) ***Xantinas*** Revisión sistemática • Barr RG, Rowe BH, Camargo CA 2003 (19) ***Actualización*** ***Incluidos*** • Duffy N, Walker P 2005 (20) ***Excluidos*** • Ninguno

Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: Pregunta 9

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/encontrado
	1. Filtro de revisiones sistemáticas y EPOC 2. exacerbation*[Text Word] 3. "Bronchodilator Agents" [Mesh] 4. "Glucocorticoids" [Mesh] OR corticosteroids [Text Word] 5. "Anti-Bacterial Agents" [Mesh] OR antibiotics[Text Word] 6. #1 AND #2 AND #3 7. #1 AND #2 AND #4 8. #1 AND #2 AND #5	Revisiones sistemáticas. Límites: publicaciones desde el 2000	01-01-2000 a 01-10-2013	 31692 15598 89223 342258 3/81 5/37 8/23
EMBASE	1. Filtro de revisiones sistemáticas y EPOC 2. Disease exacerbation':ab,ti 3. 'bronchodilating agent'/exp 4. 'corticosteroid'/exp 5. 'antibiotic agent'/exp 6. #1 AND #2 AND #3 7. #1 AND #2 AND #4 8. #1 AND #2 AND #5	Revisiones sistemáticas. Límites: publicaciones desde el 2008	01-01-2000 a 01-10-2013	 43339 167879 703960 958246 0/108 2/102 5/56
Cochrane	9. MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all tres 10. MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all tres 11. #1 AND #2	Revisiones sistemáticas	Desde el 2000	 2/10

9.4 Resumen de hallazgos

9.4.1 Terapia respiratoria

La revisión sistemática realizada por Osadnik *et al* (2) incluyó 37 estudios; de estos, siete ensayos clínicos aleatorizados y dos ensayos clínicos cruzados evaluaban el efecto de la terapia respiratoria con técnicas no oscilatorias y oscilatorias en los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC. La revisión respecto a la fisioterapia respiratoria solamente contempla las técnicas de limpieza de la vía aérea realizadas por medio de la aplicación de fuerzas externas para limpiar las secreciones pulmonares; existen varios tipos que se aplican en la práctica diaria, incluyendo las técnicas convencionales (drenaje postural, percusión, vibración), ejercicios de respiración (técnica de respiración de ciclos activos, drenaje autógeno), dispositivos de presión espiratoria positiva de mano y

dispositivos mecánicos que se aplican externamente a la pared torácica (alta frecuencia de oscilación de la pared torácica). La mayoría de las técnicas de limpieza de la vía aérea suponen un grado de esfuerzo respiratorio activo; sin embargo, algunas pueden ser aplicadas de forma pasiva (por ejemplo, el drenaje postural).

Al evaluar la calidad metodológica, todos los estudios incluidos para el metaanálisis fueron clasificados con alto riesgo de sesgo por un cegamiento inadecuado de los participantes y falla en la aleatorización de los pacientes. Además, la mayoría de los estudios tenían muy pocos pacientes con altas tasas de pérdidas. En la actualización de esta revisión sistemática no se encontraron nuevos estudios para los desenlaces de interés de esta guía.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces aportados en la revisión sistemática, la calidad de la evidencia de acuerdo con el perfil GRADE se presenta en la tabla 9.2.

Falla al tratamiento

Duración de la ventilación mecánica

Se encontró una reducción en los días de ventilación mecánica asociada al tratamiento con las técnicas de limpieza de la vía aérea (DM -2,05 IC95%: -1,51- -2,6). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

Hospitalizaciones

Se encontró una reducción en los días de hospitalización asociada al tratamiento con las técnicas de limpieza de la vía aérea (DM -0,75; IC 95%: -0,11- -1,38). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

Obstrucción bronquial

No se encontraron diferencias significativas en el cambio del VEF1 asociadas al tratamiento con las técnicas de limpieza de la vía aérea (DM 0,02; IC95%: -0,16-0,2). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

Síntomas

Volumen del esputo

No se encontraron diferencias significativas en el cambio del volumen del esputo asociadas al tratamiento con las técnicas de limpieza de la vía aérea (DM 0,04; IC95%: -3,73-3,8). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

Síntomas

Disnea medida como escala de Borg

Solamente un estudio evaluó el cambio en la disnea medida por la escala de Borg asociada al tratamiento con fisioterapia respiratoria (técnicas de limpieza de la vía aérea). Se encontró una reducción estadística, pero no clínicamente significativa de esta disnea (DM -1,30 IC95%: -2,14- -0,46). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por riesgo de sesgos.

Mortalidad a corto plazo

No se encontraron diferencias significativas en el cambio de la mortalidad a corto plazo (hasta ocho semanas) asociadas al tratamiento con fisioterapia respiratoria (técnicas de limpieza de la vía aérea) (OR 0,72; IC95%: 0,14-3,8). La evidencia para este desenlace es de muy baja calidad por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

Mortalidad a largo plazo

No se encontraron diferencias significativas en el cambio de la mortalidad a largo plazo (ocho semanas a seis meses) asociadas al tratamiento con fisioterapia respiratoria (técnicas de limpieza de la vía aérea) (OR 0,82; IC95%: 0,26-2,63). La evidencia para este desenlace es de baja calidad por riesgo de sesgos e imprecisión.

9.4.2 Broncodilatadores de corta acción

- β-agonista de corta acción frente a anticolinérgico de corta acción

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por McCrory *et al* (3), en la cual se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados; de estos, cuatro estudios comparaban ACCA (bromuro de ipatropio, glucopirrolato) frente a BACA (metaprotenerol, ritodrina, fenoterol, salbutamol) y cinco estudios comparaban la combinación de ACCA + BACA frente a BACA, para un total de 434 participantes. Todos los estudios aportaron para los metaanálisis. En promedio, hubo un seguimiento de 90 minutos hasta una semana. Respecto a la calidad metodológica, el estudio realizado por Lloberes (21) no fue

aleatorizado y el estudio de Rebuck 1987 (22) no fue cegado. Durante la actualización de la evidencia no se encontraron estudios que aportaran para los desenlaces de interés.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aporta esta revisión sistemática. El resumen de la calidad de la evidencia, de acuerdo con el perfil GRADE, se presenta en la tabla 9.3 y 9.4.

ACCA (bromuro de ipratropio) frente a BACA (fenoterol, metaproterenol, salbutamol)

Obstrucción bronquial

No se encontraron diferencias significativas en el cambio del VEF1 a los 90 minutos asociadas al tratamiento con ACCA frente a BACA (DM 0,00; IC95%: -0,19-0,19). La evidencia para este desenlace es de baja calidad por riesgo de sesgos e imprecisión.

Eventos adversos

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos no fatales asociadas al tratamiento con ACCA frente a BACA (OR 0,44 IC95%: 0,12-1,57). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Sin respuesta al tratamiento, síntomas, hospitalización, supervivencia, calidad de vida

No se encontró evidencia para estos desenlaces.

ACCA (bromuro de ipratropio) + BACA (salbutamol) frente a BACA (salbutamol)

Obstrucción bronquial

No se encontraron diferencias significativas en el cambio del VEF1 a las 24 horas las asociadas al tratamiento con ACCA + BACA frente a BACA (DM -0,05 IC95%: -0,14-0,05). La evidencia para este desenlace es de baja calidad por riesgo de sesgos e imprecisión.

Sin respuesta al tratamiento, síntomas, hospitalización, supervivencia, calidad de vida, efectos adversos

No se encontró evidencia para estos desenlaces.

9.4.3 Antibióticos

- **Antibióticos frente a placebo**

Se seleccionó la revisión sistemática (RSL) realizada por Vollenweider (4), en la cual se incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales 15 contribuyeron al metaanálisis; estos comparaban el uso de antibióticos (amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazole, oxitetraciclina, amoxacilina, doxiciclina, cloramfenicol, penicilina o estreptomicinas) frente a placebo en un total de 2.068 participantes. Nueve de los estudios incluyeron pacientes ambulatorios (12,23-30); seis estudios, pacientes admitidos en el hospital (31-36), y un estudio, pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Para efecto de la actual guía trataremos los pacientes de los dos primeros grupos. Al realizar la actualización de las búsquedas para esta revisión sistemática se encontraron dos artículos que aportaron información para los desenlaces de interés de esta guía.

Respecto a la calidad metodológica de los estudios incluidos, en general hubo relativamente poco riesgo de sesgo, la aleatorización, el cegamiento y el análisis por intención a tratar se realizó de forma correcta en los estudios; el ocultamiento de la asignación y el cegamiento de la evaluación de los resultados se llevó a cabo y se informó en el 56% de los estudios correctamente.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aportan estos estudios. El resumen de la calidad de la evidencia, de acuerdo con el perfil GRADE, se presenta en la tablas 9.6 y 9.7.

Sin respuesta al tratamiento

Once estudios con 1.326 participantes informaron este desenlace, este fue definido de varias formas como la no resolución o deterioro de los síntomas después del inicio de la medicación de cualquier tiempo de duración, cuando la muerte se declara explícitamente es debido a la exacerbación, requerimiento de curso adicional de antibióticos u otros medicamentos; los periodos de seguimiento fueron de 8 a 28 días desde el inicio del tratamiento

En pacientes ambulatorios, siete estudios con 931 participantes mostraron que los antibióticos reducían el riesgo de falla al tratamiento (RR 0,75; IC95%: 0,60-0,94; I^2: 35%) con un número necesario por tratar para obtener un beneficio adicional (NNTB) de 13 (IC95%: 8-46). En pacientes hospitalizados, los antibióticos también mostraron un efecto estadísticamente significativo (RR 0,77; IC95%: 0,65-0,91; I^2: 47%) con NNTB de 10 (IC95% 6-45).

Los autores realizaron un análisis en el cual se incluyeron solo los antibióticos de uso actual (amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazol, doxiciclina y penicilina), que mostraron un

efecto diferente al encontrado en pacientes ambulatorios (RR 0,80; IC95%: 0,63-1,01), efecto sin significancia estadística. En pacientes hospitalizados el efecto fue similar y en la misma dirección del que incluyó todos los antibióticos (RR 0,71; IC95%: 0,55-0,92).

Síntomas

Tres estudios con 300 pacientes informaron disnea al final del periodo de estudio; no se encontró mejoría significativa de la disnea en pacientes ambulatorios (DM 0,00; IC95%: -0,97-0,97) y en hospitalizados (DM -0,60; IC95%: -1,27-0,07).

Hospitalización

Este desenlace se evaluó como días de estancia hospitalaria, tres estudios con 202 pacientes lo informaron, no se demostró una diferencia estadística ni clínicamente significativa entre los grupos DM -3,04; IC95%: -8,83-2,76.

Complicaciones (efectos adversos derivados de la terapia)

Cinco estudios con 1.243 pacientes informaron efectos adversos con el empleo de antibióticos de uso actual; se encontraron significativamente menos eventos en el grupo placebo (peto OR 1,53; IC95%: 1,03-2,27), y un número necesario para hacer daño (NNTH) de 32 (IC95%: 16-10490).

Supervivencia

Cuatro estudios de 531 pacientes en manejo intrahospitalario informaron este desenlace; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron antibióticos frente a los del grupo placebo (peto OR 1,02; IC95%: 0,37-2,79).

Calidad de vida

Solamente fue evaluada por un estudio de 35 pacientes (23) como calidad de vida relacionada con la salud o medición del estado funcional, el cual no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (DM 0,00; IC95%: -1,79-1,79).

En la actualización se incluyó un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado por placebo, realizado por Llor *et al* (12), el cual incluyó a 310 pacientes mayores de 40 años diagnosticados con una exacerbación de la EPOC, que fueron aleatorizados para recibir amoxicilina/clavulanato 500/125 mg tres veces al día o placebo tres veces al día, por ocho días. Se encontró un aumento significativo en el

porcentaje de pacientes considerados con cura clínica en el control a los 9 u 11 días en los pacientes que recibían el tratamiento antibiótico comparados con placebo (diferencia 14,2%; IC95%: 3,7-24,3%]). El éxito clínico fue considerado cuando la cura o la mejoría fue observada, y se presentó con un aumento significativo en el grupo que recibía el tratamiento antibiótico comparado con placebo (diferencia de 9,6%; IC95%: 1,8-17,5). En un análisis multivariado, la falla al tratamiento a los días 9 u 11 fue asociada con el tratamiento con placebo (OR 2,9; IC95%: 1,4-6,0).

- **Antibióticos: esquemas de corta duración frente a esquemas de larga duración**

Éxito del tratamiento

No se encontraron diferencias significativas en el éxito del tratamiento al comparar cinco o menos días de tratamiento antibiótico con tratamiento por más de cinco días (RR 0,99; IC95%: 0,96-1,02). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Eventos adversos

Se encontró una reducción significativa de eventos adversos al comparar cinco o menos días de tratamiento antibiótico con tratamiento por más de cinco días (RR 0,84; IC95%: 0,72-0,97). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Mortalidad

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad al comparar cinco días o menos de tratamiento antibiótico con tratamiento por más de cinco días (RR 0,73; IC95%: 0,16-3,27). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Síntomas, hospitalización, calidad de vida

No se encontró evidencia para estos desenlaces. En la actualización se seleccionó el estudio realizado por Roede *et al* (11), en el que se comparaban esquemas de tres y diez días de amoxicilina/clavulanato para exacerbaciones de la EPOC. El estudio incluyó 56 pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC, donde después de tres días de tratamiento con amoxicilina/clavulanato oral o intravenosa eran aleatorizados entre siete días de tratamiento vía oral o siete días de placebo. No se encontraron diferencias en la frecuencia de cura clínica a las tres semanas (diferencia -3,8%; IC95%: -28-20%) ni a los tres meses (diferencia 5,9%; IC95%: -23-34%). Tampoco se encontraron diferencias en la disminución de síntomas, la necesidad de usar corticoides o los días de hospitalización.

9.4.4 Corticoides

- Corticoides frente a placebo

Falla de tratamiento

Se encontró una reducción significativa en la falla del tratamiento asociada al tratamiento con corticoides comparado con placebo (OR 0,45; IC95%: 0,32-0,63). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Mortalidad

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad asociadas al tratamiento con corticoides sistémicos comparado con placebo (OR 0,87; IC95%: 0,45-1,66). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Obstrucción bronquial

Se encontró una reducción no clínicamente significativa en el cambio en el VEF1 a los 15 días asociada al tratamiento con corticoides comparado con placebo (DM 0,08; IC95%: 0,01-0,16). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Síntomas

Se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la escala de disnea asociada al tratamiento con corticoides comparado con placebo (SMD 0,21; IC95%: 0-0,54). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Calidad de vida

No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida medida con el puntaje total del CRDQ asociado al tratamiento con corticoides sistémicos comparado con placebo (DM 0,38; IC95%: -0,68-1,44). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Capacidad de ejercicio

No se encontraron diferencias significativas en la capacidad de ejercicio medida como el cambio en metros del test de caminata de seis minutos asociado al tratamiento con corticoides sistémicos

comparado con placebo (DM -42,22; IC95%: -148,19-63,75). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Eventos adversos

Se encontró un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de eventos adversos asociada al tratamiento con corticoides sistémicos comparado con placebo (OR 2,33; IC95%: 1,6-3,4). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de hiperglucemia asociada al tratamiento con corticoides sistémicos comparado con placebo (OR 4,95; IC95%: 2,47-9,91). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

En la actualización se seleccionó el estudio realizado por De Jong *et al* (17), un ensayo clínico doble ciego con un total de 435 pacientes que presentaban una exacerbación de la EPOC. Se comparó si recibir cinco días de terapia con prednisolona 60 mg vía oral no era inferior a recibir la misma dosis de forma intravenosa. Se encontró que no había diferencias significativas en la falla del tratamiento a 90 días (61,7% para el grupo que recibió tratamiento intravenoso y 56,3% para el grupo de vía oral). Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de falla del tratamiento dentro de dos semanas ni los días de hospitalización entre los grupos que recibían tratamiento intravenoso comparado con vía oral (media ± SD 11,9 ± 8,6 y 11,2 ± 6,7 días, respectivamente).

- **Corticoides: esquemas de corta duración frente a esquemas de larga duración**

Falla del tratamiento

No se encontraron diferencias significativas en la falla del tratamiento al comparar tratamiento con corticoides sistémicos por siete días o menos con tratamiento por más de siete días (OR 0,82; IC95%: 0,24-2,79). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Obstrucción bronquial

No se encontraron diferencias significativas en la obstrucción bronquial medida como el cambio en el VEF1 al final del tratamiento al comparar tratamiento con corticoides sistémicos por siete días o menos con tratamiento por más de siete días (DM -0,01; IC95%: -0,1-0,08). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Eventos adversos

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos al comparar tratamiento con corticoides sistémicos por siete días o menos con tratamiento por más de siete días (OR 0,58; IC95%: 0,14-2,4). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de hiperglucemia al comparar tratamiento con corticoides sistémicos por siete días o menos con tratamiento por más de siete días (OR 1,00; IC95%: 0,13-7,81). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Síntomas

No se encontraron diferencias significativas en los síntomas medidos como la disnea con esfuerzos a los diez días al comparar tratamiento con corticoides sistémicos por siete días o menos con tratamiento por más de siete días (DMS 0,45; IC95%: -0,12-1,02). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Hospitalización, mortalidad, calidad de vida

No se encontró evidencia para estos desenlaces. En la actualización se seleccionó el ensayo clínico aleatorizado realizado por Leuppi *et al* (18), en el cual se evaluaron 314 pacientes en cinco centros diferentes para identificar si un tratamiento con glucocorticoides sistémicos de cinco días no era inferior al tratamiento convencional de 14 días, con un seguimiento a 180 días. Se encontró que el tratamiento durante 5 días no era inferior al tratamiento durante 14 días con corticoides sistémicos en la frecuencia de reexacerbación (HR 0,95; IC95%: 0,70-1,29) en el análisis de intención por tratar. Se encontró una dosis acumulada de prednisona menor en el grupo que recibió cinco días de tratamiento (DM -414; IC95%: -521- -307), pero no hubo diferencias en las reacciones adversas, incluyendo hiperglucemia (OR 0,98; IC95%: 0,58-1,66) e hipertensión (OR 0,61; IC95%: 0,28-1,20).

9.4.5 Metilxantinas

Se seleccionó la revisión sistemática realizada por Barr *et al* (19), en la cual se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, que comparaban el uso de teofilina, aminofilina, doxofilina frente a placebo en un total de 169 participantes. Al realizar la actualización de las búsquedas para esta revisión sistemática no se encontraron artículos que cumplieran con los criterios de selección planteados por los autores o que aportaran información para los desenlaces de interés de esta guía. Respecto a la calidad metodológica de los estudios incluidos, la mayoría de estudios no especifica la forma de hacer la aleatorización.

A continuación se presenta la evidencia para cada uno de los desenlaces que aportan estos estudios. El resumen de la calidad de la evidencia, de acuerdo con el perfil GRADE, se presenta en la tabla 9.5.

Falla del tratamiento

Consulta a urgencias en menos de una semana: no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de consultas a urgencias en menos de una semana asociadas al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo (OR 1,53; IC95%: 0,45-5,15). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Obstrucción bronquial

Se encontró un aumento estadísticamente significativo, mas no clínicamente significativo del VEF1 a los tres días, asociado al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo (DM 101,13; IC95%: 25,61-176,65). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

Síntomas

No se encontraron diferencias significativas en el puntaje total de escala de síntomas a los tres días asociadas al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo (DMS -1,35; IC95%: -5,11-2,4). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

Eventos adversos

Se encontró un aumento significativo de la frecuencia de náuseas asociada al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo (OR 4,62; IC95%: 1,7-12,56). La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de temblor asociado al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo (OR 1,83; IC95%: 0,73- 4,56). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de arritmia/palpitaciones asociadas al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo (OR 4,14; IC95%: 0,87-19,61). La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

En la actualización se seleccionó el estudio realizado por Duffy *et al* (20), un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, en el que se comparó la aminofilina intravenosa 0,5 mg/kg/hora

posterior a una dosis de una solución salina de 0,9% frente a placebo en pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC. Ochenta pacientes participaron en el estudio, en el cual no se encontró diferencia en el VEF1 posbroncodilatador a los cinco días, tampoco hubo diferencia en la gravedad de la disnea medida con la escala de Borg entre el grupo que recibió aminofilina y el grupo que recibió placebo (2,6; IC95%: 1,7-3,5 frente a 2,4; IC95%: 1,6-3,2) o la duración de la estancia hospitalaria entre los grupos. Las náuseas se presentaron más frecuentemente en el grupo que recibió aminofilina (46%) comparado con el grupo de placebo (22%), sin encontrar diferencias en palpitaciones y cefalea entre los grupos.

9.4.6 Ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Rehabilitación pulmonar

Durante la reunión de generación de recomendaciones en consenso del grupo desarrollador, se consideró hacer una revisión de los aspectos más relevantes respecto a la VMNI y la rehabilitación pulmonar durante la exacerbación. Dado que no eran parte de las intervenciones contempladas en el alcance y objetivo de la guía, no se presentan como recomendaciones.

- **Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)**

Uno de los tratamientos habituales en la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda que no responde al tratamiento médico es el empleo de ventilación mecánica mediante intubación traqueal, procedimiento que puede aumentar la morbilidad por trauma de la vía aérea, neumonía nosocomial y sinusitis, y prolongar la estancia en el hospital debido al tiempo necesario para el proceso de destete de la ventilación mecánica y para el tratamiento de las complicaciones.

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se ha venido empleado en pacientes con exacerbación de la EPOC asociada con insuficiencia hipercápnica aguda, con el fin de evitar la ventilación mecánica. Existen varios estudios clínicos aleatorios que demuestran que la VMNI es un método terapéutico, pues permite mejoría sintomática y fisiológica rápida, disminuye la necesidad de intubación, reduce la mortalidad y acorta la estancia hospitalaria. Así lo demuestran varios metaanálisis recientes.
Basándose en esta evidencia, se recomienda la VMNI como el método de primera elección en pacientes seleccionados con exacerbación hipercápnica aguda de la EPOC (tabla 9.1).

Tabla 9.1. Criterios para la selección de pacientes para ventilación no invasiva

Indicaciones	Exacerbación aguda de EPOC potencialmente reversible
	Dificultad respiratoria moderada a grave: taquipnea, empleo de músculos accesorios o respiración abdominal
	Gases arteriales: acidemia respiratoria (pH ≤ 7,35, pCO2 ≥ 45 mm Hg) o PaO2/FiO2 < 200
Contraindicaciones	Paro cardiorrespiratorio
	Alteración del estado de conciencia
	Inestabilidad hemodinámica
	Imposibilidad de proteger la vía aérea
	Secreciones excesivas
	Cirugías recientes de vías respiratorias superiores
	Imposibilidad de acople con la interfase

- **Rehabilitación pulmonar**

Un metaanálisis de Cochrane (37) señala que el empleo de rehabilitación pulmonar en los pacientes con la EPOC después de una exacerbación es una intervención sumamente efectiva y segura para reducir el reingreso al hospital y la mortalidad, y para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.

La evidencia derivada de seis ensayos clínicos aleatorios (219 pacientes) mostró que la rehabilitación pulmonar disminuyó significativamente el reingreso al hospital (OR 0,13; IC95%: 0,04-0,35) y la mortalidad (OR 0,29; IC95%: 0,10-0,84). Los efectos de la rehabilitación pulmonar sobre la calidad de vida relacionada con la salud estuvieron muy por encima de la diferencia mínima importante en los cuestionarios CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire) y SGRQ (St. Georges Respiratory Questionnaire). En todos los estudios, la rehabilitación pulmonar mejoró la capacidad para el ejercicio (60 a 215 metros en las pruebas de seis minutos o de escalera), sin informarse eventos adversos.

Tabla 9.2. Terapia respiratoria

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Necesidad de incremento de la ventilación							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada		**112 por 1000**	**26 por 1000** (6 a 97)	**OR 0,21** (0,05 a 0,85)	171 (4 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgos, imprecisión
Duración de la ventilación mecánica							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada			El promedio de duración de la ventilación mecánica en el grupo de la intervención fue **2,05 menos** (1,51 a 2,6 menos)		54 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgos, inconsistencia, imprecisión
Estancia hospitalaria							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada			El promedio de estancia hospitalaria en el grupo de la intervención fue **0,75 menos** (0,11 a 1,38 menos)		171 (3 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgos, inconsistencia, imprecisión
Espirometría (VEF1)							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada			El promedio de espirometría (VEF1) en el grupo de la intervención fue **0,02 más** (0,16 menos a 0,2 más)		106 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgos, inconsistencia, imprecisión
Volumen de esputo							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada			El promedio de volumen de esputo en el grupo de la intervención fue **0,04 más** (3,73 menos a 3,8 más)		138 (2 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgos, inconsistencia, imprecisión
Mortalidad corto plazo							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada		**34 por 1000**	**25 por 1.000** (5 a 117)	**OR 0,72** (0,14 a 3,8)	171 (4 estudios)	⊕⊖⊖⊖ **Muy baja**	Riesgo de sesgos, inconsistencia, imprecisión
Mortalidad a largo plazo							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada		**132 por 1.000**	**111 por 1.000** (38 a 286)	**OR 0,82** (0,26 a 2,63)	107 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgos, imprecisión
Síntomas							
Técnicas de depuración de la vía aérea/No tratamiento, tos o intervención simulada			El promedio de síntomas en el grupo de la intervención fue **1,30 menos** (2,14 a 0,46 menos)		59 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgos

Tabla 9.3. ACCA/BACA

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Obstrucción bronquial: cambio en el VEF1 a los 90 minutos							
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (fenoterol, metaproterenol, salbutamol)			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de la intervención fue **0,00 más** (0,19 menos a 0,19 más)		129 (4 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgos, imprecisión
Eventos adversos							
ACCA (bromuro de ipratropio)/BACA (fenoterol, metaproterenol, salbutamol)		**31 por 100**	**17 por 100** (5 a 42)	**OR 0.44** (0.12 a 1.57)	71 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

Tabla 9.4. ACCA+BACA/BACA

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Obstrucción bronquial: cambio en el VEF1 a las 24 horas							
ACCA (bromuro de ipratropio) + BACA (salbumatol)/BACA (salbutamol)			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de la intervención fue **0,05 menos** (0,14 menos a 0,05 más)		91 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgos, imprecisión

Tabla 9.5. Metilxantinas (teofilina, aminofilina)/Placebo

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el Comparador	**Con la intervención**				
Falla del tratamiento							
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)/Placebo		**109 por 1.000**	**157 por 1.000** (52 a 386)	**OR 1,53** (0,45 a 5,15)	91 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Obstrucción bronquial: cambio en VEF1 a los tres días							
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)/Placebo		---	El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de la intervención fue **101,13 más** (25,61 a 176,65 más)		78 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Síntomas: cambio en escala de síntomas a los tres días							
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)/Placebo		---	El promedio de síntomas en el grupo de la intervención fue **1,35 desviaciones estándar menos** (5,11 menos a 2,4 más)		78 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Eventos adversos							
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)/Placebo		**135 por 1.000**	**418 por 1.000** (209 a 661)	**OR 4,62** (1,7 a 12,56)	117 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

Tabla 9.6 Antibióticos frente a placebo

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Falla del tratamiento							
Antibióticos: amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazol, docixiclina, amoxacilina, penicilina/placebo		**275 por 1.000**	**206 por 1.000** (165 a 259)	**RR 0,75** (0,6 a 0,94)	931 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Inconsistencia
Falla del tratamiento							
Antibióticos: amoxacilina-clavulanato, TMP/SMX, doxiciclina, tetraciclina o cloramfenicol/placebo		**520 por 1.000**	**401 por 1.000** (338 a 473)	**RR 0,77** (0,65 a 0,91)	612 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Todas las causas de mortalidad							
Antibióticos (tetraciclinas o cloramfenicol, penicilina o estreptomicina, doxiciclina)/Placebo		**35 por 1.000**	**36 por 1.000** (13 a 98)	**RR 1,02** (0,37 a 2,79)	531 (4 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, Imprecisión
Efectos adversos (complicaciones)							
Antibióticos (antibióticos: amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazol, docixiclina, amoxacilina, penicilina, tetraciclina o cloramfenicol)/Placebo		**74 por 1.000**	**113 por 1000** (76 a 168)	**Peto OR 1,53** (1,03 a 2,27)	1243 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Hospitalización							
Antibióticos (antibióticos: amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazol,docixiclina,amoxacilina, penicilina, tetraciclina o cloramfenicol)/Placebo			El promedio de hospitalización en el grupo de la intervención fue **3,04 menos** (8,83 menos a 2,76 más)		202 (3 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, Imprecisión
Síntomas							
Antibióticos (antibióticos: amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazol, docixiclina, amoxacilina, penicilina, tetraciclina o cloramfenicol)/Placebo			El promedio de síntomas en el grupo de la intervención fue **0,4 menos** (0,96 menos a 0,15 más)		300 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, Imprecisión
Calidad de vida							

Antibióticos (antibióticos: amoxacilina-clavulanato, trimetropim/sulfametoxazol, docixiclina, amoxacilina, penicilina, tetraciclina o cloramfenicol)/Placebo		El promedio de calidad de vida en el grupo de la intervención fue **0 desviaciones estándar más** (1,79 menos a 1,79 más)		35 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

Tabla 9.7. Días de tratamiento antibiótico

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Éxito del tratamiento							
5 días o menos de tratamiento antibiótico/Más de 5 días de tratamiento antibiótico		**877 por 1.000**	**868 por 1.000** (842 a 894)	**RR 0,99** (0,96 a 1,02)	2.242 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Eventos adversos							
5 días o menos de tratamiento antibiótico/Más de 5 días de tratamiento antibiótico		**249 por 1.000**	**209 por 1.000** (179 a 241)	**RR 0,84** (0,72 a 0,97)	2.238 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Mortalidad							
5 días o menos de tratamiento antibiótico/Más de 5 días de tratamiento antibiótico		**3 por 1.000**	**2 por 1.000** (0 a 10)	**RR 0,73** (0,16 a 3,27)	2.034 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

Tabla 9.8. Corticoides sistémicos frente a placebo

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	**Con la intervención**				
Falla de tratamiento							
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo		**267 por 1.000**	**141 por 1.000** (104 a 187)	**OR 0,45** (0,32 a 0,63)	847 (8 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

Mortalidad						
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo	**50 por 1.000**	**43 por 1.000** (23 a 80)	**OR 0,87** (0,45 a 1,66)	817 (8 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Obstrucción bronquial						
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo		El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de la intervención fue **0,08 más** (0,01 a 0,16 Más)		669 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Síntomas						
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo		El promedio de síntomas en el grupo de la intervención fue **0,21 desviaciones estándar más** (0 a 0,54 más)		215 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	
Calidad de vida						
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo		El promedio de calidad de vida en el grupo de la intervención fue **0,38 más** (0,68 menos a 1,44 más)		147 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Capacidad de ejercicio						
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo		El promedio de capacidad de ejercicio en el grupo de la intervención fue **42,22 menos** (148,19 menos a 63,75 más)		28 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Eventos adversos						
Corticoides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona)/Placebo	**285 por 1.000**	**481 por 1.000** (389 a 575)	**OR 2,33** (1,6 a 3,4)	736 (8 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	

Tabla 9.9. Días de corticoides sistémicos

Desenlaces	Intervención y comparador	Riesgos comparativos* (IC 95%)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	Con la intervención				
Falla del tratamiento							
Corticoides sistémicos por 7 días o menos/más de 7 días		**82 por 1.000**	**68 por 1.000** (21 a 200)	**OR 0,82** (0,24 a 2,79)	146 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Obstrucción bronquial: cambio en el VEF1 al final del tratamiento							
			El promedio de obstrucción bronquial en el grupo de la intervención fue **0,01 menos** (0,1 menos a 0,08 más)		164 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Riesgo de sesgos
Eventos adversos							
Corticoides sistémicos por 7 días o menos/Más de 7 días		**53 por 1000**	**31 por 1000** (8 a 118)	**OR 0,58** (0,14 a 2,4)	192 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión
Síntomas: disnea con esfuerzos a los diez días							
Corticoides sistémicos por 7 días o menos/Más de 7 días			El promedio de síntomas en el grupo de la intervención fue **0,45 desviaciones estándar más** (0,12 menos a 1,02 más)		52 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ **Moderada**	Imprecisión

9.6. Formulación de las recomendaciones

9.6.1 Relación entre evidencia y recomendaciones. Discusión

Para la elaboración de estas recomendaciones se tuvo en cuenta información proveniente de revisiones sistemáticas elaboradas con ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales se evaluaron las diferentes terapias farmacológicas y no farmacológicas. Respecto a oxígeno —ya que no se encontró evidencia en la literatura— se tuvo en cuenta lo informado en la guía GesEPOC para la elaboración del consenso de expertos. En los siguientes puntos se describirán los aspectos más relevantes que influyeron en el desarrollo de la recomendación.

Terapia respiratoria

Respecto a la fisioterapia respiratoria en la exacerbación de la EPOC se encontró evidencia para las técnicas de limpieza de la vía área oscilatorias y no oscilatorias, las cuales incluyen aquellas en las que se aplican fuerzas externas para limpiar las secreciones pulmonares, como las técnicas convencionales (drenaje postural, percusión, vibración), ejercicios de respiración (técnica de respiración de ciclos activos, drenaje autogénico), dispositivos de presión espiratoria positiva de mano y dispositivos mecánicos que se aplican externamente a la pared torácica (alta frecuencia de oscilación de la pared torácica).

La evidencia disponible mostró una reducción de la falla al tratamiento específicamente de los días de ventilación mecánica y de los días de hospitalización; la calidad de la evidencia es de muy baja calidad por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión. La evidencia encontrada no mostró reducción en la obstrucción bronquial, síntomas (disnea, esputo) ni mortalidad a corto o largo plazo.

Broncodilatadores de corta acción

- **β-agonista de corta acción frente a anticolinérgico de corta acción**

Sobre la terapia con broncodilatadores de corta acción, la evidencia disponible no mostró un cambio significativo en la obstrucción bronquial medida por VEF1 al comparar ACCA con BACA; tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos no fatales asociados con el tratamiento. La evidencia fue de moderada calidad por imprecisión. Para los desenlaces de no respuesta al tratamiento, síntomas, hospitalización, supervivencia y calidad de vida no se encontró evidencia disponible.

- **β-agonista de corta acción más anticolinérgico de corta acción frente a β-agonista de corta acción**

La evidencia para la terapia combinada de broncodilatadores de corta acción no mostró ser superior a la monoterapia con β-agonistas de corta acción respecto al cambio de la obstrucción bronquial medido por VEF1. La evidencia para este desenlace es de baja calidad por riesgo de sesgos e imprecisión. Para los desenlaces de no respuesta al tratamiento, síntomas, hospitalización, supervivencia, calidad de vida y efectos adversos no se encontró evidencia en la literatura.

Antibióticos

- **Antibióticos frente a placebo**

La evidencia para la terapia antibiótica comparada con placebo redujo el riesgo de falla al tratamiento. Este fue definido de varias formas como la no resolución o deterioro de los síntomas después del inicio de la medicación de cualquier tiempo de duración, muerte cuando se declara explícitamente es debido a la exacerbación, requerimiento de curso adicional de antibióticos u otros medicamentos; tanto en pacientes de manejo ambulatorio como hospitalizados.

En los pacientes que reciben manejo antibiótico se encontró un aumento de la tasa de eventos adversos relacionados con la terapia comparado con placebo, con un número necesario para hacer daño (NNTH) de 32 (IC95%: 16-10490). La evidencia encontrada no mostró reducción en los síntomas, días de estancia hospitalaria, mortalidad o calidad de vida.

- **Antibióticos: esquemas de corta duración frente a esquemas de larga duración**

La evidencia no mostró diferencias significativas al comparar esquemas de cinco o menos días de tratamiento antibiótico con tratamiento por más de cinco días respecto al éxito del tratamiento, siendo equivalentes; así mismo, se mostró una reducción significativa de eventos adversos al comparar cinco o menos días de tratamiento antibiótico con tratamiento por más de cinco días. La evidencia para estos desenlaces es de alta calidad.

La evidencia encontrada no mostró diferencias significativas en mortalidad al comparar los esquemas de cinco días o menos de tratamiento antibiótico con tratamiento por más de cinco días. La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión. Para los desenlaces de síntomas, hospitalización y calidad de vida no se encontró evidencia.

Corticoides

- **Corticoides frente a placebo**

La evidencia mostró una reducción significativa en la falla del tratamiento asociada al tratamiento con corticoides comparado con placebo; igualmente, se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en la escala de disnea asociada al tratamiento con corticoides. La evidencia para estos desenlaces es de alta calidad.

La evidencia encontrada no mostró diferencias significativas en la mortalidad, obstrucción bronquial medida por VEF1, calidad de vida y capacidad de ejercicio. Se encontró un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de eventos adversos, especialmente hiperglucemia, asociada con el tratamiento con corticoides sistémicos comparado con placebo. La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

- **Oral frente a endovenosa**

La evidencia mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la falla del tratamiento a 90 días entre el manejo con corticoide oral frente a endovenoso.

- **Corticoides: esquemas de corta duración frente a esquemas de larga duración**

La evidencia encontrada no mostró diferencias significativas en la falla del tratamiento al comparar el tratamiento con corticoides sistémicos por siete días o menos con tratamiento por más de siete días. La evidencia para este desenlace es de moderada calidad por imprecisión.

La evidencia encontrada no mostró diferencias significativas en la obstrucción bronquial medida con VEF1, la frecuencia de eventos adversos y los síntomas entre los esquemas de corta frente a larga duración. La evidencia para estos desenlaces es de moderada calidad. Para los desenlaces hospitalización, mortalidad y calidad de vida no se encontró evidencia disponible.

En la actualización se seleccionó el ensayo clínico aleatorizado realizado por Leuppi *et al* (18), el cual mostró no inferioridad respecto a la frecuencia de reexacerbación con el tratamiento con glucocorticoides sistémicos por 5 días comparado con 14; tampoco se encontraron diferencias en la tasa de eventos adversos.

Metilxantinas

La evidencia encontrada no mostró diferencias significativas en la frecuencia de consultas a urgencias en menos de una semana, control de síntomas ni mejoría clínicamente significativa de la obstrucción bronquial asociadas al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo. La evidencia para estos desenlaces es de alta-moderada calidad.

Se encontró un aumento significativo de la frecuencia de eventos adversos (náuseas) asociada al tratamiento con metilxantinas comparado con placebo. La evidencia para este desenlace es de alta calidad.

9.7 Consideración de beneficios y riesgos

La elaboración de las recomendaciones tuvo en cuenta el balance entre los beneficios y riesgos para las diferentes intervenciones farmacológicas; se analizaron como desenlace de interés las complicaciones o eventos adversos derivados de las terapias, favoreciendo aquellas en las cuales el beneficio sobrepasa el riesgo para el paciente.

9.8 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Tras presentar a los pacientes las diferentes terapias farmacológicas disponibles para la exacerbación de la EPOC estuvieron de acuerdo con las recomendaciones generadas, y sus comentarios respecto a riesgos y beneficios fueron tenidos en cuenta para el desarrollo de las recomendaciones. Los mecanismos de participación fueron Consulta, Participación y Comunicación (ver anexo 11).

9.9 Recomendaciones

Oxígeno

R45. En un paciente con exacerbación de la EPOC se sugiere iniciar oxígeno con FIO2 entre 24-28% o cánula a 2 litros para mejorar la oxigenación, dado que los pacientes con la EPOC tienen riesgo de empeorar la hipercapnia con la administración de oxígeno.

Recomendación débil a favor de la intervención. Consenso de expertos.

↑⊕⊖⊖⊖

R46. Se sugiere en pacientes con hipercapnia o enfermedad grave deben tomarse gases arteriales, o si no se dispone de ello, controlar con saturación de oxígeno alrededor del 88% y control clínico de la hipercapnia (estado de conciencia)

Recomendación débil a favor de la intervención. Consenso de expertos.

↑⊕⊖⊖⊖

Fisioterapia respiratoria

R47. Se sugiere la fisioterapia respiratoria (técnicas de limpieza de la vía aérea) en todos los pacientes con EPOC exacerbado para disminuir la falla en el tratamiento y los días de hospitalización.

Recomendación débil a favor de la intervención.

↑⊕⊖⊖⊖

Broncodilatadores de corta acción

R48. Se recomienda el uso de broncodilatadores de corta acción (salbutamol o bromuro de ipratropio) en todos los pacientes con exacerbaciones de la EPOC. La evidencia disponible no apoya el uso preferencial de alguno de los broncodilatadores de corta acción.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊖⊖

Antibióticos

R49. Se recomienda el uso de antibióticos (ver anexo 7) en todos los pacientes con exacerbación de la EPOC moderada y grave con esputo purulento para disminuir la falla al tratamiento. Se recomiendan esquemas de 5-7 días de tratamiento antibiótico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

Corticoides

R50. Se recomienda el uso de corticoides sistémicos (ver anexo 7) en los pacientes con exacerbaciones moderadas y graves; con esquemas de cinco a siete días de tratamiento. Se considera que el manejo oral es equivalente al endovenoso. El esquema de dosis propuesto para prednisona es de 30-40mg día.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

R51. Se recomienda el monitoreo estricto de la glucemia en todos los pacientes que reciban corticoides sistémicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

↑↑⊕⊕⊕⊖

Xantinas

R52. Dado el aumento claro de los eventos adversos y la falta de beneficio en el control de síntomas y en disminuir la falla del tratamiento no se recomienda el uso de las metilxantinas en el paciente con exacerbación de la EPOC.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

↓↓ ⊕⊕⊕⊕

9.10. Requisitos estructurales

- Gases arteriales.
- Oximetría.
- Dispositivos manuales de presión positiva espiratoria.

9.11 Recomendaciones de investigación

- Se requiere mejor evidencia que sustente los flujos y dispositivos de entrega de oxígeno durante la exacerbación de la EPOC.
- Se requiere mejor evidencia respecto a las diferentes técnicas de terapia respiratoria diferentes a las técnicas de limpieza de la vía aérea.

Referencias

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
2. Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, et al. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;CD008328.
3. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD003900.
4. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD010257.
5. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008;62:442-50.
6. Puhan MA, Vollenweider D, Steurer J, et al. Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review. BMC Med. 2008;6:28.
7. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. Thorax. 2008;63:415-22.
8. Stolz D, Tamm M. Discriminate use of antibiotics for exacerbation of COPD. Curr Opin Pulm Med. 2009;15:126-32.
9. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2008;133:756-66.
10. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, et al. Comparative effectiveness of macrolides and quinolones for patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). J Hosp Med Off Publ Soc Hosp Med. 2010;5:261-7.
11. Roede BM, Bresser P, El Moussaoui R, et al. Three vs. 10 days of amoxycillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2007;13:284-90.
12. Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:716-23.
13. Walters JA, Wang W, Morley C, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD006897.
14. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD001288.
15. Schweiger TA, Zdanowicz M. Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Health Syst Pharm. 2010;67:1061-9.

16. Akazawa M, Stearns SC, Biddle AK. Assessing treatment effects of inhaled corticosteroids on medical expenses and exacerbations among COPD patients: longitudinal analysis of managed care claims. Health Serv Res. 2008;43:2164-82.
17. De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest. 2007;132:1741-7.
18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA J Am Med Assoc. 2013;309:2223-31.
19. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD002168.
20. Duffy N, Walker P, Diamantea F, et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Thorax. 2005;60:713-7.
21. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1988;1:536-9.
22. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. Am J Med. 1987;82:59-64.
23. Brusse-Keizer M, van der Valk P, Hendrix M, et al. Antibiotics in Patients with a Mild to Moderate Home-Treated COPD Exacerbation: The ABC-Trial. American Thoracic Society [internet]. 2009 [citado 2013 dic. 11]. Disponible en: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccmconference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A1493
24. Allegra LGC. The role of antibiotics in the treatment of chronic bronchitis exacerbation: follow-up of a multicenter study. Ital J Chest Dis. 1991;45:138-48.
25. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.
26. Berry D, Fry J, Hindley C, et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. Lancet. 1960;1:137-9.
27. Elmes P, Fletcher C, Dutton A. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. Br Med J. 1957;2:1272-5.
28. Fear E, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis. Br J Dis Chest. 1962;56:153-62.
29. Jørgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. Scand J Prim Health Care. 1992;10:7-11.

30. Sachs AP, Koëter GH, Groenier KH, et al. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Thorax. 1995;50:758-63.
31. Alonso Martínez JL, Rubio Obanos MT, Sampériz Legarre AL, et al. [Antibiotic treatment for acute episodes of chronic obstructive pulmonary disease]. An Med Interna Madr Spain. 1992;9:377-80.
32. Daniels JMA, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. Chest. 2010;138:1108-15.
33. Manresa F, Blavia R, Martin R, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. Lancet. 1987;2:394-5.
34. Petersen ES, Esmann V, Honcke P, et al. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. Acta Med Scand. 1967;182:293-305.
35. Pines A, Raafat H, Plucinski K, et al. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. Br Med J. 1968;2:735-8.
36. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, et al. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. Br J Dis Chest. 1972;66:107-15.
37. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD005305.

Sección II

Evaluación económica

¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva para practicar tamización y búsqueda de casos en sujetos en riesgo de desarrollo de la EPOC?

Resumen

Objetivo: Determinar la relación costo-efectividad de las diferentes estrategias disponibles para efectuar tamizaje y búsqueda de casos sospechosos de la EPOC en adultos, en la que se logre un mayor número de casos correctamente diagnosticados con la menor inversión.

Metodología: Se realizó un análisis de costo-efectividad, cuyos costos se basaron en las tarifas de prestación de servicios ISS 2001 más 30%, y la efectividad se calculó con base en la evidencia de mayor calidad informada en la literatura internacional y consenso de expertos locales.

Desenlace: Casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y negativos) y casos no diagnosticados correctamente (falsos positivos o negativos).

Población: Adultos mayores de 40 años de la población general, para el modelo de tamización y adultos mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo y la presencia o no de síntomas para el modelo de búsqueda de caso.

Horizonte temporal y tasa de descuento: Para el desenlace de casos correctamente diagnosticados el horizonte temporal fue de 1 mes, para las consecuencias de los tratamientos inadecuados o no recibidos así como las exacerbaciones el horizonte fue de 1 año.

Fuentes de información: las efectividades se extrajo de los estudios disponibles en la literatura.

Características del modelo: Para el tamizaje se presentan dos tipos de modelamiento, el primero corresponde a un análisis de costo/beneficio entre la relación del costo de la intervención de espirometría en la población general y los costos evitados por los eventos de exacerbaciones que ocurrirían en la población, basado en los estudios de intervención en los que se incluya el grupo placebo.

Resultados: Al efectuar el análisis de costo-efectividad de los casos correctamente diagnosticados con inclusión de los costos de las consecuencias de estos (exacerbaciones y tratamiento innecesarios), se obtiene que es más costo-efectivo practicar un cuestionario estructurado.

Conclusiones: Es más costo-efectivo tamizar a población con factores de riesgo que a la población general y que la inversión en tamizado a la población general es mayor que el beneficio que se obtiene por las exacerbaciones evitadas.

1. Pregunta económica

La revisión de las preguntas fue desarrollada en formato PECOT-R (pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos). La pregunta definida para evaluación económica surge de la consideración de ser de alta prioridad y de respuesta clínica de alta validez y consistencia en las guías de práctica clínica, revisadas por el grupo clínico desarrollador de la guía (GDG) de la EPOC para adultos.

En la fase de definición de la evaluación económica según la guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica basadas en la mejor evidencia, el GDG priorizó cada pregunta clínica y definió el grado de importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. Se usaron como criterios en el proceso de definición y priorización, al igual que en la socialización con expertos temáticos, algunos de los siguientes: existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo-efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica, el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud, entre otros.

Esta priorización inicial se efectuó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez se finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económicas para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. Los resultados de la primera priorización por parte del GDG se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Priorización de preguntas para evaluaciones económicas

Preguntas	Calificación matriz de priorización			Observaciones
	A	M	B	
¿Cuál es la relación costo-efectividad de la cesación de fumar en el paciente con la EPOC?	X			Se consideró de alta importancia para el país, pero ya existe una evaluación económica realizada en la *Guía colombiana de cesación de tabaco*, razón por la cual no se adelanta esta evaluación.
¿Cuál es la relación de costo-efectividad de la rehabilitación pulmonar en el paciente con la EPOC?	X			Se consideró de alta importancia para el país, pero de acuerdo con las recomendaciones y discusión con el Ministerio de Salud y Protección Social, el tema estaba fuera del alcance de la guía, razón que llevó a que no se adelantara dicha evaluación económica y quedara consignado en la guía en las recomendaciones basadas en la evidencia.

Del total de las nueve preguntas clínicas, el GDG consideró que tres de ellas no aplicaban para evaluación económica y se clasificaron como preguntas de baja prioridad; cuatro más se consideraron de prioridad media y dos como de alta prioridad para evaluación.

Una vez obtenidas las recomendaciones preliminares, el GDG evaluó las dos preguntas sensibles a evaluación económica, de las cuales la primera corresponde a la pregunta de tratamiento, en la cual se observa que existe una gran cantidad de evidencia disponible en la literatura respecto a este tema, tanto desde el punto de vista clínico como económico; al mismo tiempo, como quedaron planteadas las recomendaciones, no se consideró realizarla, pues las alternativas disponibles son complementarias o con preferencia de alguna de ellas.

La segunda pregunta de tamización y búsqueda de sujetos sospechosos de tener la EPOC en adultos tiene un impacto muy importante en salud pública, que, según se ha considerado, es una de las prioridades en esta guía (tabla 2).

Tabla 2. Matriz de decisión de realización de evaluación económica

Pregunta	¿Requiere EE?	Comentarios y explicación
¿Cuál es la población a riesgo para el desarrollo de la EPOC?	1	Impacto en la salud pública y existe evidencia, pero es más importante la estrategia de búsqueda de caso; no es aplicable la evaluación económica en esta pregunta.
¿Cuál es el mejor método para tamización de sujetos con factores de riesgo?	3	Muy importante para el país, en especial para los primeros niveles de atención en salud.
¿Cuáles son los parámetros necesarios para el diagnóstico de la EPOC y diagnóstico diferencial?	2	Se considera que la espirometría es un elemento indispensable para el diagnóstico y esto hace parte de la tamización, lo que le da más fuerza a esta última intervención.
Dentro de las diferentes herramientas de medición de la gravedad de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles serían las de mejor desempeño?	2	Existe una gran cantidad de evidencia disponible en la literatura respecto a este tema, pero de baja calidad y no conclusiva, lo cual hace que no tenga finalidad efectuar la evaluación económica.
Dentro de los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, ¿cuál o cuáles son los que tendrían impacto clínico?	1	Impacto en el gasto de salud, pero existe limitación de la evidencia, lo cual hace que no sea aplicable la evaluación económica en esta pregunta.
¿Cuál es la estrategia no farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?	2	Existe una gran cantidad de evidencia disponible en la literatura respecto a este tema, pero de baja calidad y no conclusiva, lo cual hace que no tenga finalidad realizar la evaluación económica.
¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?	3	Existe una gran cantidad de evidencia disponible en la literatura respecto a este tema, tanto desde el punto de vista clínico como económico. Al mismo tiempo, como quedaron planteadas las recomendaciones, no tendría finalidad realizarlo, pues las alternativas disponibles son complementarias o con preferencia de alguna de ellas.
¿Cuáles son los parámetros más adecuados para clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC?	1	Impacto en el gasto de salud, pero existe limitación de la evidencia, lo cual hace que no sea aplicable la evaluación económica en esta pregunta.
¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC?	2	Existe una gran cantidad de evidencia disponible en la literatura respecto a este tema, pero de baja calidad y no conclusiva. Lo cual hace que no tenga sentido efectuar la evaluación económica.

1. No: ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa.

2. No es posible: no hay información o esta es de baja calidad.

3. Sí es posible.

Luego de los análisis descritos se consideró por el GDG que la mejor pregunta económica está relacionada con el tamizar en la población general y en grupos de riesgo, como se describe a continuación. Esta pregunta es, sin lugar a dudas, una de las estrategias más importantes para el sistema de salud colombiano y de esta manera poder dejar claro cuál de las estrategias es la más costo-efectiva para detectar los sujetos con la EPOC.

Estructura de la pregunta económica en formato PECOT-R

Pregunta	Pacientes	Exposición	Comparación	Resultados	Tiempo
¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva para practicar tamización y búsqueda de casos en sujetos en riesgo de desarrollo de la EPOC?	Población adulta mayor de 40 años	Población general y espirometría. Población que acude a un servicio médico: 1. Medir factores de riesgo (FR) 2. FR y cuestionario 3. FR y Piko-6 4. FR y síntomas	Comparar entre ellos	Casos correctamente diagnosticados	1 mes

2. Objetivos

Se desarrolló una evaluación económica de *novo* para determinar la relación de costo-efectividad de las diferentes estrategias disponibles para efectuar tamizaje y búsqueda de casos sospechosos de la EPOC en adultos, en la que se logre un mayor número de casos correctamente diagnosticados con la menor inversión.

Basado en las recomendaciones del GDG y en la reunión de la socialización abierta en la que se realizó énfasis principalmente en la pregunta de tamizaje y la búsqueda activa de casos, por su impacto en la salud pública y el significado de evitar los desenlaces desfavorables que se presentan sin un tratamiento adecuado inicial, se dejó como objetivo general: Desde el punto de vista del tercer pagador, ¿cuál es la estrategia más costo-efectiva para realizar tamización y búsqueda de casos en sujetos en riesgo de desarrollo de la EPOC?

3. Revisión de la evidencia económica

Una vez definida y socializada la pregunta susceptible de evaluación económica, se creó una estrategia de búsqueda sensible con términos MeSH, que fue replicada en las principales bases de datos, como

PubMed, Ovid, NHS-EED, CEA de la Universidad de Tufts, CADTH y DARE, entre otros. Posterior al desarrollo de la búsqueda, se hizo una lectura crítica de los estudios seleccionados con información relacionada con la pregunta de interés por responder, y se desarrolló una breve reseña de los estudios de evaluaciones económicas identificados, que se presenta en la tabla 3.

3.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Se efectuó una búsqueda de la literatura en el portal de PubMed, en el que se crearon términos MeSH para la búsqueda en la base de datos de MEDLINE sin límites; se replicó la búsqueda a través del metabuscador OVID y se consultaron las bases EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews a julio de 2013. De igual forma, se exploró en DARE, NHS-EED, HTA, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y CEA de la Universidad de Tufts.

3.2. Estrategia de búsqueda

Se aplicaron estrategias de búsqueda empleando términos MeSH que fueron replicados en los portales mencionados anteriormente y combinados a partir de términos clínicos.

- MEDLINE-OVID:
  1. Lung Diseases, Obstructive/
  2. exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/
  3. emphysema$.mp.
  4. (chronic$ adj3 bronchiti$).mp.
  5. (obstruct$ adj3 (pulmonary or lung$ or airway$ or airflow$ or bronch$ or respirat$)).mp.
  6. COPD.mp.
  7. Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/di, pc [Diagnosis, Prevention & Control]
  8. Mass Screening/
  9. Early Diagnosis/
  10. Spirometry/
  11. Peak Expiratory Flow Rate/
  12. case finding.mp.
  13. screening questions.mp.
  14. or/1-7
  15. 8 or 9 or 12
  16. 10 or 11 or 13
  17. 15 and 16
  18. 14 and 17

19. Economics/
20. “costs and cost analysis”/
21. Cost allocation/
22. Cost-benefit analysis/
23. Cost control/
24. Cost savings/
25. Cost of illness/
26. Cost sharing/
27. “deductibles and coinsurance”/
28. Medical savings accounts/
29. Health care costs/
30. Direct service costs/
31. Drug costs/
32. Employer health costs/
33. Hospital costs/
34. Health expenditures/
35. Capital expenditures/
36. Value of life/
37. Exp economics, hospital/
38. Exp economics, medical/
39. Economics, nursing/
40. Economics, pharmaceutical/
41. Exp “fees and charges”/
42. Exp budgets/
43. (low adj cost).mp.
44. (high adj cost).mp.
45. (health?care adj cost$).mp.
46. (fiscal or funding or financial or finance).tw.
47. (cost adj estimate$).mp.
48. (cost adj variable).mp.
49. (unit adj cost$).mp.
50. (economic$ or pharmacoeconomic$ or price$ or pricing).tw.
51. Or/19-50
52. 18 AND 51

- EMBASE:

1. ‘chronic obstructive lung disease’/exp

2. emphysema*:ab,ti
3. (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti
4. (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti
5. copd:ab,ti
6. chronic obstructive lung disease'/exp/dm_pc,dm_d
7. 'mass screening'/de
8. 'early diagnosis'/de
9. 'spirometry'/de
10. 'peak expiratory flow'/de
11. 'case finding'/de
12. (screening NEAR/1 question*):ab,ti
13. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
14. #7 OR #8 OR #11
15. #9 OR #10 OR #12
16. #13 AND #14 AND #15
17. 'socioeconomics'/exp
18. 'cost benefit analysis'/exp
19. 'cost effectiveness analysis'/exp
20. 'cost of illness'/exp
21. 'cost control'/exp
22. 'economic aspect'/exp
23. 'financial management'/exp
24. 'health care cost'/exp
25. 'health care financing'/exp
26. 'health economics'/exp
27. 'hospital cost'/exp
28. fiscal OR financial OR 'finance'/exp OR finance OR 'funding'/exp OR funding
29. 'cost minimization analysis'/exp
30. (cost NEAR/1 estimate*):ab,ti
31. (cost NEAR/1 variable*):ab,ti
32. (unit NEAR/1 cost*):ab,ti
33. #17 OR #18 OR # 19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #36 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
34. #16 AND #33, no se limitó inicialmente ningún año.

Se obtuvo un total de 100 referencias entre MEDLINE, OVID y EMBASE con las búsquedas descritas. De estos, se revisaron los títulos y los resúmenes, de los cuales fueron seleccionados 74 para una revisión

más detallada del estudio completo; 28 referencias estuvieron relacionadas con la pregunta y se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de la evidencia encontrada de evaluaciones económicas de tamizaje y búsqueda de casos de la EPOC en adultos

Número	Título	Comentarios	Año	Clínicos	Económicos
1	*Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study* (1)	Usando los datos del estudio de carga de enfermedad de la EPOC, se compararon las diferentes estrategias para la detección de casos. La muestra basada en la población incluyó adultos ≥ 40 años (*n* = 9.390) de 14 países, los cuales respondieron a un cuestionario y se les aplicó espirometría. Se comparó la eficacia de la investigación de la puesta en escena por medio de diferentes algoritmos que utilizan los datos del cuestionario y/o datos del pico de flujo espiratorio (PEF) para identificar a las personas en situación de riesgo para la EPOC y, por tanto, la necesidad de espirometría de confirmación. Algoritmos independientes fueron ajustados para la EPOC moderada/grave y para la EPOC grave. Se estimó el costo de cada algoritmo en 1.000 personas. Para EPOC moderada/grave, el uso de los datos del cuestionario tuvo una sensibilidad del 97%, pero se requirió una espirometría de confirmación en el 80% de los participantes. El uso de PEF requirió espirometría confirmatoria en solo 19 a 22% de los sujetos, con 83-84% de sensibilidad. Para EPOC grave, el uso de PEF logró 91-93% de sensibilidad, lo que requirió una espirometría confirmatoria < 9% de los participantes. El análisis de costos sugiere que un algoritmo de selección por etapas utilizando solo PEF inicialmente, seguido de la espirometría de confirmación cuando sea necesario, fue la estrategia de detección de casos más rentable. Los resultados apoyan el uso del PEF como una herramienta simple y rentable para la selección inicial de adultos mayores de 40 años en los que se sospecha la EPOC. Estos resultados deben ser validados en entornos del mundo real, como el contexto de la atención primaria.	2013	**Sí**	**Sí**

2	*Comparison of a network of primary care physicians and an open spirometry programme for COPD diagnosis* (2)	Se comparó un programa de espirometría abierta y un programa de detección de casos en el que se realizaba espirometría a los sujetos de alto riesgo seleccionados por los médicos de atención primaria. Se creó una red de médicos de atención primaria a los cuales se les ofreció capacitación sobre la EPOC y la espirometría. La espirometría se aplicó en todos los participantes elegibles. Se evaluaron pacientes con espirometría aceptable (n = 201 en la detección de casos y n = 905 en el programa de la espirometría abierto). La proporción de recién diagnosticado de EPOC fue de 27,9% en el programa de detección de casos en comparación con el 8,4% en el programa de la espirometría abierta (p < 0,0001). El número necesario por tamizar (NNT) para un nuevo diagnóstico de EPOC fue de 3,6 en el programa de detección de casos en comparación con 11,9 en el programa de la espirometría abierta. La mayoría de los pacientes recién diagnosticados se clasificaron en las etapas GOLD I y II. El costo promedio de un nuevo diagnóstico de la EPOC fue de 173 en el programa de la espirometría abierto y 102 en el programa de detección de casos. Un programa de detección de casos que involucrara a los médicos de atención primaria fue más rentable para la identificación de nuevos casos de la EPOC en comparación con un programa de espirometría abierto.	2011	Sí	No
3	*Evaluation of current knowledge, awareness and practice of spirometry among hospital -based Nigerian doctors* (3)	El conocimiento y la práctica de la espirometría fueron pobres entre los médicos nigerianos en los hospitales, debido a la falta de disponibilidad de espirómetros en la mayoría de los hospitales. Estos resultados tienen implicaciones para una mayor evaluación, planificación y gestión de la atención al paciente en las enfermedades respiratorias. Los espirómetros deberían estar disponibles en todos los hospitales, y el conocimiento de la espirometría debe mejorarse entre los médicos.	2009	Sí	No

4	[*Walk-in spirometry pilot project for discovering of early chronic obstructive pulmonary disease*] (4)	En un proyecto piloto con la asociación danesa de pulmón para descubrir las primeras etapas de la EPOC mediante espirometría, un total de 344 personas de Aarhus y sus alrededores participaron en un proyecto anónimo de espirometría gratuito en un centro de salud. De estas, se pidió a 291 personas que diligenciaran un cuestionario. Un total de 135 fumadores y/o personas con función pulmonar reducida llegó a un segundo examen con otra medición de espirometría y un cuestionario de avanzada. El 61% de los participantes fueron mujeres de 60 años o mayores. El 43% tenía una función pulmonar normal en el primer examen. Solo uno de cada cuatro personas con la EPOC era consciente del hecho de que tenía una enfermedad pulmonar. El 33% habría visitado a su médico de cabecera para evaluar patología pulmonar. El 11-16% dejó de fumar entre los dos exámenes.	2009	Sí	No
5	*Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease* (5)	A pesar de un esfuerzo sustancial, la implementación de la espirometría de calidad es deficiente debido a varios obstáculos y limitaciones, que se describen en esta revisión. Pero se reconoce que la espirometría es la prueba esencial para el diagnóstico y el seguimiento de la EPOC.	2009	Si	No
6	*Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement* (6)	El Preventive Services Task Force (USPSTF) de EE. UU. señala una recomendación sobre la detección de la EPOC mediante espirometría. Sopesó los beneficios (prevención ≥ 1 exacerbaciones y mejoría en las medidas del estado de salud relacionadas con la respiración) y daños (tiempo y esfuerzo requerido por los pacientes y el sistema sanitario, las pruebas de detección de falsos positivos, y efectos adversos de la terapia innecesaria posterior) del cribado de la EPOC identificado en la revisión de acompañamiento de las pruebas. El USPSTF no consideró los costos financieros de las pruebas de espirometría o tratamiento de la EPOC. *Recomendación*: No practicar tamización en adultos con espirometría (*grado de recomendación D*).	2008	Sí	No

7	*Office-based spirometry for early detection of obstructive lung disease* [*Review*] (7)	La espirometría en el consultorio puede conducir a intervenciones terapéutica antes de que surjan los síntomas fisiológicos. Los autores del estudio hicieron una amplia revisión de la literatura científica nacional e internacional. Consideraron que la detección temprana de la EPOC con la espirometría, además de dejar de fumar y de intervenciones de manejo, puede cambiar el curso de la enfermedad. Concluyeron que es imprescindible que los profesionales de enfermería utilicen este procedimiento sencillo y de bajo costo para identificar la EPOC en sus primeras etapas, por lo que el tratamiento puede reducir la carga individual y de la enfermedad en la comunidad, reducir la morbilidad y la mortalidad, y ayudar a reducir los costos sanitarios.	2006	Sí	No
8	*Should general practitioners screen smokers for COPD?* (8)	El argumento a favor de la revisión es que las personas estarán motivadas a dejar de fumar si saben sus resultados de la función pulmonar. Sin embargo, no hay documentación de que este sea el caso. En PubMed, utilizando los términos de búsqueda "cribado masivo", "EPOC" y "espirometría", no existió evidencia de que el tamizaje ayude a dejar de fumar. Se necesita un gran estudio aleatorizado, en el que se estudie el efecto independiente de la espirometría como parte de un programa para dejar de fumar. Hasta que un estudio de este tipo haya mostrado resultados convincentes, y haya sido seguido por un análisis de costo-beneficio a favor de la detección, la detección de la EPOC preclínica en la práctica general no debe ser recomendada. Sin embargo, es importante diagnosticar a las personas que pueden beneficiarse de un tratamiento para aliviar los síntomas, y, por lo tanto, a los pacientes con síntomas relacionados con el tabaquismo se les debe ofrecer la espirometría. Por último, el médico general debe esforzarse por ofrecer asesoramiento para dejar de fumar a todos los fumadores, independientemente de su función pulmonar.	2004	Sí	No
9	*The most cost-effective screening method for chronic obstructive*	Véase descripción más adelante	2003	**Sí**	**Sí**

	pulmonary disease among the Bangkok elderly (9)				
10	*The cost-effectiveness of mini peak expiratory flow as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (10)	Véase descripción más adelante	2003	**Sí**	**Sí**
11	*The cost-effectiveness of chest radiography as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (11)	Véase descripción más adelante	2003	**Sí**	**Sí**
12	*The cost-effectiveness of a questionnaire as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (12)	Véase descripción más adelante	2003	**Sí**	**Sí**
13	*Is screening for chronic obstructive pulmonary disease justified?* (13)	Se examinó si la espirometría de tamizaje reúne los requisitos estándar para la detección eficaz. Los autores realizaron búsquedas estructuradas en MEDLINE, seguido de una búsqueda selectiva del índice de citas, para localizar ensayos aleatorios de intervenciones para los pacientes asintomáticos con la EPOC. En cuanto a dejar de fumar, se incluyeron todos los ensayos controlados de programas para dejar de fumar que utilizan la espirometría. También, se incluyeron todos los estudios que evaluaron la capacidad de la espirometría para predecir la tasa de cesación de tabaco mediante la comparación de la función pulmonar basal en los fumadores que dejan de fumar, posteriormente, frente a los que no lo hicieron. Con la excepción de dejar de fumar, todas las intervenciones	1997	Sí	No

		para la EPOC solo han demostrado ser eficaces en pacientes sintomáticos. Dos estudios encontraron que los programas para dejar de fumar multifacéticos que incluyeron espirometría fueron eficaces. No hubo efecto en un tercer estudio que aísle el papel de la espirometría. Los fumadores con resultados anormales de la espirometría son menos propensos que otros fumadores a dejar de fumar durante el año siguiente.			
14	*The national lung health education program and managed care the importance of early identification and intervention in chronic obstructive pulmonary disease* (14)	El Programa Nacional de Educación sobre Salud Pulmonar (NLHEP) es una nueva iniciativa de salud que fomenta el diagnóstico precoz y la intervención en los pacientes que están en el proceso de desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos relacionados. La Declaración NLHEP de espirometría alienta las pruebas de todos los fumadores mayores de 45 años, y cualquier persona con tos, disnea, hipersecreción de moco o sibilancias. Se espera que el uso generalizado de la espirometría reduzca el impacto socioeconómico de la EPOC y el cáncer de pulmón relacionado.	2001	No	No
15	*Definition, epidemiology, course, and prognosis of COPD* (15)	En el 2000, más mujeres que hombres (59.936 frente a 59.118) murieron de EPOC. El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre han calculado que en el 2001, la EPOC tenía una carga de US$34.400 millones en la sociedad (tanto en costos directos como en costes indirectos). Dos nuevas iniciativas, el Programa Nacional de Educación sobre Salud Pulmonar (NLHEP) y la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, buscan promover el diagnóstico precoz y la intervención de la EPOC. Ambas iniciativas ofrecen pautas para el cuidado de pacientes con todos los estadios de la EPOC. El NLHEP recomienda la espirometría en todas las edades actuales o exfumadores ≥ 45 años y cualquier persona con síntomas de tos crónica, disnea de esfuerzo excesivo o sibilancias. “Pon a prueba tus pulmones, conoce sus valores” es el lema de la NLHEP. La mayoría de los pacientes con la EPOC son vistos por primera vez por su médico de atención primaria antes de que los síntomas o signos de las fases	2003	No	No

		moderadas y avanzadas de la enfermedad estén presentes. Por lo tanto, el médico de atención primaria, trabajando en la línea del frente, se encuentra en la posición de hacer una diferencia en el tratamiento y la evolución de esta enfermedad devastadora.			
16	*The burden of COPD in Italy: Results from the confronting COPD survey* (16)	En Italia, el análisis económico de los datos de la encuesta nacional mostró que el costo promedio anual de la EPOC para el sistema de salud fue 261,25 euros por paciente. Los costos indirectos se estimaron en 47,29 euros por paciente, con lo que el coste social de la enfermedad es de 1.308,54 euros por paciente. Tres cuartas partes de los costos directos por paciente de la EPOC en Italia fueron explicados por hospitalizaciones (963,10), lo que sugiere que las intervenciones dirigidas a la prevención de las exacerbaciones podrían aliviar la carga de la EPOC en Italia.	2003	No	**Sí**
17	*Early detection of COPD in general practice: Implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study* (17)	Se efectuó un estudio observacional con métodos mixtos, el cuestionario de revisión de salud respiratoria fue publicado durante un periodo de tres meses a todas las personas de 45 años, mayores de 55 años y 65 años (un grupo de edad por mes). Los médicos calcularon el riesgo, y los pacientes con alto riesgo de la EPOC fueron invitados para la realización de espirometría. El médico general utiliza los resultados de la espirometría y una consulta para establecer un diagnóstico clínico. Diez médicos devolvieron 293 encuestas (35,3%) para los tres grupos de edad. Nueve pacientes (23%) fueron diagnosticados con la EPOC. La carga adicional de trabajo realizada por los médicos generales fue en promedio de 18,5 horas adicionales durante los tres meses, teniendo como referente la practica estándar. El promedio de costos del programa fue de 520 euros en el grupo de estatus socioeconómico bajo y de 398 euros en el de moderado a alto. La detección precoz de la EPOC es factible en la atención primaria de la vida cotidiana Los costos en las prácticas en el estado socioeconómico moderado a alto fueron menores que en las del bajo.	2013	Sí	No

18	*The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study* (18)	Describir la prevalencia y gravedad de la EPOC no diagnosticada en un grupo de pacientes con infecciones respiratorias que asisten a la atención primaria de urgencia, para identificar las variables de la historia de los pacientes que se podrían utilizar para detectar la enfermedad. Los pacientes de 40 a 75 años (*n* = 138) que asistieron a centros de atención primaria con infección respiratoria aguda, antecedentes de tabaquismo y enfermedad pulmonar no conocido previamente, se les efectuó una espirometría pre- y posbroncodilatadora, cuatro a cinco semanas después de la infección aguda. La prevalencia de la EPOC no diagnosticada previamente en nuestro grupo de estudio fue del 27%, de los cuales el 45% se encontraban en estadio 1 ($VEF_1 \geq 80\%$ del valor de referencia), el 53% en la etapa 2 (VEF_1 entre 50 y 80% del predicho), el 3% en la etapa 3 (VEF_1 entre 30 y 50% del predicho) y el 0% en la etapa 4 ($VEF_1 <$ 30% del predicho).	2011	Si	No
19	*Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: A real-life study and cost-effectiveness analysis* (19)	Explorar si el uso de un miniespirómetro puede predecir un diagnóstico de la EPOC en pacientes con riesgo de la EPOC en atención primaria, y evaluar la relación costo-eficacia en la detección de pacientes con la EPOC. Pacientes de atención primaria entre 45 y 85 años con una historia de tabaquismo ≥ 15 paquetes/año fueron seleccionados. Los datos fueron recogidos en el Cuestionario Clínico de la EPOC (CCQ), Consejo de Investigación Médica (MRC) de escala de disnea y el hábito de fumar. La función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 y 6 s) fue medida con un mini espirómetro, seguido por el diagnóstico estándar con espirometría. Se realizó una regresión logística univariada y se evaluaron las características operativas con la curva COR. 305 pacientes con un promedio de edad de 61,2 años, con un promedio de CCQ de 1 y de MRC de 0,8 fueron reclutados de 21 centros. La EPOC fue diagnosticada en 77 pacientes (25,2%) por la espirometría. Empleando el dispositivo VEF1/VEF6 el promedio fue de 68% en pacientes con la EPOC y de 78% en pacientes sin la EPOC. La sensibilidad y la especificidad para un punto de corte de	2012	Sí	Sí

		73% fue de 79,2 y 80,3% respectivamente y el área bajo la curva de 0,84. Se considera que es una buena herramienta para uso en atención primaria para disminuir el número de espirometrías.			
20	*Case finding for chronic obstructive pulmonary disease in primary care: A pilot randomised controlled trial* (20)	Comparar el rendimiento y la relación costo-efectividad de dos métodos de detección de casos de la EPOC en atención primaria. Estudio piloto de un ensayo controlado aleatorio en dos consultas de medicina general en la región de West Midlands, Reino Unido. Un total de 1.634 no fumadores de 35 a 79 años de edad, sin antecedentes con la EPOC o asma, fueron asignados al azar, ya sea en un brazo o la detección de casos. Cuestionarios respiratorios fueron publicados a los pacientes en citas de rutina GP. Los que informaron al menos un síntoma respiratorio crónico fueron invitados para la espirometría. Veinte y seis por ciento (212/815) en el 'objetivo' y el 13,6% (111/819) en el grupo de 'oportunista' respondieron al cuestionario; el 78,3 (166/212) y 73,0% (81/111), respectivamente, informaron síntomas.	2013	**Sí**	**Sí**
21	*Development and results of a screening program for COPD in primary care. The PADOC Project (Program for the Increase in the Diagnosis of COPD in Primary Care* (21)	El proyecto PADOC tuvo como objetivo determinar la eficacia de un programa de cribado de la EPOC en los centros de atención primaria de España. Se pidió a los médicos de atención primaria participantes realizar una espirometría (volumen espiratorio forzado) a todas las personas que antes no habían tenido un diagnóstico de la EPOC, que visitaron la clínica por cualquier razón durante un periodo de tres meses y que cumplieran los siguientes criterios: a. edad mayor a 35 años, y b. fumador de más de 10 cigarrillos por día o exfumador de más de 10 paquetes por año. Las personas que cumplan los criterios de sospecha de la EPOC (VEF_1 < 90% del predicho y VEF_1/CVF < 70%) fueron remitidos a un neumólogo para la confirmación del diagnóstico. Ciento noventa y cuatro médicos de atención primaria participaron y se realizaron 3.209 pruebas de espirometría válidas. Los médicos identificaron 723 casos probables de la EPOC (22,5%). Neumólogos examinaron a 278 pacientes (38,4% de los casos probables) y el diagnóstico final fue de la	2000	Sí	No

		EPOC en 153 de los 278 (55%) y asma en 28 (10%). Por lo tanto, el 4,3% de todos los pacientes que recibieron pruebas de espirometría recibieron un diagnóstico de la EPOC y el 0,8% recibió un diagnóstico de asma. El acuerdo entre las mediciones espirométricas tomada por los médicos de atención primaria y las adoptadas por los neumólogos fue baja para la CVF y el %CVF (coeficiente de correlación intraclase ICC = 0,38 y 0,45, respectivamente), pero bueno para el VEF_1 y el $\%VEF_1$ (ICC = 0,78 y 0,67, respectivamente). Se concluyó que en atención primaria la detección de la EPOC es posible y permitiría detectar hasta el 22% de los casos posibles.			
22	*COPD case-finding pilot evaluation: null Finding our missing thousands* (22)	Este proyecto piloto fue destinado a evaluar el uso de una herramienta de detección y espirómetro de detección en entornos comunitarios para apoyar la búsqueda de casos de pacientes con la EPOC sintomáticos. Cinco consultas de medicina general, cinco farmacias y la tienda para dejar de fumar del NHS actuaron como sitios de reclutamiento. Los pacientes que se presentaron en los sitios fueron reclutados para el piloto y se les pidió que completaran un cuestionario de cribado. A todos los pacientes se les dio la información, y los que tenían resultados anormales se refirieron a su médico de cabecera. Así, 377 personas se sometieron a la evaluación, 106 (28,2%) fueron remitidos para la espirometría diagnóstica y 59 (55,7%) asistieron a sus médicos de cabecera. Hubo una diferencia significativa entre el número de pacientes que fueron seleccionados en cada sitio (p = 0,007), con detección de mayor proporción de pacientes en la tienda (40,6%), que por los médicos (27,6 %) y las farmacias (31,8%). No se encontró diferencia significativa entre la proporción de diagnósticos entre los tres ajustes (p = 0,88). Treinta y dos personas (53,3%) fueron diagnosticados con la EPOC; 5 (8,3%), con asma; 7 (11,7%), con problemas no EPOC, no asma, y en 16 (26,7%) no se identificó ningún problema. En general, el piloto parece haber tenido éxito en la sensibilización de la EPOC en las comunidades locales.	2009	Sí	No

23	*Costs of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. Estimation from a population-Based Study* (23)	El objetivo del presente estudio fue estimar el costo directo de la EPOC sobre la base de una muestra representativa de la población española entre 40 y 69 años de edad (a partir del estudio IBERPOC). El costo se evaluó retrospectivamente por medio de un cuestionario en los 363 pacientes con la EPOC del estudio IBERPOC con preguntas referentes al año anterior. La espirometría estandarizada se realizó en todos los pacientes por un neumólogo en cada una de las siete áreas geográficas en las que se llevó a cabo el estudio. La asistencia hospitalaria fue el costo más elevado (41% del total), seguido del tratamiento farmacológico (37%). El costo fue de 98,39 euros por paciente, y 909,50 euros por paciente diagnosticado previamente. El costo por persona de la EPOC grave fue más de tres veces el de la EPOC moderada y más de siete veces el de la EPOC leve. El costo anual estimado de la EPOC en España fue de 238 millones de euros para 1997.	2004	No	**Sí**
24	*Use of spirometry and recording of smoking habits of COPD patients increased in primary health care during national COPD programme* (24)	Investigar el uso de la espirometría y el registro de los hábitos de fumar de los pacientes con la EPOC en atención primaria de la salud antes y durante el programa de la EPOC. Se compararon los pacientes con síntomas respiratorios o enfermedades que visitan centros de atención primaria de salud durante 1997 (antes del programa) y 2002 (durante el programa). Los pacientes con síntomas respiratorios fueron divididos en dos grupos: pacientes con la EPOC y otros registros de pacientes fueron investigados y los datos recuperados completamente. Hubo un aumento significativo en todo el grupo de estudio de 8,0 a 38,9% en el uso de la espirometría ($p < 0,001$). Este aumento fue significativo tanto en el grupo EPOC (de 32,0 a 79,6%, $p < 0,001$) y otros (del 5,6% al 32,8 %, $p < 0,001$). La información escrita sobre el hábito de fumar en los registros de pacientes se incrementó del 16,6% de todos los pacientes en 1997 al 53,2% en 2002 ($p < 0,001$), y en el grupo EPOC, del 45,0 al 84,3% ($p < 0,001$). Se observó un aumento significativo en el uso de la espirometría y el conocimiento de los hábitos de fumar en pacientes con la EPOC, que pueden ser un	2011	Sí	No

		resultado del programa de la EPOC nacional finlandesa.			
25	*Blood biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease* (25)	El objetivo era buscar un panel de biomarcadores que ayude en el diagnóstico de la afección en un conjunto de muestras de 80 pacientes con la EPOC y 80 fumadores no enfermos, reclutado como parte de un consorcio financiado por la Unión Europea. Se identificaron cuatro iones en la sangre que discrimina pacientes con la EPOC de los controles fumadores, que estaban estrechamente emparejados por edad, sexo y antecedentes de tabaquismo. Otras mediciones cuantitativas de los iones proporcionan un valor predictivo para la EPOC mayor del 70% para los cuatro iones. Estos marcadores también mostraron una correlación con la gravedad de la enfermedad. Un análisis independiente posterior de 63 pacientes con estadio II de GOLD en comparación con 41 controles sugiere que estos marcadores se replicaron en el conjunto de la muestra.	2010	Sí	No

Asociado con lo anterior, se decidió hacer una revisión de la información en el centro de diseminación de información de investigación de la Universidad de York; se encontraron 100 estudios de costos en la EPOC en adultos, de los cuales 43 estaban relacionados con estudios en que se evaluaban intervenciones terapéuticas diferentes, vacunación en 3, rehabilitación en 4, oxígeno y ventilación mecánica no invasiva en 6, programa para dejar de fumar en 11, manejo de exacerbación en 9, manejos de programas generales de la enfermedad en 19, pero solo cinco de ellos tenían alguna relación con la pregunta de investigación, los cuales se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Estudios de costos de la EPOC en adultos en CDR de la Universidad de York

Número	Título	Comentarios	Año
1	*The most cost-effective screening method for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (9)	Se realizó un análisis de costo-efectividad de cuestionarios, radiografía de tórax, minipico-flujo como método de tamizaje en Bangkok. Se tomaron 3.094 pacientes mayores de 60 años en 124 comunidades urbanas alrededor del Hospital Siriraj, en los que se completaron todas las pruebas. Los resultados mostraron que el minipico-flujo, con un punto de corte del 62% del predicho, es el método más costo-efectivo. Se necesita realizar tamizaje a 19 personas mayores con un costo de 923 baht para detectar un caso de la EPOC, con una tasa de falsos negativos del 1,9% (IC 95% 1,3-2,5) y tasa de falsos positivos del 17,5% (IC 95% 15,4-19,6). Los cuestionarios fueron una alternativa de tamizaje.	2003
2	*The cost-effectiveness of mini peak expiratory flow as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (10)	Evaluación de la relación costo-efectividad del minipico-flujo para tamizaje de la EPOC en 124 comunidades urbanas de Bangkok alrededor del Hospital Siriraj; se usaron como patrón de oro las guías de Sociedad del Tórax de Tailandia. Así, 3.094 sujetos completaron las pruebas, y con un punto de corte del 62% del predicho, la sensibilidad fue del 72,7% (IC 95% 67,0-78,6) y una especificidad del 81,1% (IC 95% 79,7-82,5). Los demás datos son iguales a los descritos en el comentario anterior.	2003
3	*The cost-effectiveness of chest radiography as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (11)	Evaluación de la relación costo-efectividad de la radiografía de tórax para tamizaje de la EPOC en 124 comunidades urbanas de Bangkok alrededor del Hospital Siriraj; se usaron como patrón de oro las guías de la Sociedad del Tórax de Tailandia. Así, 3.094 sujetos completaron las pruebas; de los nueve índices, el principal fue la presencia de hiperinsuflación en la radiografía PA y lateral. El punto de corte usado fue de 0,07, con una sensibilidad de 75,9% (IC 95% 70,2-81,6), especificidad de 72,4% (IC 95% 70,8-74,0). La detección de un caso de la EPOC fue de 2008 baht y es necesario realizar tamizaje a 17 adultos mayores. Esto sugiere que no es un buen método de tamizaje en este grupo de sujetos.	2003
4	*The cost-effectiveness of a questionnaire as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly* (12)	Evaluación de la relación costo-efectividad del minipico-flujo para tamizaje de la EPOC en 124 comunidades urbanas de Bangkok alrededor del Hospital Siriraj; se usaron como patrón de oro las guías de la Sociedad del Tórax de Tailandia. Así, 3.094 sujetos completaron las pruebas. El cuestionario consiste en diez preguntas de estado de fumador, síntomas y antecedentes de tuberculosis previa. Los resultados mostraron que quienes fuman (> 0,5 paquetes/año) o quienes experimentan tos con opresión torácica, o disnea cuando el clima cambia, o quienes presentan expectoración, con sospecha de la EPOC, tiene una sensibilidad del 81,4% (IC 95% 79,4-83,4), especificidad del 62% (IC 95%: 60,4-64,0), tasa de falsos negativos del 1,2% (IC 95% 0,7-1,7) y de falsos positivos del 38% (IC 95% 35,3-40,7) y requieren subsecuentemente espirometría y radiografía de tórax. Se necesita realizar tamizaje a 17 para detectar un caso de la EPOC y con costo de 1.538 baht.	2003

5	*Costs of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. Estimation from a Population-Based Study* (23)	Se realizó una descripción de los costos directos de la EPOC de una muestra representativa de la población de España entre los 40 y 69 años del estudio IBERPOC. Los costos fueron medidos de manera retrospectiva usando un cuestionario en 363 pacientes. La hospitalización representó el costo más importante (41% del total), seguido por los medicamentos (37%). Los costos por paciente fueron de 98,39 euros y 909,50 euros por paciente previamente diagnosticado. Los costos por persona con la EPOC grave fueron tres veces mayores que para los moderados y más de siete veces frente a los leves. El costo anual estimado fue de 238,82 millones de euros (26).	2004

3.3. Resumen y discusión de la evidencia económica

Se realizó un análisis de costo-efectividad de cuestionarios, radiografía de tórax, minipico-flujo como método de tamizaje en Bangkok. Se tomaron 3.094 pacientes mayores de 60 años en 124 comunidades urbanas alrededor del Hospital Siriraj, en los que se completaron todas las pruebas. Los resultados mostraron que el minipico-flujo con un punto de corte de 62% del predicho, la sensibilidad fue del 72,7 % (IC95% 67,0-78,6) y una especificidad del 81,1% (IC 95% 79,7-82,5), y es el método más costo-efectivo. Se necesita realizar tamizaje a 19 personas mayores con un costo de 923 baht para detectar un caso de la EPOC, con una tasa de falsos negativos del 1,9% (IC 95% 1,3-2,5) y tasa de falsos positivos del 17,5% (IC 95% 15,4-19,6). Los cuestionarios fueron una alternativa de tamizaje; consisten en diez preguntas acerca del estado de fumador, síntomas y antecedentes de tuberculosis previa. Los resultados mostraron que quienes fuman (> 0,5 paquetes/año) o quienes experimentan tos con opresión torácica, o disnea cuando el clima cambia, o quienes presentan expectoración con sospecha de la EPOC tienen una sensibilidad del 81,4% (IC 95: 79,4-83,4), especificidad del 62% (IC 95% 60,4-64,0), tasa de falsos negativos del 1,2% (IC 95% 0,7-1,7) y de falsos positivos del 38% (IC 95% 35,3-40,7), y requieren subsecuentemente de espirometría y radiografía de tórax.

Se necesita hacer tamizaje a 17 para detectar un caso de la EPOC y con costo de 1538 baht. Otra evaluación de Costoefectividad se realizó con la radiografía de tórax, a la que se le realizan nueve índices, siendo el principal la hiperinsuflación en la radiografía posteroanterior y lateral. El punto de corte usado fue de 0,07, con una sensibilidad del 75,9% (IC 95% 70,2-81,6), especificidad del 72,4% (IC 95% 70,8-74,0). La detección de un caso de la EPOC fue de 2008 baht y es necesario realizar tamizaje a 17 adultos mayores. Esto sugiere que la radiografía no es un buen método de tamizaje en este grupo de sujetos (9-12).

En este estudio se comparó un programa de espirometría abierta y un programa de detección de casos para proporcionar la espirometría a los sujetos de alto riesgo seleccionados por los médicos de atención primaria. El equipo de estudio visitó 12 centros de atención primaria en cada programa en un

periodo de un año. Se evaluaron pacientes con espirometría aceptable (n = 201 en la detección de casos y n = 905 en el programa de la espirometría abierto). La proporción de recién diagnosticado con la EPOC fue del 27,9% en el programa de detección de casos, en comparación con el 8,4% en el programa de la espirometría abierta (p < 0,0001). El número necesario por tamizar (NNT) para un nuevo diagnóstico de la EPOC fue de 3,6 en el programa de detección de casos, en comparación con 11,9 en el programa de la espirometría abierto.

La mayoría de los pacientes recién diagnosticados se clasificaron en las etapas GOLD I y II. El costo promedio de un nuevo diagnóstico de la EPOC fue de 173 euros en el programa de la espirometría abierto y 102 euros en el programa de detección de casos. Un programa de detección de casos que involucrara los médicos de atención primaria fue el más rentable para la identificación de nuevos casos de la EPOC, en comparación con un programa de espirometría abierto (21).

Un total de 1.634 personas nunca fumadoras del Reino Unido, con edades entre 35 y 79 años, sin antecedentes de la EPOC o asma, fueron asignados al azar, ya sea en un brazo de detección de casos 'oportunista' u 'objetivo'. Cuestionarios respiratorios fueron publicados a los pacientes en el brazo de 'objetivo' y se proporcionan a los pacientes en el brazo de 'oportunista' en citas médicas de rutina. Los que informaron al menos un síntoma respiratorio crónico fueron invitados para la espirometría. Veinte y seis por ciento (212/815) en el 'objetivo' y el 13,6% (111/819) en el grupo de 'oportunista' respondió al cuestionario; el 78,3 (166/212) y 73,0% (81/111), respectivamente, informaron síntomas (22).

Usando los datos del estudio de carga de enfermedad de la EPOC se compararon las diferentes estrategias para la detección de casos. Muestras basadas en la población de adultos ≥ 40 años (n = 9.390) de 14 países respondieron a un cuestionario y la espirometría. Algoritmos independientes fueron ajustados para la EPOC moderada/grave y para la EPOC grave. Para la EPOC moderada/grave, el uso de los datos del cuestionario tuvo una alta sensibilidad (97%), pero se requiere una espirometría de confirmación en el 80% de los participantes. El uso de PEF requirió espirometría confirmatoria en solo en 19 a 22% de los sujetos, con 83-84% de sensibilidad. Para EPOC grave, el uso de PEF logra 91-93% de sensibilidad, lo que requiere una espirometría confirmatoria en < 9% de los participantes. El análisis de costos sugiere que un algoritmo de selección por etapas utilizando solo PEF inicialmente, seguido de la espirometría de confirmación cuando sea necesario, fue la estrategia de detección de casos más rentable (1).

Como se puede observar, los estudios encontrados dan soporte a la importancia de realizar esta evaluación y se considera que es importante incluir todas las alternativas descritas en los estudios; esto llevó a los cambios que se hicieron a la pregunta de la guía y se decidió efectuar una evaluación económica de *novo*.

3.4. Tipo de evaluación económica

De acuerdo con el tipo de intervenciones comparadas para una misma entidad y con desenlaces en unidades naturales, se efectuó un análisis de costo-efectividad, cuyos costos se basaron en las tarifas de prestación de servicios ISS 2001 más 30%, y la efectividad se calculó con base en la evidencia de mayor calidad informada en la literatura internacional y consenso de expertos locales.

3.5. Población objeto de estudio

Se desea revisar dos tipos diferentes de acciones: la primera de ellas es el tamizaje a la población general y la segunda corresponde a la búsqueda de casos en población que usualmente acude para buscar alguna atención.

Como corresponde a dos poblaciones, tal como se describió en la pregunta 2 de tamizaje y búsqueda de casos, se consideraron adultos mayores de 40 años de la población general, en los que se les practicará una espirometría como método de tamizar; en los grupos específicos se decidió que tuvieran siempre al menos un factor de riesgo y la presencia o no de síntomas en los que se desea realizar un diagnóstico temprano, en el que se puede practicar cuestionario, pico-flujo o buscar síntomas para determinar la EPOC.

3.6. Comparadores

Para el GDG el no realizar tamizado en la actualidad en Colombia se evaluó mediante el análisis del costo de la intervención *vs*. los resultados evitados (exacerbaciones evitadas por realizar un diagnóstico. temprano). Para tamizar, las alternativas fueron:

1. Espirometría en la población general.
2. Espirometría al grupo de sujetos con factores de riesgo.

El GDG al realizar la evaluación de evidencia de las diferentes estrategias incluidas para tamizar, la radiografía de tórax está descrita pero la evidencia que lo soporta es de muy mala calidad, lo que hace que esta estrategia no se consideró. Para la población con al menos un factor de riesgo, las alternativas fueron:

a. Solo medición de factores de riesgo.
b. Uso de cuestionarios estructurado.
c. Medición del Piko-6.
d. Presencia de factores de riesgo y síntomas.

3.7. Desenlaces

Se decidió aplicar la evaluación como casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y negativos) y casos no diagnosticados correctamente (falsos positivos o negativos), como el desenlace intermedio inicial.

Para otros se definió hacer los análisis con desenlaces relacionados con el diagnóstico correcto, como son tratamiento por un año de los pacientes que son verdaderos positivos o no tratamiento para los verdaderos negativos; para los falsos positivos, tratamiento innecesario, y para los falsos negativos se consideró un tratamiento que les faltó y como consecuencia los llevó a las exacerbaciones.

3.8. Perspectiva

Se consideró como perspectiva de análisis del tercer pagador.

3.9. Horizonte de tiempo

Se decidió realizar el análisis con dos desenlaces diferentes; el primero de ellos, como casos correctamente diagnosticados, desenlace intermedio, y en este caso se decidió hacer un análisis a máximo un mes, que es el tiempo que se puede tardar en resolver los diferentes aspectos necesarios para la detección de los casos; en el segundo, como se describió previamente, se incluyeron los tratamientos inadecuados, adecuados o que faltaron, así como las exacerbaciones en el transcurso de un año.

Para el GDG el prolongar el horizonte temporal a más de un año solo llevaría a tener que incluir muchos más datos con incertidumbre y con muchos más supuestos, pues la información disponible de exacerbaciones está descrita como tasa por año de seguimiento.

3.10. Efectividad

La efectividad se consideró en términos de casos correctamente diagnosticados, basados en las características operativas de cada una de las estrategias propuestas para la búsqueda de casos. Se tomaron los datos de información disponible en la literatura y que se describieron en la pregunta 2 de la guía basada en la mejor evidencia para adultos con la EPOC. Por el otro lado, se describió la efectividad del tratamiento adecuado para evitar una exacerbación.

4. Información sobre efectividad y seguridad

4.1. Población general

En la población general es importante considerar el estudio poblacional PREPOCOL (27), diseñado para evaluar la prevalencia y factores de riesgo de la EPOC en Colombia. Este mostró que al emplear la definición espirométrica de obstrucción bronquial, la prevalencia era de 8,9% (6,2% en Barranquilla a 13,5% en Medellín); si se realizara tamización en la población general para la detección de nuevos casos de la EPOC, el número necesario por tamizar (NNT) sería de 11, lo cual indica que se requeriría realizar 11 espirometrías para detectar un caso.

En la literatura se han planteado diferentes estrategias para realizar tanto búsqueda de caso como diagnóstico temprano, entendiendo estos dos últimos términos como las estrategias diagnósticas realizadas en población con factores de riesgo (búsqueda de caso) y las realizadas en población con factores de riesgo y síntomas (diagnóstico temprano).

4.2. Pacientes con factores de riesgo

Tras la búsqueda sistemática de la literatura, se seleccionaron 11 estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Estos evaluaban población con factores de riesgo, en su mayoría fumadores actuales o previos de más de 10 paquetes/año, mayores de 40 años; nueve de los estudios correspondían a cohortes y dos estudios eran de corte transversal: Takahashi T, 2003 (28); Clotet J, 2004 (26); Stratelis, 2004 (29); Zielinski, 2006 (30); Godoy, 2007 (31); Tinkelman, 2007 (32); Hill, 2010 (33); Khan, 2010 (34); Grzetic-Romcevic, 2011 (35); Laniado-Laborin, 2011 (36); Sandelowsky, 2011 (18).

En todos se aplicó espirometría como prueba diagnóstica para evaluar obstrucción bronquial. Dado que el objetivo primario de dichos estudios era estimar la prevalencia de la EPOC en población con factores de riesgo sin síntomas ni signos, tras la extracción de datos se calculó la prevalencia ponderada (prevalencia por el número de participantes/número de participantes totales); se obtuvo una prevalencia del 22%, lo cual se traduce en una reducción del número necesario por tamizar (NNT) a cinco (cinco individuos a los cuales se les deberá realizar espirometría para detectar un caso), comparado con el valor de 11 obtenido de los datos de la prevalencia poblacional para Colombia (estudio PREPOCOL) (27).

Se consideró que, dado que la estrategia de búsqueda de caso reducía de forma significativa el NNT, aplicar pruebas de costo inferior a la espirometría en la población con factores de riesgo sin síntomas

podría mejorar la costo-efectividad de la estrategia; tras la búsqueda sistemática de la literatura se revisaron dos pruebas, los cuestionarios y la medición del Piko-6 (VEF_1/VEF_6).

4.3. Cuestionarios

Doce estudios cumplieron los criterios de inclusión y la evaluación de calidad por dos evaluadores (SIGN), por lo que fueron seleccionados. En el proceso de extracción de datos se excluyeron tres estudios, dos de ellos no contaban con un cuestionario claramente especificado y uno correspondía a un ensayo clínico aleatorio. De los nueve estudios, se evaluaron las características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo); con dichos datos se realizó el cálculo del LR (razón de probabilidad, del inglés *likelihood radio*) y a su vez se estimaron las probabilidades postest positiva y negativa para cada cuestionario; los tres estudios con mejores características fueron seleccionados y se describen a continuación.

Calverley y colaboradores (37) seleccionaron preguntas posibles de revisiones de factores de riesgo y características clínicas de la EPOC; dichas preguntas fueron validadas por medio de análisis retrospectivo de los datos del estudio poblacional de los Estados Unidos NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), encuesta poblacional que incluyó espirometría. Evaluaron la capacidad predictiva de cada pregunta por medio de un análisis multivariado para discriminar correctamente entre las personas con obstrucción de la vía área o sin ella (definida como la relación $VEF_1/CVF < 0,7$) y posteriormente se evaluó la capacidad discriminatoria de las preguntas en combinación; los tópicos que tuvieron mejor capacidad predictora en combinación fueron edad, antecedente de tabaquismo, número de paquetes/año, sibilancias, expectoración, índice de masa corporal y antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva, con una sensibilidad del 85%, especificidad del 45%, VPP del 38% y VPN del 88%, probabilidad postest positiva del 30% y probabilidad postest negativa del 9%.

Mullerová y colaboradores (38) tomaron como referente The Confronting Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Survey realizado en Europa y Estados Unidos entre 1999 y 2000 para validar las preguntas del cuestionario en población con factores de riesgo; los datos se obtuvieron de 104 sujetos mayores de 45 años con antecedente de tabaquismo de al menos 10 paquetes/año, a quienes se les aplicó el cuestionario que consta de cinco preguntas. Se encontró una sensibilidad del 92%, especificidad del 79,4%, VPP del 92% y VPN del 79,3%, probabilidad postest positiva del 56% y probabilidad postest negativa del 3%.

Van Schyck y colaboradores (39) efectuaron una búsqueda en la literatura para identificar cuestionarios, de los cuales se seleccionaron preguntas y se evaluó la capacidad de identificar pacientes

con la EPOC (búsqueda de caso) y diagnóstico diferencial; se efectuó posteriormente una validación retrospectiva empleando la base de datos del NHANES III; la habilidad predictiva potencial fue evaluada por análisis univariados y multivariados. Para el escenario de búsqueda de caso, 5.030 sujetos fueron incluidos en el análisis, de los cuales 894 (17,8%) tuvieron una relación VEF_1/CVF por debajo del límite normal; tras controlar diferentes variables, los parámetros que mostraron habilidad para discriminar entre personas con o sin obstrucción fueron edad, índice de masa corporal (IMC), antecedente de tabaquismo y número de paquetes/año, tos, expectoración, disnea, sibilancias y diagnóstico previo compatible con asma o la EPOC.

Posteriormente, se construyeron protocolos de preguntas buscando la mejor área bajo la curva con las diferentes combinaciones de variables, unión de edad, IMC, antecedente de tabaquismo y número de paquetes/año, tos crónica o expectoración y diagnóstico previo, estas variables tenían una sensibilidad de 71%, especificidad del 67%, VPP del 25%, VPN del 94% y área bajo la curva (ABC) de 0,747. Los autores concluyen que la autoadministración de un cuestionario simple es útil para identificar personas en quien la espirometría puede estar especialmente indicada.

4.4. Piko-6®

Es un dispositivo electrónico portátil diseñado para medir el volumen espiratorio máximo acumulado en el primer y sexto segundos de espiración y su relación VEF_1/VEF_6; este dispositivo de uso ambulatorio busca evitar uno de los defectos más comunes a la hora de efectuar las maniobras espirométricas por profesionales no expertos y es la dificultad para obtener una adecuada determinación de la capacidad vital forzada (CVF), parámetro esencial para el diagnóstico de la EPOC por medio de la relación fija VEF_1/CVF. Se ha demostrado que el VEF_6 es un parámetro más fácil de determinar y un sustituto aceptable de la CVF para el diagnóstico de obstrucción en adultos, lo cual permite hacer una aproximación diagnóstica en niveles primarios de atención (40).

El estudio realizado por Represas y colaboradores en España (41) evaluó la concordancia y relación entre los parámetros obtenidos por el Piko-6 y los medidos por un espirómetro convencional, que muestra un índice κ de 0,59 (moderado); la concordancia y la relación entre los diferentes parámetros analizados fueron: VEF_1 (espirometría) frente a VEF_1 (Piko-6): CCI 0,98 ($p < 0,001$), r 0,99 ($p < 0,001$); CVF (espirometría) frente a VEF_6 (Piko-6): CCI 0,96 ($p < 0,001$), r 0,97 ($p < 0,001$); VEF_1/CVF (espirometría) frente a VEF_1/VEF_6 (Piko-6): CCI 0,93 ($p < 0,001$), r 0,94 ($p < 0,001$).

Tres estudios seleccionados en la búsqueda evaluaron el empleo del Piko-6 en la detección de obstrucción bronquial; se describen a continuación.

Frith y colaboradores (42) hicieron un estudio prospectivo multicéntrico, con el fin de evaluar la precisión de la relación VEF_1/VEF_6 empleando el medidor de flujo espiratorio de mano Piko-6 en el ámbito de cuidado primario; se incluyeron pacientes con antecedente de tabaquismo previo o actual, con edad igual o mayor a 50 años sin diagnóstico previo de la EPOC, ni tratamiento en el último año para patología pulmonar. Posteriormente, a los pacientes se les aplicó espirometría confirmatoria, con lo cual se estimó la precisión diagnóstica del Piko-6 por medio del área bajo la curva y el estadístico κ. Un total de 333 sujetos fueron incluidos, de los cuales se obtuvieron datos válidos de Piko-6 y espirometría en 297; 93 fueron asignados al grupo de diagnóstico diferencial y 204 al de búsqueda de caso. El 28% (57/204) de los pacientes de este grupo tuvieron una espirometría confirmatoria de la EPOC. Se estimó que un punto de corte de la relación $VEF_1/VEF_6 < 0,71$ tenía una sensibilidad del 85% y especificidad del 71% para la búsqueda de caso; la precisión diagnóstica del Piko-6 para discriminar entre los sujetos con o sin la EPOC fue de 0,85 ABC (IC 95% 0,79-0,90). Los autores concluyeron que el PiKo-6 permitía la detección sencilla y fiable de la EPOC, lo cual podría optimizar la remisión temprana para realizar la espirometría y las intervenciones para el manejo de la EPOC.

Jouneau y colaboradores (43) evaluaron en sujetos que trabajan como agricultores el riesgo de desarrollar la EPOC; para estimar la prevalencia se empleó un dispositivo electrónico con el fin de medir la relación VEF_1/VEF_6. Se incluyeron 147 trabajadores, la obstrucción bronquial se sospechaba en caso de encontrar la relación $VEF_1/VEF_6 < 0,8$, en cuyo caso se realizaba una espirometría confirmatoria. En 45 trabajadores (30,6%) la prueba mostró posible obstrucción bronquial, por lo que se realizó espirometría; se encontró que el VEF_1/VEF_6 tiene una adecuada concordancia con el VEF_1/CVF ($r = 0,66$, $p < 0,0001$). La prevalencia de obstrucción bronquial confirmada fue de 9,5% ($n = 14$), que incluía cuatro asmáticos, tres sujetos con la EPOC inducida con el tabaquismo y siete sujetos con la EPOC relacionada con la actividad ocupacional; todos los pacientes tenían una clasificación de gravedad GOLD II y ninguno era consciente de su enfermedad respiratoria. Se consideró como conclusión que la medición del VEF_1/VEF_6 es una medida conveniente de detección de obstrucción bronquial, especialmente en contextos de riesgo en que la población no es consciente de este.

Nelson y colaboradores (44) realizaron un estudio con el fin de evaluar la utilidad de la medición del Piko-6 para la detección de la EPOC; la población fue seleccionada en eventos grandes tipo ferias de salud, exposiciones de salud y convenciones de adultos mayores. Fueron incluidos 5.761 adultos, a quienes se les realizaron preguntas acerca de factores de riesgo, edad, síntomas e historia de patología respiratoria, con promedio de edad de 54 años. A 5.638 se les realizó medición de Piko-6, de los cuales 315 (5,6%) tenían pico flujo < 70% del predicho; de los restantes 5.323 con PEF normal se tomó una muestra de 651, y se les realizó espirometría con el fin de determinar las características operativas de la prueba (falsos positivos, falsos negativos, etc.). En total, 729 participantes hicieron una adecuada espirometría, el 63,1% (113/179) de los que tenían un pico flujo anormal presentaban obstrucción

bronquial significativa comparado con el 5,5% (30/550) de los que tuvieron pico flujo normal (p < 0,001), la sensibilidad y especificidad calculada fue de 40,7 y 97,7%. Se considera, entonces, que es una estrategia útil para detectar obstrucción bronquial de forma temprana.

5. Uso de recursos y costos

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos, según las alternativas por comparar. Para la estimación y valoración de estos recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente GPC o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía) y registros de facturas relacionadas con la entidad de interés (informe de varias entidades), estudios de medición de costos de esta patología realizados en Colombia, suspender especialmente y continuar con GPC y protocolos de atención.

De acuerdo con la perspectiva de la evaluación, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros, según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. Se calcularon los costos asociados con esas alternativas desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2013. La identificación de los recursos incluidos en el análisis se presenta en la tabla 5.

5.1 Fuentes de consumo de recursos y costos

El análisis de costos se realizó mediante tres procesos definidos (45), como: a. identificar los recursos, ¿qué uso de los recursos es probable en un programa o tratamiento? Este punto se refiere a listar los recursos por costear. b. Medir, ¿qué volumen de recursos podrían ser usados en un programa o tratamiento? c. Valorar, ¿cuál es el valor de los recursos utilizados?

Para los dos primeros pasos se utilizaron como fuentes de información protocolos clínicos, GPC identificadas por el GDG, estudios económicos de la EPOC realizados previamente en Colombia y revisión de facturación e historias clínicas de algunos hospitales en el país. Los resultados de este ejercicio fueron validados por los expertos temáticos y el GDG.

Para la valoración de los recursos se emplearon manuales tarifarios usados por las instituciones prestadoras de servicios de salud en sus contrataciones. Las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT: Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el cual se fijan y

establecen tarifas en salario mínimo legal diario vigente (SMLDV); y el ISS —Acuerdo 256 de 2001—, manual del Seguro Social, de *Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos*, más usado en el sector privado (régimen contributivo), que ajustado a la fecha corresponde a un 30% adicional al valor definido.

Tras convertir los valores de SOAT en ISS 2001± un porcentaje permitió encontrar la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el 2013), es decir, la variación de los porcentajes en la negociación del SOAT equivalen al ISS 2001 + 30%, donde su porcentaje mínimo fue 25 y el máximo, 48%.

Las bases de datos empleadas para los medicamentos corresponden a los informes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y específicamente del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de Salud y Protección Social. Estos informes de SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y monitoreo del comportamiento de los precios en Colombia, por medio de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, EPS e IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código anatómico, terapéutico y químico (ATC), el principio activo OMS, si el medicamento es POS o no, el Código Único de Medicamento (CUM) y el sistema de codificación desarrollado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Así mismo, el informe SISMED incluye el periodo durante el cual se informaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado. De acuerdo con la perspectiva desde la cual se realiza el análisis, que para este caso corresponde al sistema de salud, no tiene importancia si el medicamento es genérico o de marca, pues el precio que se paga corresponde a un promedio ponderado de estos.

5.2 Fuentes de consumo de recursos y costos

Para la identificación de los recursos relacionados con la EPOC, se describió el manejo estándar a partir de las recomendaciones de esta guía. Una vez conocida la estructura de recursos relacionada con los tratamientos y el manejo de las exacerbaciones, se construyó una referencia de caso teórico con valores medios, incluyendo los siguientes componentes: procedimientos, banco de sangre, estancia, honorarios médicos, laboratorios básicos y especiales, oxígenos y gases, radiología, procedimientos quirúrgicos y medicamentos; así mismo, con el apoyo de protocolos disponibles en la literatura, especialmente para los esquemas de dosis de medicamentos. La distribución de recursos por procedimientos y

medicamentos posteriormente se validó con el grupo de expertos temáticos, los cuales corroboraron valores como días de estancia, cantidad de ayudas diagnósticas y medicamentos.

5.3 Incertidumbre en costos

Se presentan algunas limitaciones propias de los análisis de costos; dado que se plantea desde el punto de vista del tercer pagador, se tuvieron en cuenta aquellos costos directos derivados de la prestación del servicio. Sin embargo, se hizo un análisis de sensibilidad probabilística de costos, mediante una simulación de Monte Carlo con 1.000 pacientes. Este método asigna rangos y distribuciones a las variables que presentan incertidumbre, y mediante modelación, asigna de forma aleatoria valores probables a las variables, con el fin de determinar el grado de confianza que puede ser atribuido a cada opción, mediante técnicas de decisión analítica. Se consideró una tarifa mínima del ISS 2001+25% y una tarifa máxima del ISS 2001+48%.

5.4 Tasa de descuento

En el primer análisis basado en los casos correctamente diagnosticados se tomó un horizonte temporal de un mes, situación en la cual no requiere incluir ningún tipo de descuento, y para el caso en el que se incluyeron los desenlaces como tratamientos inadecuados, falta de tratamiento o tratamiento adecuado y exacerbaciones, se consideró este manejo en un año, situación que tampoco hace necesario realizar descuento.

5.5 Modelamiento para tamizar

En el estudio se realizan dos aproximaciones diferentes; la primera corresponde a tamizaje, que como su nombre lo indica, se aplica en la población general, y la segunda es la detección de casos.

Para el tamizaje se presentan dos tipos de modelamiento, el primero corresponde a un análisis de costo/beneficio entre la relación del costo de la intervención de espirometría en la población general y los costos evitados por los eventos de exacerbaciones que ocurrirían en la población, basado en los estudios de intervención en los que se incluya el grupo placebo.

Los modelos de Árboles de decisiones usados se describen en los anexos 1 y 2, no se utilizó un modelo de Markov, pues este es útil cuando las patologías tienen estados de transición como es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero no para el caso de estudio, como es el tamizaje o la búsqueda de caso, el cual se maneja como si fuera una prueba diagnóstica para lograr un diagnóstico adecuado de los casos o detección de los mismos.

Consideraciones generales y supuestos del modelo:

- Se realizan los cálculos para una cohorte hipotética de 1.000 sujetos de la población general.
- Los diagnósticos de la EPOC en la población general están dados por una espirometría en la que se determine obstrucción bronquial (relación $VEF_1/CVF < 0,7$).
- Se consideró que al realizar el diagnóstico de la EPOC, el 80% corresponden a casos leves; 10%, a moderados, y 10%, a graves.
- Solo se usarán los estudios en los cuales hay diferencia significativa entre el uso de alguna de las estrategias de tratamiento y el placebo, en términos de exacerbaciones.
- Se usaron los costos de las exacerbaciones planteadas por el estudio previamente realizado en Colombia en el 2007 (46) y se realizó un ajuste en los costos del +15%. Este ajuste se realizó basados en la tasa de crecimiento real por año del Producto Interno Bruto de Colombia entre los años 2009 a 2012, que la suma fue de este valor de 15%.

El segundo análisis corresponde a las alternativas disponibles para la situación de tamización, en ella se encuentran dos aproximaciones: espirometría a toda la población y espirometría a la población con factores de riesgo. Se determinaron los casos correctamente diagnosticados con cada una de las alternativas, sin tener en cuenta ninguna consecuencia posterior ('Árbol de decisiones 1', anexo 1).

Consideraciones generales y supuestos del modelo:

- Los diagnósticos de la EPOC en la población general están dados por una espirometría en la que se determine la obstrucción bronquial (relación $VEF_1/CVF < 0,7$).
- A la estrategia de espirometría en la población general se le aplicó un costo doble a la espirometría, por considerar que esta estrategia requiere una infraestructura muy grande para poder aplicar los procedimientos en la población general.
- Para determinar los factores de riesgo, se consideró que una enfermera podía realizar el cuestionario sobre si se fuma o no, y la cantidad, además de efectuar la exploración de los demás factores de riesgo que se describieron previamente en la guía; se le aplicó un tiempo máximo de enfermería de 15 minutos.
- Se usaron los costos de las exacerbaciones planteadas por el estudio previamente realizado en Colombia en el 2007 (46) y se efectuó un ajuste en los costos del +15%, por lo que se describe previamente.

5.6 Modelamiento para la detección de casos

El primer análisis corresponde a la comparación de las diferentes estrategias posibles en los sujetos con factores de riesgo (solo, síntomas, uso de cuestionario o uso de medición de Piko-6) y sin tener en cuenta las consecuencias de estos, solo la detección de los casos correctamente diagnosticados ('Árbol de decisiones 2', anexo 2).

5.6.1. Consideraciones generales y supuestos del modelo

- Los diagnósticos de la EPOC en la población general están dados por una espirometría en la que se determine la obstrucción bronquial (relación $VEF_1/CVF < 0,7$).
- Para determinar los factores de riesgo se consideró que una enfermera podía aplicar el cuestionario sobre si se fuma o no, y la cantidad, además de efectuar la exploración de los demás factores de riesgo que se describieron previamente en la guía; se le aplicó un tiempo máximo de enfermería de 15 minutos.
- Para llenar el cuestionario o determinar los síntomas se consideró que era necesaria una consulta médica, por médico general, con duración aproximada de 20 minutos, como máximo.
- La medición del Piko-6 la debe efectuar un técnico de función pulmonar y con un tiempo estimado de 10 minutos; al mismo tiempo, el equipo es reusable por un tiempo de un año, sin que se requiera cambio de este.
- Se usaron los costos de la EPOC planteados por el estudio previamente realizado en Colombia en el 2007 (46) y se hizo un ajuste en los costos del +15%, como se describio previamente.

El segundo análisis es el mismo que el anterior, pero el desenlace que se tiene en cuenta son las consecuencias con los casos correctamente diagnosticados; estas son: no tratamiento, tratamiento adecuado por un año y por los casos no correctamente diagnosticados, como la falta de tratamiento en quien lo necesita, esto lleva a la aparición de exacerbaciones y a dar tratamiento a quien no lo necesita; tratamientos innecesarios a lo largo de un año.

5.6.2 Consideraciones generales y supuestos del modelo:

- El diagnóstico de EPOC en la población general se efectúa por medio de espirometría, en la que se determina la obstrucción bronquial (relación $VEF_1/CVF < 0,7$).
- Para determinar los factores de riesgo se consideró que una enfermera podía aplicar el cuestionario sobre si se fuma o no, y la cantidad, además de la exploración de los demás factores de

riesgo que se describieron previamente en la guía; se le aplicó un tiempo máximo de enfermería de 15 minutos.

- Para llenar el cuestionario o determinar los síntomas se consideró que era necesaria una consulta médica, por médico general, con duración aproximada de 20 minutos, como máximo.
- La medición del Piko-6 la debe realizar un técnico de función pulmonar y con un tiempo estimado de 10 minutos; al mismo tiempo, el equipo es reusable por un tiempo de un año sin que se requiera cambio de este.
- Se usaron los costos de la EPOC planteados por el estudio previamente realizado en Colombia en el 2007 (46) y se efectuó un ajuste en los costos del +15%.
- En los estados de salud "correctamente diagnosticados", se asumió como utilidad de uno; las otras utilidades se obtuvieron de supuestos del grupo desarrollador de la guía, con un análisis de sensibilidad amplio, con el fin de determinar la influencia de estos supuestos.

Sobre la *variabilidad*, el análisis se basó en adultos mayores de 40 años de ambos sexos, con dos estrategias diferentes: tamización y búsqueda de casos.

La mayor *incertidumbre* se presenta en la variabilidad de costos. El modelo incluyó un análisis determinístico con un diagrama de tornado para observar las variables más sensibles a los resultados de costo-efectividad.

6. Resultados

Se hicieron los análisis de los modelos descritos para adultos mayores de 40 años. Se consolidaron los costos basales y su respectivo rango de sensibilidad (mínimos y máximos), así como las probabilidades representadas en la efectividad de cada alternativa, con sus desenlaces. A su vez, se presentan los análisis incrementales de costo-efectividad. A continuación se presentan los resultados de las cuatro aproximaciones, con su respectivo análisis de sensibilidad.

6.1. Costos

Como se mencionó, los costos de la EPOC y de las exacerbaciones se tomaron de estudios previos de 2007, a los que se les hizo un ajuste del +15%; también, se efectuó una revisión y comparación frente a historias clínicas de personas que padecen la enfermedad o que presentaron episodios de exacerbación.

Los costos de diagnóstico, manejo y seguimiento en el primer año de los pacientes con la EPOC aumentan de acuerdo con la gravedad, como se describe en la tabla 5; este costo de los casos leves fue de $998.545 (2013), los sujetos con un proceso moderado tienen un costo de $1.487.985 (2013) y para los graves y muy graves, $9.989.820; si se ajustan estos valores al porcentaje de pacientes según la gravedad de la enfermedad, el 80% corresponde a casos leves, el 10% a los moderados y el 10% a los graves, lo que lleva a que, al consolidar los costos del manejo de la EPOC, sean menores, como se describe en la tabla 5 (anexo3; parámetros usados).

Tabla 5. Costos consolidados de los estadios de la EPOC

Gravedad	Dx	Amb	Qx	UCI	Hx	Primer año	Fr	Costo unitario en el primer año ponderado (dólares, 2007)	Costo unitario (pesos colombianos ajustado y ponderado 2013)
Leve	39	2.089	0	0	0	457	80	366	798.836
Moderado	56	2.853	272	0	0	681	10	545	1.190.388
Grave y muy grave	166	4.229	1.114	8.460	3.230	4.572	10	3.658	7.991.856
Total									**9.981.080**

Abreviaturas: Dx = diagnóstico; Amb = manejo ambulatorio; Qx = cirugía; UCI = hospitalización en unidad de cuidado intensivo (UCI); Hx = hospitalización; Tx = tratamiento; Fr = frecuencia (46).

Las exacerbaciones son, sin duda, una de las consecuencias de la EPOC más importantes en términos clínicos y económicos. Los pacientes con exacerbaciones leves no requieren hospitalización, mientras que las moderadas y graves sí lo requieren; esto conduce a que los costos de los últimos grupos sean mucho más altos, como se observa en la tabla 6. Lo anterior lleva a que las exacerbaciones en Colombia cuesten, en promedio, $9.398.818.

Tabla 6. Costos de manejo de las exacerbaciones de la EPOC de acuerdo con la gravedad

Gravedad	UCI	Hx	Exa	Fr	Costo unitario ponderado	Costo en pesos colombianos, 2007	Costo en pesos colombianos ajustados y ponderado, 2013
Leve	0,00	0,00	589,47	80	471,58	896.000,00	1.030.400,00
Moderado	0,00	3.229	3.229,73	10	322,97	613.648,70	705.696,01
Grave y muy grave	8.460,16	3.229	11.689,89	10	3.506,97	6.663.237,30	7.662.722,90
Total					**4.301,52**	**8.172.886,00**	**9.398.818,90**

Abreviaturas: UCI = hospitalización en UCI; Hx = hospitalización; Exa = exacerbación; Fr = frecuencia (46).

El costo unitario de la espirometría pre- y posbroncodilatadora, estudio requerido para el diagnóstico de la EPOC, es de $43.368 (tarifa ISS 2001+30%) y puede ir desde $40.082 hasta $46.704, dependiendo del incremento de la tarifa ISS 2001 (47) entre 20 o 40%, respectivamente.

Al respecto, es importante mencionar que según la medición de los costos de las actividades que se efectúan para la búsqueda de los casos en las estrategias y de acuerdo con los supuestos descritos, lo más económico es la medición de un Piko-6 y luego la medición de los factores de riesgo por parte de enfermería; por último, la aplicación de cuestionarios estandarizados por un médico (tabla 7).

Tabla 7. Costos de las actividades para aplicar la medición de la búsqueda de los casos

Actividades	Salario	Prestaciones sociales	Costo de salario + prestaciones	Horas de trabajo	Costo de hora	Costo de minuto	Tiempo estimado	Costo total
Factores de riesgo (enfermería)	2.000.000	1.080.000	3.080.000	192	16.042	267	15	4.010
Cuestionario (médico general)	3.500.000	1.890.000	5.390.000	192	28.073	468	20	9.358
Piko-6 (técnico de función pulmonar)	1.200.000	648.000	1.848.000	192	9.625	160	10	1.604

6.2. Efectividad (anexo 4)

El objetivo de practicar tamización en la población general es hacer un diagnóstico idealmente temprano de sujetos con la EPOC a los que no se les haya realizado previamente; así, es importante tener un sistema o una herramienta con buenas características operativas para intentar disminuir los falsos positivos y negativos.

La información de efectividad de las diferentes estrategias está consignada en el numeral 4.

6.3. Relación costo-efectividad

6.3.1. Costo - efectividad de realizar tamizado

La estrategia de tamización se aplicó en una cohorte hipotética de 1.000 sujetos, a quienes se les hizo la intervención con la cual se haría el diagnóstico que corresponde a la espirometría. El costo de la espirometría inicial, como se mencionó previamente, es de $43.368, que para 1.000 sujetos es de $43.368.000. Se detectaron 89 sujetos, de acuerdo con la prevalencia encontrada en el estudio PREPOCOL (27); de ellos, el 80% (66) estaban en estadios leves y el 20% (16), en estadios moderados, graves y muy graves. En estos últimos, hacer algunas intervenciones produce disminución de las exacerbaciones, que sería el mayor impacto de este programa de tamización. En consecuencia con esta aproximación, se decidió extraer de la literatura la frecuencia de episodios de exacerbación descritos en los estudios en los cuales se demostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo placebo y los estudios de esteroides inhalados, β-miméticos de larga acción y anticolinérgicos de larga acción (tabla 8).

Tabla 8. Distribución de la cohorte de 1.000 sujetos, con la prevalencia y las exacerbaciones de la población del grupo placebo de los estudios

Población completa	Espirometría	Prevalencia de la EPOC en 1.000 habitantes			Comparador Anexo 5	Exacerbación grupo placebo		
		Min.	X	Máx.		Min.	X	Máx.
1.000	1.000,00	82,00	89,00	97,00				
EPOC leve		65,60	71,20	77,60				
EPOC Moderado		8,20	8,90	9,70	Esteroides (EI1)	3,71	4,02	4,38
EPOC grave y muy grave		8,20	8,90	9,70	Esteroides (EI2)	3,71	4,02	4,38
EPOC moderado		8,20	8,90	9,70	BALA1	2,46	2,67	2,91
EPOC grave y muy grave		8,20	8,90	9,70	BALA2	2,46	2,67	2,91
EPOC moderado		8,20	8,90	9,70	ACLA1	3,62	3,93	4,29
EPOC grave y muy grave		8,20	8,90	9,70	ACLA2	3,62	3,93	4,29

Abreviaturas: Min. = mínimo; Máx. = máximo; X = promedio; BALA = β-agonista de larga acción; ACLA = anticolinérgico de larga acción.

El costo promedio de una exacerbación (tabla 6) es de $7.662.722,90 para los casos graves y muy graves, y $705.696,01 para los casos moderados, lo que lleva a que el costo de las exacerbaciones de los diferentes grupos sea entre 22 y 33 millones de pesos (tabla 9). Si realizamos un balance entre lo que invertimos en el programa por las espirometrías ($43.368.000) y los costos evitados ($33.664.475,59). La inversión de dinero es mayor que los gastos evitados por las exacerbaciones, aún teniendo la situación que más favorece el realizar tamizado, como es el compararlo contra placebo; pues de acuerdo al GDG este se tomó como la alternativa de no hacer nada.

Tabla 9. Costos evitados de las exacerbaciones estimadas de la población del grupo placebo de los estudios

Comparador	Exacerbación en grupo placebo			Costos unitario, valor promedio unitario de exacerbación	Costo por todas las exacerbaciones	Costo total según el tipo de intervención y severidades
	Mín.	X	Máx.			
EI1	3,71	4,02	4,38	705.696,01	2.838.873,91	
EI2	3,71	4,02	4,38	7.662.722,90	30.825.601,68	33.664.475,59
BALA1	2,46	2,67	2,91	705.696,01	1.884.208,35	
BALA2	2,46	2,67	2,91	7.662.722,90	20.459.470,14	22.343.678,49
ACLA1	3,62	3,93	4,29	705.696,01	2.776.066,96	
ACLA2	3,62	3,93	4,29	7.662.722,90	30.143.619,34	32.919.686,31

Abreviaturas: X = promedio; Mín. = mínimo; Máx. = máximo; EI = esteroides inhalados; BALA = β-agonistas de larga acción; ACLA = anticolinérgicos de larga acción.

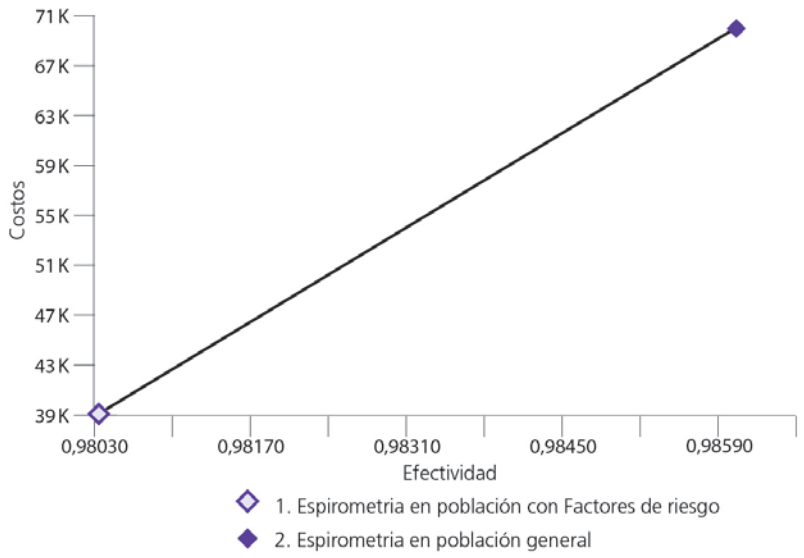
El segundo análisis del tamizaje se hizo usando el árbol de decisiones descrito en el anexo 1, en el cual se compara practicar espirometría en población general o espirometría en la población con factores de riesgo para obtener casos correctamente diagnosticados; teniendo en cuenta la prevalencia promedio de la población general de 8,9% de PREPOCOL (27), se obtiene que el costo de la estrategia de tamizar la población general (PG) es de $70.987,87 y la de la población con factores de riesgo (FR) es de $39.793,60, con una diferencia en efectividad de 0,98590 y 0,98030, respectivamente. De acuerdo con esto, es más costo-efectivo practicar espirometría en el grupo de población con factores de riesgo, y si se desea practicar espirometría en población general es necesario invertir $31.409 para poder obtener un caso más de correcto diagnóstico (tabla 10, figura 1).

Tabla 10. Relación costo-efectividad de las estrategias de tamizado

Estrategia	Costos	Costo marginal	Efectividad	Efectividad marginal	C/E	C/E marginal
Espiro en PG	70.987,87		0,98590		72.003,11	
Espiro en FR	39.793,60	31.194,27	0,98030	0,00560	40.593,29	31.409,83

Abreviaturas: Espiro = espirometría; PG = población general; FR = población con factores de riesgo.

Figura 1. Análisis de costo-efectividad de tamizar en población general



6.3.2. Evaluación de costo-efectividad de búsqueda de casos

Para la búsqueda de casos se partió de población con factores de riesgo (FR). Como se observa en el árbol de decisiones del anexo 2, se tienen en cuenta cuatro alternativas; al efectuar el análisis de costo-efectividad de los casos correctamente diagnosticados sin tener en cuenta las consecuencias de estos, se obtiene que es más costo-efectivo practicar la medición del Piko-6. Es importante mencionar que las diferencias en efectividad de las diferentes estrategias son muy pequeñas, como se observa en la figura 2 y la tabla 11 (Anexo 4), y las diferencias más importantes están dadas por el costo de la estrategia.

La estrategia más costo efectiva fue el realizar la determinación del Piko-6 en población con factores de riesgo (FR) y si no tiene disponible este equipo es necesario invertir 230.803 pesos por casa caso correctamente diagnosticado usando cuestionario estandarizado en esta población. El realizar solo la

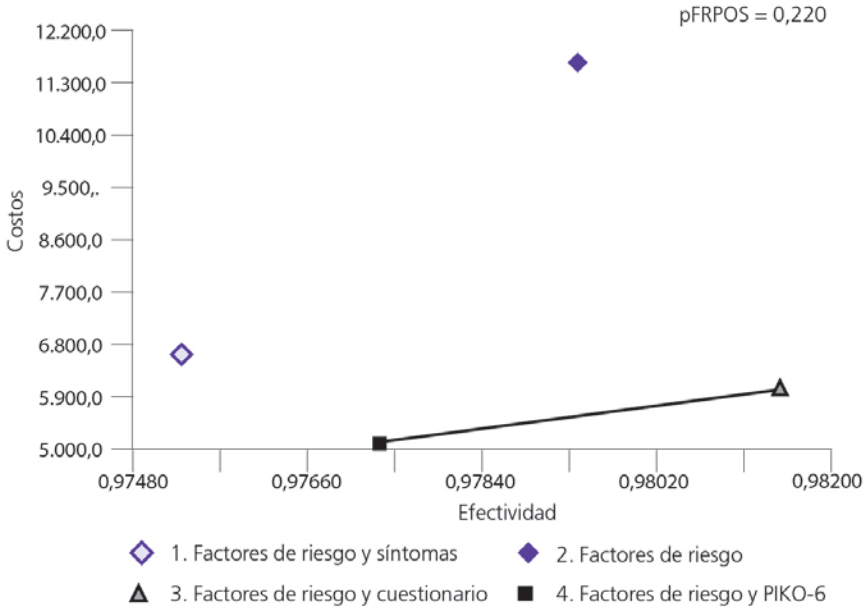
determinación de los FR o esto más la medición de los síntomas, no son estrategias costo-efectivas y son dominadas por las anteriores (Tabla 11.) suficiente.

Tabla 11. Análisis de costo-efectividad de la búsqueda de casos correctamente diagnosticados de la EPOC

Estrategias	Costos	Costo marginal	Efectividad	Efectividad marginal	C/E	C/E marginal
4. FR y Piko-6	5.110		0,98		5.229	
3. FR y cuestionario	6.069	959	0,98	0	6.184	230.803
1. FR y síntomas	6.651	581	0,98	-0,01	6.819	Dominado
2. FR	11.711	5.641	0,98	0	11.957	Dominado

Abreviaturas: Fr: población con factores de riesgo

Figura 2. Análisis de costo-efectividad de las diferentes estrategias para búsqueda de casos correctamente diagnosticados de la EPOC



Abreviatura: pFRPOS= probabilidad de población con factores riesgo positivos.

Como una segunda estrategia se decidió incluir las consecuencias de los casos correctamente diagnosticados, como se describió previamente, en cada una de las estrategias se incluyen las consecuencias, como aplicar un tratamiento inadecuado si se tiene un falso positivo o la ausencia de

tratamiento en los casos de falsos negativos, por lo que se pueden presentar exacerbaciones (se asumió que todos los pacientes lo presentan).

Al efectuar el análisis de costo-efectividad de los casos correctamente diagnosticados con inclusión de los costos de las consecuencias de estos (exacerbaciones y tratamiento innecesarios), se obtiene que es más costo-efectivo practicar un cuestionario estructurado. Es importante mencionar que las diferencias en efectividad de las diferentes estrategias son muy pequeñas, como se observa en la figura 3 y la tabla 12, y las diferencias más importantes están dadas por el costo de la estrategia.

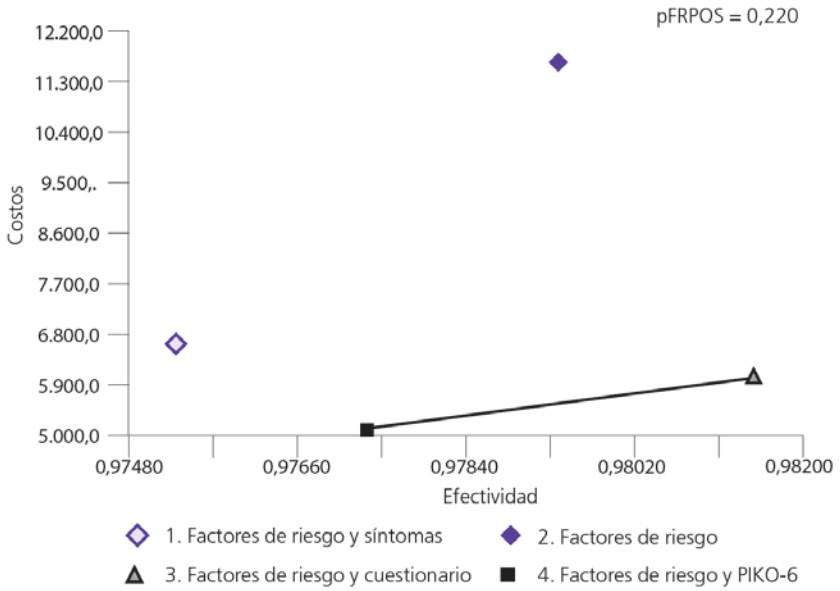
Con la inclusión de las consecuencias se obtiene que la única estrategia que es costo-efectiva es realizar la determinación de los FR y asociarle una evaluación con un cuestionario estructurado, las demás alternativas son dominadas por esta estrategia (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de costo-efectividad de la búsqueda de casos de la EPOC al incluir consecuencias (exacerbaciones)

Estrategias	Costos	Costo marginal	Efectividad	Efectividad marginal	C/E	C/E marginal
3. FR y cuestionario	1.044.297		0,98		1.063.973	
2. FR	1.140.029	95.731	0,98	0	1.164.013	Dominado
4. FR y Piko-6	1.159.169	114.871	0,98	0	1.186.028	Dominado
1. FR y síntomas	1.254.286	209.988	0,98	-0,01	1.286.026	Dominado

Abreviaturas: FR = población con factores de riesgo, C = costo, E = efectividad.

Figura 3. Análisis de costo-efectividad de las diferentes estrategias para búsqueda de casos de la EPOC, con inclusión se las consecuencias



6.4. Resultados del análisis de sensibilidad

6.4.1. Evaluación de tamizar en población general

Asumiendo el mejor escenario para tamizar, se puede observar que el menor costo de la espirometría puede llegar a ser de (ISS+20%), lo que corresponde a un costo por estudio de $40.032, o sea $40.032.000 por la intervención de los 1.000 sujetos, y el máximo número de exacerbaciones que se esperan que ocurran se presentaría en el grupo de esteroides inhalados de 4,38 sujetos moderados y 4,38 sujetos graves y muy severos, lo que lleva a un gasto de recursos de $36.690.495,95, lo que indica que en ningún caso esta relación de inversión de dinero en la estrategia es menor que las exacerbaciones evitadas.

Un segundo aspecto a tener en cuenta es la prevalencia de la EPOC en la población colombiana que, de acuerdo con el estudio PREPOCOL, se encontró desde 6,5 hasta 13,5% (27), por lo que se decidió practicar un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta este cambio de prevalencia (tabla 13), en el que se observa que tamizar en la población con factores de riesgo continúa siendo más costo-efectivo que hacerlo en la población general.

Tabla 13. Análisis de sensibilidad de la relación costo-efectividad de las estrategias de tamizar de acuerdo con la prevalencia de la enfermedad

Prevalencia en población general	Estrategias	Costos	Costo marginal	Efectividad	Efectividad marginal	C/E	C/E marginal
0,065	1. Espirometría en población con FR	39.010		0,98		39.793	
	2. Espirometría en PG	70.000	30.989	0,99	0,01	70.911	4.543.920
0,0825	1. Espirometría en población con FR	39.010		0,98		39.793	
	2. Espirometría en PG	70.000	30.989	0,99	0,01	70.967	5.122.238
0,1	1. Espirometría en población con FR	39.010		0,98		39.793	
	2. Espirometría en PG	70.000	30.989	0,99	0,01	71.022	5.869.231
0,1175	1. Espirometría en población con FR	39.010		0,98		39.793	
	2. Espirometría en PG	70.000	30.989	0,98	0	71.078	6.871.294
0,135	1. Espirometría en población con FR	39.010		0,98		39.793	
	2. Espirometría en PG	*70.000*	*30.989*	*0,98*	*0*	*71.133*	*8.285.973*

Abreviaturas: FR = factores de riesgo; PG = población general.

6.4.2. Evaluación de búsqueda de casos en población con factores de riesgo

Para determinar cuáles aspectos pueden influir en el análisis de costo-efectividad base de la búsqueda de casos, se revisaron primero los costos, como se observa la gráfica 4, es igual si se realiza cambios del costo del cuestionario y se compara con todos los demás costos, y dentro de ellos, el valor de las exacerbaciones; pero si se cambia esta cifra no hay variación importante en el desenlace que se obtiene, pues todos los brazos del árbol están afectados de la misma manera.

Para determinar si alguna de las probabilidades puede afectar de manera importante los resultados, se practicó un análisis de tornado (figura 5), en el que se puede definir la frecuencia de los factores de riesgo y la probabilidad de verdaderos negativos (VN) en sujetos con FR negativos.

Figura 4. Análisis de sensibilidad de costos

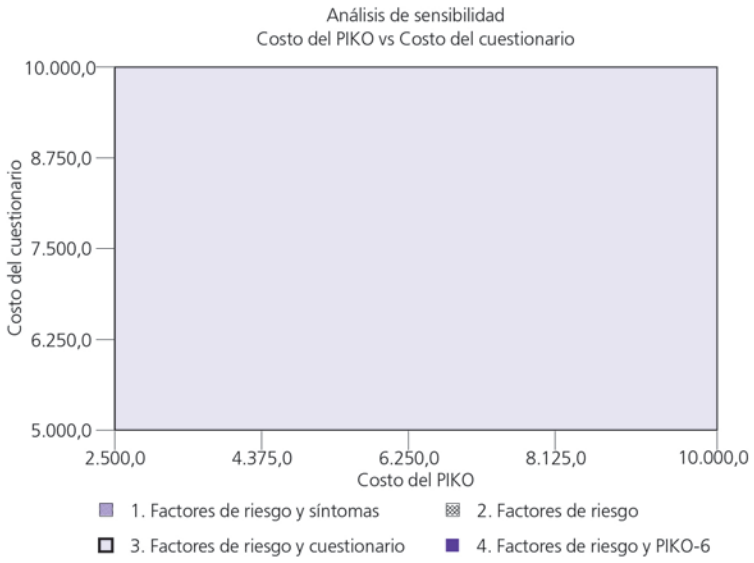
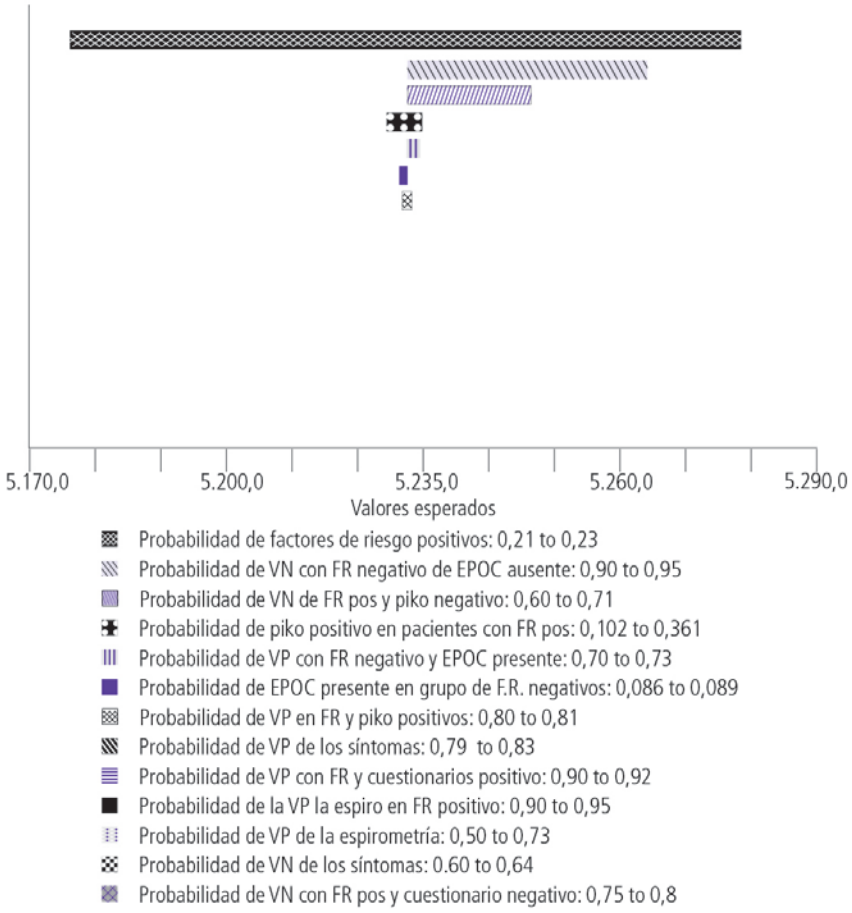


Figura 5. Análisis de sensibilidad de tornado de las diferentes probabilidades del modelo de búsqueda de casos



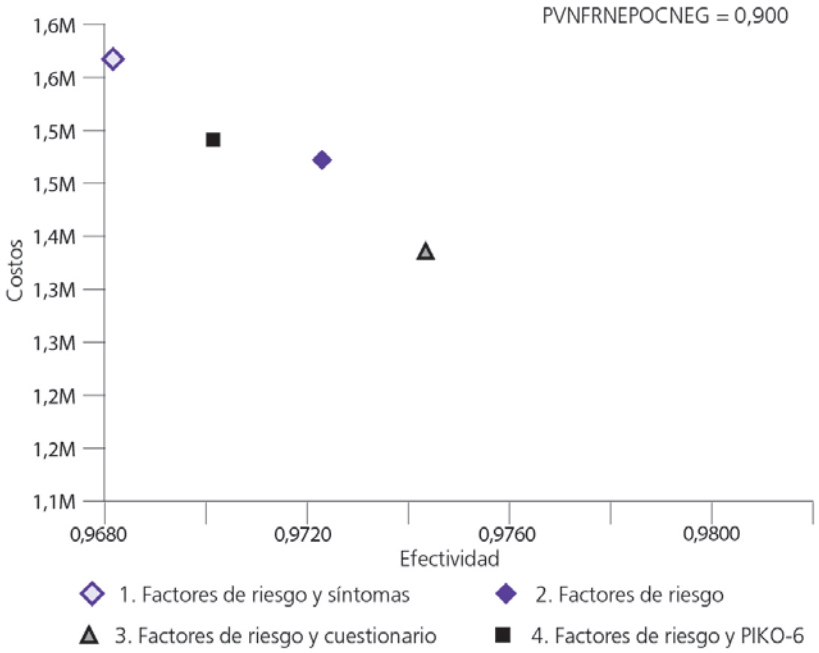
De acuerdo a los resultados del análisis de tornado, se practicó el análisis de sensibilidad de la frecuencia de los factores de riesgo en la población, aunque el resultado de los estudios fue en un rango de 0,21 a 0,23; pero se decidió ampliar el rango de 10 a 36% (tabla 14), en el que se observa que continúa siendo la estrategia más costo-efectiva hacer una evaluación con cuestionarios estructurados.

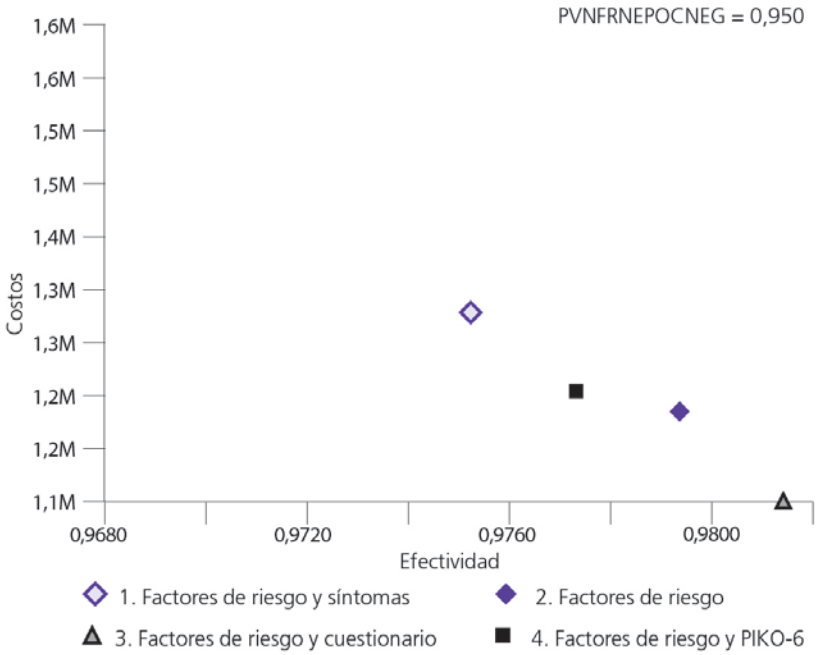
Tabla 14. Análisis de sensibilidad de la relación costo-efectividad de las estrategias de búsqueda de casos de acuerdo con la frecuencia de los factores de riesgo (FR)

Probabilidad de FR positivos	Estrategias	Costos	Costo marginal	Efectividad	Efectividad marginal	C/E	C/E marginal
0,102	3. FR y cuestionario	956.695		0,98		972.288	
	2. FR	1.001.079	44.384	0,98	0	1.018.410	Dominado
	4. FR y Piko-6	1.009.953	53.258	0,98	0	1.028.427	Dominado
	1. FR y síntomas	1.054.053	97.358	0,98	0	1.074.366	Dominado
0,16675	3. FR y cuestionario	1.004.765		0,98		1.022.542	
	2. FR	1.077.325	72.559	0,98	0	1.098.175	Dominado
	4. FR y Piko-6	1.091.832	87.067	0,98	0	1.114.721	Dominado
	1. FR y síntomas	1.163.926	159.161	0,98	0	1.190.200	Dominado
0,2315	3. FR y cuestionario	1.052.835		0,98		1.072.933	
	2. FR	1.153.570	100.735	0,98	0	1.178.260	Dominado
	4. FR y Piko-6	1.173.711	120.875	0,98	0	1.201.468	Dominado
	1. FR y síntomas	1.273.800	220.964	0,97	-0,01	1.306.788	Dominado
0,29625	3. FR y cuestionario	1.100.905		0,98		1.123.464	
	2. FR	1.229.816	128.910	0,98	0	1.258.669	Dominado
	4. FR y Piko-6	1.255.590	154.684	0,97	-0,01	1.288.673	Dominado
	1. FR y síntomas	1.383.674	282.768	0,97	-0,01	1.424.136	Dominado
0,361	3. FR y cuestionario	1.148.976		0,98		1.174.133	
	2. FR	1.306.062	157.086	0,98	0	1.339.402	Dominado
	4. FR y Piko-6	1.337.469	188.493	0,97	-0,01	1.376.339	Dominado
	1. FR y síntomas	1.493.547	344.571	0,97	-0,01	1.542.252	Dominado

Se realizó también un análisis de las variaciones de la probabilidad de verdaderos negativos en sujetos con FR negativos, como se observa en la figura 4 a (probabilidad del 90%) y b (probabilidad del 95%), que fueron las probabilidades obtenidas de la literatura. No hay diferencia en el resultado de la relación costo-efectividad; siendo la medición de los FR y realizar un cuestionario estructurado la mejor estrategia, desde el punto de vista de relación de costo y efectividad.

Figura 6. Análisis de sensibilidad de probabilidad de verdaderos negativos en sujetos con FR negativos del modelo de búsqueda de casos





Se realizó análisis teniendo en cuenta la probabilidad de verdaderos negativos con el Piko-6 en pacientes con FR positivos y se observa que la decisión de realizar determinación de FR y cuestionario estructurado continúa siendo la estrategia más costo-efectiva (tabla 15).

Tabla 15. Análisis de sensibilidad dela probabilidad de verdaderos negativos del Piko-6 en pacientes con FR positivos

pVNFRPOSPIKONEG	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad marginal	C/E	C/E marginal
0,6	3. FR y cuestionario	996.774,50		0,98		1.015.555,03	
	2. FR	1.089.825,77	93.051,27	0,98	0	1.112.753,93	(Dominado)
	1. FR y síntomas	1.194.046,05	197.271,55	0,98	-0,01	1.224.261,78	(Dominado)
	4. FR y PIKO-6	1.245.558,54	248.784,05	0,97	-0,01	1.279.361,42	(Dominado)
0,6275	3. FR y cuestionario	996.774,50		0,98		1.015.555,03	
	2. FR	1.089.825,77	93.051,27	0,98	0	1.112.753,93	(Dominado)
	1. FR y síntomas	1.194.046,05	197.271,55	0,98	-0,01	1.224.261,78	(Dominado)
	4. FR y PIKO-6	1.211.218,92	214.444,42	0,97	-0,01	1.242.884,99	(Dominado)
0,655	3. FR y cuestionario	996.774,50		0,98		1.015.555,03	
	2. FR	1.089.825,77	93.051,27	0,98	0	1.112.753,93	(Dominado)
	4. FR y PIKO-6	1.176.879,29	180.104,80	0,98	-0,01	1.206.479,15	(Dominado)
	1. FR y síntomas	1.194.046,05	197.271,55	0,98	-0,01	1.224.261,78	(Dominado)
0,6825	3. FR y cuestionario	996.774,50		0,98		1.015.555,03	
	2. FR	1.089.825,77	93.051,27	0,98	0	1.112.753,93	(Dominado)
	4. FR y PIKO-6	1.142.539,67	145.765,17	0,98	-0,01	1.170.143,69	(Dominado)
	1. FR y síntomas	1.194.046,05	197.271,55	0,98	-0,01	1.224.261,78	(Dominado)
0,71	3. FR y cuestionario	996.774,50		0,98		1.015.555,03	
	2. FR	1.089.825,77	93.051,27	0,98	0	1.112.753,93	(Dominado)
	4. FR y PIKO-6	1.108.200,04	111.425,55	0,98	0	1.133.878,40	(Dominado)
	1. FR y síntomas	1.194.046,05	197.271,55	0,98	-0,01	1.224.261,78	(Dominado)

Abreviatura: pVNFRPOSPIKONEG=probabilidad de verdaderos negativos del Piko-6 en pacientes con FR positivos.

7. Discusión

7.1. Resumen de resultados

Este análisis presentó la evaluación económica en salud aplicada a la relación de costo-efectividad de la estrategia de tamizar con espirometría en la población general frente a población con factores de riesgo. Al mismo tiempo se decidió realizar un análisis de la búsqueda de casos con diferentes alternativas, dentro de las que se incluyeron: realizar medición de PiKo-6®, cuestionario estructurado o medir síntomas.

La metodología empleada incluyó la definición de la pregunta económica de alta relevancia establecida por los expertos clínicos del GDG y su refinamiento hasta concretar sus principales aspectos en el formato PECOT-R, seguido de la revisión sistemática de la literatura publicada sobre evaluaciones económicas que consideraran estas estrategias, hasta llegar al diseño de un análisis económico basado en dos modelos de árbol de decisiones, primero con una estrategia de tamizar y la segunda como una estrategia para búsqueda de casos; los desenlaces corresponden a los casos correctamente diagnosticados y los tratamientos efectuados de manera innecesaria. La evaluación económica se aplicó a sujetos mayores de 40 años.

La mayoría de las publicaciones se enfocan en otros aspectos diferentes, en especial en las evaluaciones económicas de las estrategias de tratamiento, y muy pocas en tamizar o en la búsqueda de casos.

Los resultados expuestos muestran que es más costo-efectivo tamizar a población con factores de riesgo que a la población general y que la inversión en tamizado a la población general es mayor que el beneficio que se obtiene por las exacerbaciones evitadas. Practicar una evaluación con un cuestionario estructurado mejora la relación costo-efectividad de casos correctamente diagnosticados, sin tener en cuenta las consecuencias de estas o al incluirlas.

7.2. Limitaciones del estudio

Aunque las alternativas incluidas en el estudio mostraron la robustez de los resultados en los diferentes escenarios considerados, se presentan limitaciones importantes. Primero, no existe información en la literatura que permita demostrar con robustez las diferencias entre las diferentes alternativas de detección de casos. Segundo, el análisis de costo-utilidad se basa en las utilidades tomadas de GDG, se usó como ayuda las levantadas en otros países con características culturales y de servicios muy diferentes a las colombianas, dado que para Colombia esta información no existe y para su estimación

se requieren estudios bien conducidos en una muestra importante de pacientes. Con el tiempo disponible no fue posible realizarlo.

7.3. Futuras investigaciones

Es importante que se considere la necesidad de hacer estudios clínicos que permitan contar con información relevante sobre la población colombiana respecto a las actividades de tamizar y de búsqueda de casos, de manera que se pueda practicar un estudio de costo-efectividad que permita incluir con datos certeros la opción más económica, de acuerdo con los resultados del presente análisis.

Desde una perspectiva del pagador, quedan retos sobre la medición y valoración de recursos de la aplicación de una estrategia grande de búsqueda de casos y los beneficios obtenidos por ella.

8. Conclusiones

Tamizar en la población general es más costo-efectivo tamizar a población con factores de riesgo que a la población general y que la inversión en tamizado a la población general es mayor que el beneficio que se obtiene por las exacerbaciones evitadas. Al hacer una búsqueda de casos es más costo-efectivo añadir a la medición de los factores de riesgo la implementación de la evaluación de información con un cuestionario estructurado.

Referencias

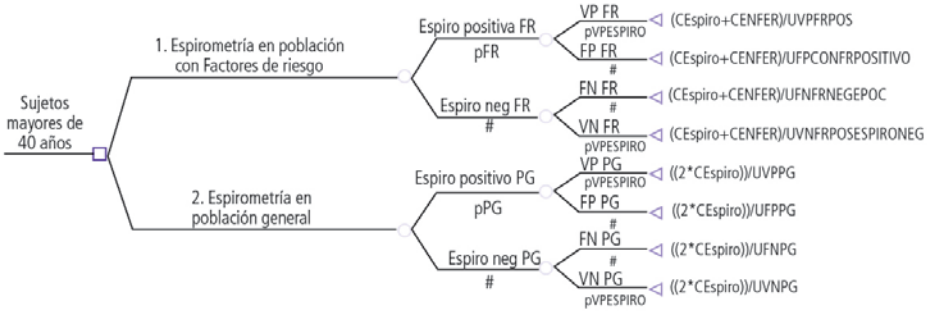
1. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. Eur Respir J. 2013;41:548-55.
2. Konstantikaki V, Kostikas K, Minas M, et al. Comparison of a network of primary care physicians and an open spirometry programme for COPD diagnosis. Respir Med. 2011;105:274-81.
3. Desalu OO, Busari OA, Onyedum CC, et al. Evaluation of current knowledge, awareness and practice of spirometry among hospital -based Nigerian doctors. BMC Pulm Med. 2009;9:50.
4. Løkke A, Christensen LB, Fuglsang C. [Walk-in spirometry pilot project for discovering of early chronic obstructive pulmonary disease]. Ugeskr Laeger. 2009;171:3083-8.
5. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2009;374:721-32.
6. Lin K, Watkins B, Johnson T, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). [internet]. 2008 [citado 2013 jun. 10]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33976/

7. Wallace LD, Troy KE. Office-based spirometry for early detection of obstructive lung disease. J Am Acad Nurse Pract. 2006;18:414-21.
8. Smith-Sivertsen T, Rortveit G. Should general practitioners screen smokers for COPD? Scand J Prim Health Care. 2004;22:196-201.
9. Chuaychoo B, Maranetra N, Naruman C, et al. The most cost-effective screening method for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. 2003;86:1140-8.
10. Maranetra N, Chuaychoo B, Naruman C, et al. The cost-effectiveness of mini peak expiratory flow as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. 2003;86:1133-9.
11. Chuaychoo B, Maranetra N, Lertakyamanee J, et al. The cost-effectiveness of chest radiography as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. 2003;86:1042-50.
12. Maranetra N, Chuaychoo B, Lertakyamanee J, et al. The cost-effectiveness of a questionnaire as a screening test for chronic obstructive pulmonary disease among the Bangkok elderly. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. 2003;86:1033-41.
13. Badgett RG, Tanaka DJ. Is screening for chronic obstructive pulmonary disease justified? Prev Med. 1997;26:466-72.
14. Petty TL. The National Lung Health Education Program and Managed Care: The importance of early identification and intervention in chronic obstructive pulmonary disease. Dis Manag Health Outcomes. 2001;9:249-54.
15. Petty TL. Definition, epidemiology, course, and prognosis of COPD. Clin Cornerstone. 2003;5:1-10.
16. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. Respir Med. 2003;97(Suppl C):S43-50.
17. Dirven JAM, Tange HJ, Muris JWM, et al. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. Prim Care Respir J. 2013;22:338-43.
18. Sandelowsky H, Ställberg B, Nager A, et al. The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study. BMC Fam Pract. 2011;12:122.
19. Thorn J, Tilling B, Lisspers K, et al. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2012;21:159-66.
20. Haroon S, Adab P, Griffin C, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease in primary care: a pilot randomised controlled trial. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 2013;63:e55-62.

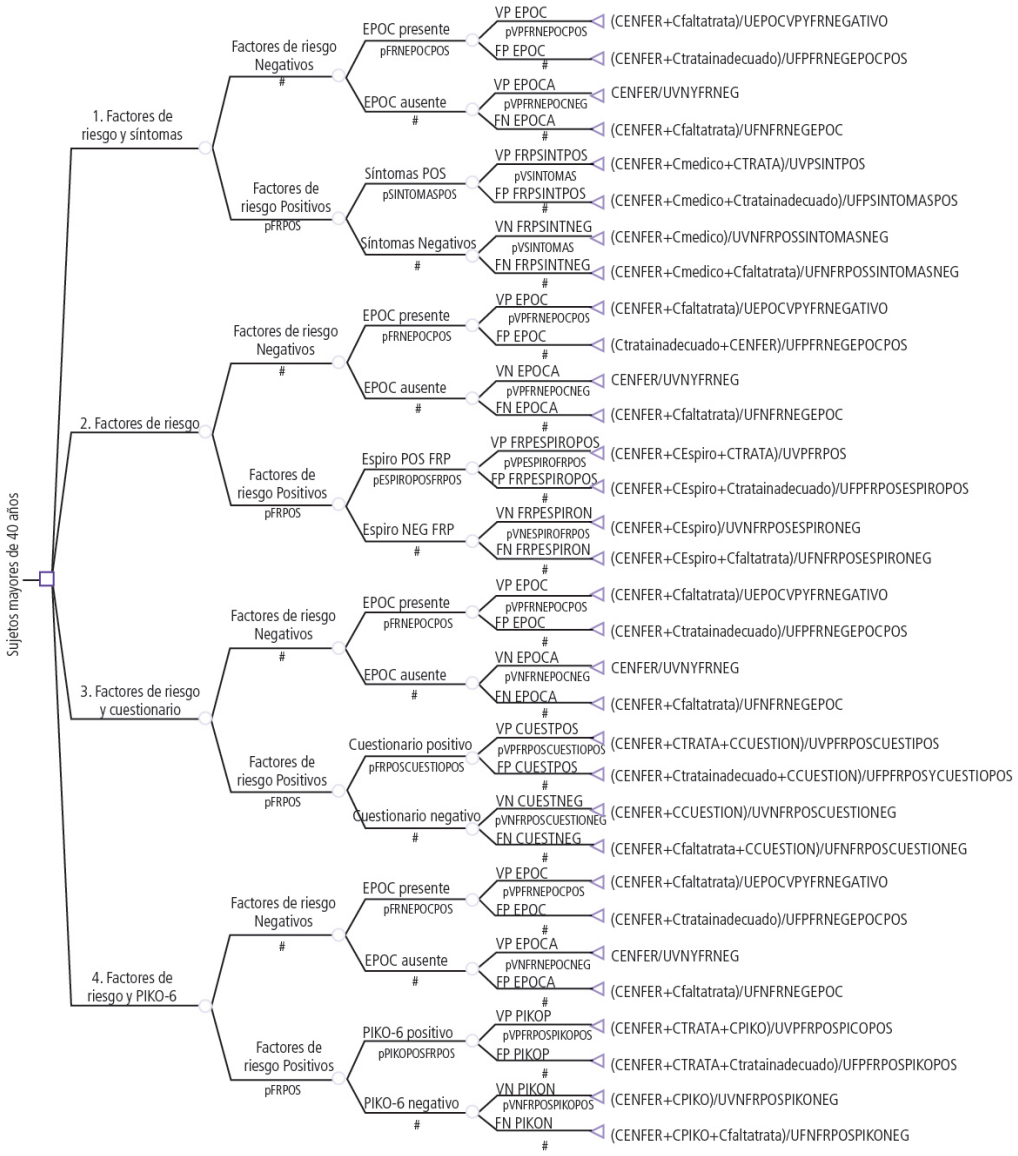
21. Miravitlles M, Fernández I, Guerrero T, et al. [Development and results of a screening program for COPD in primary care. The PADOC Project]. Arch Bronconeumol. 2000;36:500-5. [Artículo en español].
22. COPD case-finding pilot evaluation: null Finding our missing thousands null. Thorax. 2009;64(Suppl):A95.
23. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, et al. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study]. Arch Bronconeumol. 2004;40:72-9. [Artículo en español].
24. Vasankari T, Pietinalho A, Lertola K, et al. Use of spirometry and recording of smoking habits of COPD patients increased in primary health care during national COPD programme. BMC Fam Pract. 2011;12:97.
25. Blood biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. ATS. 2010;181:1 Meeting Abstracts.
26. Clotet J, Gómez-Arbonés X, Ciria C, et al. [Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary health care]. Arch Bronconeumol. 2004;40:155-9. [Artículo en español].
27. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008;133:343-9.
28. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, et al. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. Respirol Carlton Vic. 2003;8:504-8.
29. Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, et al. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 2004;54:201-6.
30. Zielinski J, Bednarek M, Górecka D, et al. Increasing COPD awareness. Eur Respir J. 2006;27:833-52.
31. Godoy I de, Tanni SE, Coelho LS, et al. Smoking cessation program as a tool for the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2007;33:282-6.
32. Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, et al. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2007;16:41-8.
33. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2010;182:673-8.
34. Khan A, Shabbir K, Ansari JK, et al Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers. JPMA J Pak Med Assoc. 2010;60:209-13.
35. Grzetic-Romcevic T, Devcic B, Sonc S. Spirometric testing on World COPD Day. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:141-6.
36. Laniado-Laborin R, Rendón A, Bauerle O. Chronic obstructive pulmonary disease case finding in Mexico in an at-risk population. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011;15:818-23.

37. Calverley PMA, Nordyke RJ, Halbert RJ, et al. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. COPD. 2005;2:225-32.
38. Müllerová H, Wedzicha J, Soriano JB, et al. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys. Respir Med. 2004;98:78-83.
39. Ram FS, Jones P, Jardim J, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. En: The Cochrane Collaboration, Lasserson TJ, Eds. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons [internet]. 2002 [citado 2013 may. 19]. Disponible en: https://bases.javeriana.edu.co/f5-w-687474703a2f2f6f6e6c696e656c6962726172792e77696c65792e636f6d$$/doi/10.1002/14651858.CD003902/abstract
40. Van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. Respirol Carlton Vic. 2005;10:323-33.
41. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, et al. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. Arch Bronconeumol. 2010;46:426-32.
42. Frith P, Crockett A, Beilby J, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. 2011;20:190-198.
43. Jouneau S, Boché A, Brinchault G, et al. On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France. Int Arch Occup Environ Health. 2012;85:623-30.
44. Nelson SB, LaVange LM, Nie Y, et al. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. Chest. 2012;142:358-66.
45. Drummond MF. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press; 2005.
46. Pérez N. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia (proyecto multipropósito de la OPS) [internet]. 2007 [citado 2014 feb. 19]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=788&pagID=924
47. Colombia, Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, por el cual se aprueba el Manual de tarifas de la entidad promotora de salud del seguro social (EPS-ISS). [internet]. 2001 [citado 2014 feb. 19]. Disponible en: http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf. 2001.

Anexo 1. Árbol para tamizaje



Anexo 2. Árbol para búsqueda de casos



Anexo 3. Parámetros usados en los modelos

Nombre	Descripción	Valor	Baja	Alta
CCUESTION	Costo del cuestionario	9.357	5.000	10.000
CENFER	Costo de medición de factores de riesgo	4.010	3.000	5.000
CEspiro	Costo de espirometría	35.000	15.000	75.000
Cfaltatrata	Costo de falta de tratamiento	7.276.886	5.000.000	10.000.000
Cmedico	Costo de consulta medica	12.000	8.000	35.000
CPIKO	Costo de PIKO-6	5.000	2.500	10.000
CTRATA	Costos de tratamiento	1.692.710	1.000.000	3.000.000
Ctratainadecuado	Costo de tratamiento inadecuado	1.692.710	1.000.000	3.000.000
pESPIROPOSFRPOS	PROBABILIDAD DE ESPIRO POSITIVA EN FR POSITIVOS	0,22	0,10	0,36
pFRNEPOCPOS	PROBABILIDAD DE EPOC PRESENTE EN GRUPO DE F.R. NEGATIVOS	0,09	0,09	0,09
pFRPOS	PROBABILIDAD DE FACTORRES DE RIESGO POSTIVOS	0,22	0,10	0,36
pFRPOSCUESTIOPOS	PROBABILIDAD DE FR Y CUESTIONARIO POS	0,22	0,10	0,36
pPG	PROBABILIDAD DE EPOC EN POBLACION GENERAL	0,09	0,07	0,14
pPIKOPOSFRPOS	PROBABILIDAD DE PIKO POSITIVO EN PACIENTES CON FR POS	0,22	0,10	0,36
pSINTOMASPOS	PROBABILIDAD DE SINTOMAS POSITIVOS	0,34	0,25	0,36
pVNESPIRO	PROBABILIDAD DE VN DE LA ESPIROMETRIA	0,95	0,50	0,95
pVNESPIROFRPOS	PROBAILIDAD DE VN DE ESPIRO CON FR POSITIVO	0,73	0,70	0,73
PVNFRNEPOCNEG	PROBABILIDAD DE VN CON FR NEGATIVO DE EPOC AUSENTE	0,95	0,90	0,95
pVNFRPOSCUESTIONEG	PROBABILIDAD DE VN CON FR POS Y CUESTIONARIO NEGATIVO	0,80	0,75	0,80
pVNFRPOSPIKOPOS	PROBABILIDAD DE VN DE FR POS Y PIKO NEGATIVO	0,71	0,60	0,71
pVNSINTOMAS	PROBABILIDAD DE VN DE LOS SINTOMAS	0,62	0,60	0,64
pVPESPIRO	PROBABILIDAD DE VP DE LA ESPIROMETRIA	0,73	0,50	0,73
pVPESPIROFRPOS	PROBABILIDAD DE VP LA ESPIRO EN FR POSITIVO	0,95	0,90	0,95
pVPFRNEPOCPOS	PROBABILIDAD DE VP CON FR NEGATIVO Y EPOC PRESENTE	0,73	0,70	0,73
pVPFRPOSCUESTIOPOS	PROBABILIDAD DE VP CON FR Y CUESTIONARIO POSITIVOS	0,92	0,90	0,92
pVPFRPOSPIKOPOS	PROBABILIDA DE VP EN FR Y PIKO POSITIVOS	0,81	0,80	0,81
pVPSINTOMAS	PROBABILIDAD DE VP DE LOS SINTOMAS	0,81	0,79	0,83
UEPOCVPYFRNEGATIVO	UTILIDAD DE EPOC VP CON FR NEGATIVO	1,00	0,80	1,00
UFNFRNEGEPOC	UTILIDAD DE FN EN FR NEGATIVO DE EPOC NEGATIVO	0,80	0,50	0,95
UFNFRPOSCUESTIONEG	UTILIDAD DE FN CON FR POS Y CUESTIONARIO NEGATIVO	0,80	0,50	0,95

UFNFRPOSESPIRONEG	UTILIDAD DE FN DE FR POS Y ESPIRO NEG	0,80	0,50	0,95
UFNFRPOSPIKONEG	UTILIDAD DE FN CON FR POS Y PIKO NEG	0,80	0,50	0,95
UFNFRPOSSINTOMASNEG	UTILIDAD DE FN CON FR POS Y SINTOMAS NEGATIVOS	0,80	0,50	0,95
UFNPG	UTILIDAD DE FN EN POBLACION GENRAL	0,80	0,50	0,95
UFPCONFRPOSITIVO	UTILIDAD DE FP CON FR POSITIVO Y ESPIRO POSITIVA	0,80	0,50	0,85
UFPFRNEGEPOCPOS	UTILIDAD DE FP EN FR NEGATIVOS DE EPOC POS	0,80	0,50	0,95
UFPFRPOSESPIROPOS	UTILIDAD DE FP CON FR POS Y ESPIRO POS	0,80	0,50	0,95
UFPFRPOSPIKOPOS	UTILIDAD DE FP FRPOS Y PIKO POS	0,80	0,50	0,95
UFPFRPOSYCUESTIOPOS	UTILIDAD DE FP DE FR POS Y CUESTIONARIO POSITIVO	0,80	0,50	0,95
UFPPG	UTILIDAD DE FP EN POBLACION GENERAL	0,80	0,50	0,95
UFPSINTOMASPOS	UTILIDAD DE FP EN SINTOMAS POSITIVOS	0,80	0,50	0,95
UVNFRPOSCUESTIONEG	UTILIDAD DE VN CON FR POS Y CUESTIONARIO NEGA	1,00	0,80	1,00
UVNFRPOSESPIRONEG	UTILIDAD DE VN FR POS Y ESPIRO NEGA	1,00	0,80	1,00
UVNFRPOSPIKONEG	UTILIDAD DE VN FRPOS Y PIKO NEG	1,00	0,80	1,00
UVNFRPOSSINTOMASNEG	UTILIDAD DE VN EN FR POS PERO SINTOMAS NEGATIVOS	1,00	0,80	1,00
UVNPG	UTILIDAD DE VN EN POBLACION GENERAL	1,00	0,80	1,00
UVNYFRNEG	UTILIDAD DE VN EN FACTOR DE RIESGO NEGATIVO Y EPOC AUSENTE	1,00	0,80	1,00
UVPFRPOS	UTILIDAD DE VP CON FR POSITIVOS	1,00	0,80	1,00
UVPFRPOSCUESTIPOS	UTILIDAD DE VP DE FR POS Y CUESTIONARIO POS	1,00	0,80	1,00
UVPFRPOSPICOPOS	UTILIDAD DE VP CON FR Y PICO POS	1,00	0,80	1,00
UVPPG	UTILIDAD DE VP EN POBLACION GENERAL	1,00	0,80	1,00
UVPSINTPOS	UTILIDAD DE VP CON FR POSITIVO Y SINTOMAS POSITIVOS	1,00	0,80	1,00

Anexo 4. Resumen de evidencia científica

Referencia/Tipo de estudio	Comparación	Población	Desenlaces		
			Prevalencia de la población	Prevalencia del estudio	NNSP/NNSE
Konstantikaki V 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo y síntomas		10,8	36,3	11,9/3,6
Schirnhofer 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo y síntomas		15,8	25,1	6,3/3,9
Ulrik 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo y síntomas			34,8	2,8
Zielinski 2006	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos ≥ de 40 años, fumadores o exfumadores con historia de tabaquismo ≥ 10 años	9	23	11/4,34
Hill 2010	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos mayores de 40 años con historia de tabaquismo de al menos 20 años	10 (BOLD)	20,7	10/4,8
Clotet J 2004	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos de 40 a 76 años de edad que fueran fumadores activos desde al menos 10 años antes y refirieran nula o mínima sintomatología respiratoria	Sin datos informados	22	4,5
Godoy 2007	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Fumadores mayores de 40 años, de cualquier género	Sin datos informados	36,1	2,7

Grzetic-Romcevic 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos mayores de 40 años con historia de tabaquismo actual o pasado mayor de 10 paquetes/año	Sin datos informados	10,2	10
Laniado-Laborin 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos con factores de riesgo para la EPOC	7,8 (PLATINO)	20,6	12,8/4,8
Sandelowsky 2011	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos de 40 a 79 años, sin dx previo de la EPOC, fumadores actuales o exfumadores	Sin datos informados	27	3,7
Tinkelman 2007	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos mayores de 40 años con historia de tabaquismo sin dx previo de EPOC	Sin datos informados	18,9	5,3
Takahashi 2003	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Incluía dos poblaciones: pacientes mayores de 40 años con antecedente de tabaquismo y pacientes mayores de 40 años con síntomas respiratorios crónicos de tos o producción de esputo	Sin datos informados	27	3,7
Stratelis 2004	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Adultos fumadores entre 40 y 59 años	Sin datos informados	27	3,7
Khan 2010	Espirometría en personas con factores de riesgo sin síntomas	Hombres de 25-45 años, fumadores de 7-10 paquetes año y grupo comparativo de 100 hombres no fumadores	Sin datos informados	16	6,25

Prevalence of Airway Obstruction Assessed by Lung Function Questionnaire	Cuestionarios	88	25	25%	12%
External validation of a COPD diagnostic questionnaire	Cuestionarios	65,8	54	29%	15%
Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions	Cuestionarios	77	42	27%	13%
Development of a Population-Based Screening Questionnaire for COPD	Cuestionarios	85	45	30%	9%
Validation of a Chronic Obstructive Pulmonary disease screening questionnaire for population surveys	Cuestionarios	92	79,4	56%	3%
Scoring System and Clinical Application of COPD Diagnostic Questionnaires	Cuestionarios	54-82	58-88	Sin datos informados	Sin datos informados
Case-finding options for COPD: Results from the BOLD Study	Cuestionarios	87,5	Sin datos informados	Sin datos informados	Sin datos informados
Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting	Cuestionarios	71	67	38%	11%
Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction	Cuestionarios	73,2	58,2	33%	12%
Early detection of COPD: A case finding study in general practice	Cuestionarios	Sin datos informados	Sin datos informados	Sin datos informados	Sin datos informados

Questionnaires and Pocket Spirometers Provide an Alternative Approach for COPD Screening in the General Population	Piko-6	40,7	97,7	83%	15%
On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France. Jouneau 2012	Piko-6	53	83	47%	14%
Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. Frith 2011	Piko-6	81	71	44%	7%

Anexo 5. Evidencia clínica de comparación de las diferentes opciones contra placebo

Broncodilatadores de larga acción/Corticoides inhalados/Teofilina frente a *placebo* para pacientes con EPOC estable							
Desenlaces	Intervención/ Comparación	Riesgos comparativos* (IC95%:)		Efecto relativo (IC95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo atribuido	Riesgo correspondiente				
		Con el comparador	Con la intervención				
Exacerbaciones							
EI (budesonida, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona)/Placebo	**452 por 1.000**	**406 por 1.000** (366 a 447)	**OR 0,83** (0,7 a 0,98)	2.347 (5 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**		
Teofilina/Placebo	**200 por 1.000**	**76 por 1.000** (24 a 222)	**OR 0,33** (0,1 a 1,14)	90 (2 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Inconsistencia, imprecisión	
BALA (salmeterol, formoterol)/Placebo	**300 por 1.000**	**274 por 1.000** (246 a 305)	**OR 0,88** (0,76 a 1,02)	3.968 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**		
Indacaterol 150 mcg/Placebo	**336 por 1.000**	**305 por 1.000** (247 a 367)	**OR 0,87** (0,65 a 1,15)	869 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Evidencia indirecta, imprecisión	
ACLA (tiotropio)/Placebo	**442 por 1.000**	**382 por 1.000** (357 a 408)	**OR 0,78** (0,7 a 0,87)	23.309 (22 estudios)	⊕⊕⊖⊖ **Baja**	Riesgo de sesgo, inconsistencia	

Anexo 6. FORMATO PARA REPORTAR EL MARCO Y LA DOCUMENTACIÓN TÉCNICA DEL MODELO

DIMENSIONES DE CALIDAD
Define el Problema de decisión Es importante realizar una revisión dentro de las estrategias disponibles para tamizar la población general en búsqueda de casos de EPOC y al mismo tiempo revisar dentro de las diferentes estrategias disponibles para búsqueda de casos para lograr una alternativa que tenga mejor desempeño en la detección de los casos y que sea con un menor inversión de dinero.
Define la Perspectiva y justifica su elección Se usó la perspectiva del tercer pagador.
Define la Estructura Se realizaron varias evaluaciones, la primera de ellas una evaluación de costo-beneficio entre realizar tamizaje o no y el ahorro logrado por las exacerbaciones evitadas al tener un diagnóstico de la enfermedad. El segundo análisis mediante un árbol de decisiones que corresponde a un estudio de costo-efectividad de realizar tamizado en sujetos con factores de riesgo vs a sujetos de la población general y el tercero usando un árbol de decisiones se determinó dentro de las estrategias disponibles para mejorar la detección de los sujetos con factores de riesgo.
Define Estrategias y comparadores y justifica su elección Como se decidió realizar dos evaluaciones de acuerdo al grupo de sujetos, el primero para tamizar la opción es usar espirometria o no usarla, para lo cual se realizó un análisis de costo-beneficio, la otra alternativa era el realizar radiografía de tórax pero esta mostro en los estudios previos que no era un buen método de tamizado, por lo que no se incluyó, y la otra opción es determinar si es mejor realizar tamizado en población general o en grupos de riesgo. Para tamizar, las alternativas fueron: Espirometría en la población general. Espirometría al grupo de sujetos con factores de riesgo. Dentro del grupo de factores de riesgos, se revisó las alternativas disponibles y se incluyeron todas, que se describen a continuación: Solo medición de factores de riesgo. Uso de cuestionarios estructurado. Medición del Piko-6. Presencia de factores de riesgo y síntomas.
Define el Tipo de modelo y justifica su elección Se realizó un modelo de costo-beneficio para la comparación entre realizar tamizaje o no y el costo evitado en exacerbaciones por realizar una detección temprana de la enfermedad. Se realizó un estudio de costo-efectividad entre realizar un tamizaje entre población general y población con factores de riesgo por tener diferencias en costos y en efectividad con estas estrategias y para las diferentes estrategias
Define el Horizonte de tiempo y justifica su elección Para el análisis de costo-beneficio se tomó como punto de corte un año, pues la evaluación de este desenlace esta medido en este tiempo. Para los análisis de costo-efectividad se realizó dos aproximaciones: Se decidió realizar el análisis con dos desenlaces diferentes; el primero de ellos, como casos correctamente diagnosticados, desenlace intermedio, y en este caso se decidió hacer un análisis a máximo un mes, que es el tiempo que se puede tardar en resolver los diferentes aspectos necesarios para la detección de los casos; en el segundo, se incluyeron los tratamientos inadecuados, adecuados o que faltaron, así como las exacerbaciones en el transcurso de un año.
Define estados de enfermedades y justifica su elección Por no ser un análisis de Markov no es necesario definir este parámetro.
Define la duración del ciclo Por no ser un análisis de Markov no es necesario definir este parámetro.

Sección III

Implementación

1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población adulta. Dichas recomendaciones son globales y deben articularse con el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe la Guía Metodológica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica y el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, una GPC se define como "Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud" (1). De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las conductas clínicas, sin poder reemplazar el juicio clínico en cada contexto específico, ni llegar a restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología y, por lo tanto, su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el hecho de disponer de un documento de GPC que se base en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollado por grupos nacionales y aplicable al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se tomen y a las acciones que se realicen frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de la prestación de servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si las conocen y si tienen la habilidad para aplicarlas (2,3).

El proceso general de implementación de las recomendaciones siempre estará influenciado por el contexto. Incluir la totalidad de las condiciones especiales de cada organización o institución fácilmente supera el alcance de este documento. Sin embargo, resumiremos aspectos generales y particulares que puedan servir de base para que los equipos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en esta GPC puedan ser utilizadas en la práctica clínica.

2. Definición de términos utilizados referentes a la implementación

Los conceptos referentes a la implementación de las GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y, en múltiples ocasiones, como sinónimos, generando así problemas de comunicación y

distorsión de los mensajes que pretenden transmitir. La terminología utilizada en este documento se basa en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada (4).

- **Difusión:** Se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer una GPC. Las actividades más frecuentemente utilizadas incluyen la presentación en medios masivos de comunicación, en reuniones o en eventos a nivel nacional, regional, local o institucional, el montaje en portales web o el envío de copias impresas.
- **Diseminación:** Es un proceso más activo. Incluye actividades que tienden a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo, a través de la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.
- **Implementación:** Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades que tienden a identificar y superar las barreras del entorno, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas.
- **Adopción:** Hace referencia a la decisión institucional de incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

3. Objetivos

Las recomendaciones contenidas en este documento tienen por objetivo presentar estrategias y actividades globales que permitan:

- Llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en las GPC,
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas,
- Priorizar recomendaciones para implementar y ofrecer estrategias de solución a las barreras identificadas, así como facilitadores para la implementación,
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto que se logra en salud con la implementación de las GPC.

4. Alcance

Las recomendaciones contenidas en esta GPC van dirigidas a adultos con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y a la población en riesgo de desarrollarla. Está diseñada para médicos generales, médicos especialistas y todo el personal clínico asistencial que tenga a su cargo la prevención primaria en población a riesgo para desarrollar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y la prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con la

enfermedad, sea esta estable o inestable, que no requieren hospitalización. Permitirá definir acciones por parte del equipo de salud, así como por parte de los pacientes y sus familias. En particular incluye:

- Los médicos generales, médicos especialistas (neumólogos) y, en general, toda la población médica que tiene como una de sus responsabilidades la prevención primaria de la EPOC, o la detección temprana, diagnóstico, manejo y seguimiento de la misma, en el ámbito ambulatorio de los diferentes niveles de atención.
- El personal del área de la salud que labora en clínicas de atención primaria de la EPOC, así como los que trabajan en programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
- El personal de las aseguradoras y los prestadores de servicios de salud en sus programas de promoción de la salud, prevención primaria, tamizado y prevención secundaria de la EPOC.
- Los pacientes con EPOC o en riesgo para desarrollar esta enfermedad.
- La población general.

Las recomendaciones generadas sólo serán aplicables en el contexto nacional.

5. Identificación de barreras y facilitadores

En el contexto de la implementación de la GPC, se consideran barreras aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Pueden ser intrínsecas— son aquellas que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la misma GPC—, o extrínsecas— son aquellas que hacen referencia al contexto en el cual se llevará a cabo la implementación—. De otro lado, se consideran facilitadores aquellos factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de las barreras y los facilitadores (5,6). De igual forma, los manuales de implementación de las GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje (7,8). No obstante, en general, podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con las características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y valoración de las barreras y los facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación que se centrará en los factores con mayor probabilidad de éxito, pertinentes al

contexto, sin requerir la intervención de todos los factores potenciales o todos los factores encontrados (9).

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar las barreras y los facilitadores incluyen la tormenta de ideas (10), las técnicas basadas en la metodología Delphi (11,12), los grupos nominales (13), las encuestas (14), las entrevistas (15,16), los grupos focales (10,17-19), las observaciones directas (20), los estudios de casos (21,22) y la exploración con informantes claves (19). Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, la precisión, la aceptabilidad y la generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el Grupo Cochrane de Efectividad de la Práctica y la Organización del Cuidado (EPOC, por sus iniciales en inglés), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los aspectos presentados en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las intervenciones dirigidas a superar las barreras

Intervenciones sobre los profesionales	- Distribución de materiales educativos - Sesiones formativas - Procesos de consenso local - Visitas de un facilitador - Participación de líderes locales de opinión - Intervenciones mediadas por pacientes - Auditoría y retroalimentación - Uso de recordatorios - Uso de medios de comunicación masivos
Intervenciones financieras	- Incentivos* profesionales o institucionales - Incentivos* al paciente
Intervenciones organizacionales	Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad. - Orientadas hacia los profesionales - Orientadas hacia los pacientes - Estructurales
Intervenciones regulatorias	Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma. - Cambios en las responsabilidades del profesional - Manejo de las quejas de los pacientes - Acreditación

*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo, multas).

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). www.epoc.cochrane.org (23)

Estas intervenciones y muchas otras que se les derivan han sido estudiadas. En general, se concluye que algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras, que ninguna de ellas de forma individual garantiza un proceso de implementación exitoso y que las intervenciones múltiples pueden tener una mayor probabilidad de éxito. En la tabla 2 se presenta un resumen de efectividad de diversas estrategias de implementación.

Tabla 2. Efectividad de algunas estrategias de implementación de una GPC

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Auditoria y retroalimentación				**X**
Diseminación de materiales educativos		**X**		
Disponibilidad on-line del material	**X**			
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			**X**	
Encuentros educacionales didácticos		**X**		
Encuentros educacionales interactivos				**X**
Incentivos financieros	**X**			
Intervenciones administrativas	**X**			
Intervenciones mediadas por pacientes			**X**	
Intervenciones multi- estratégicas				**X**
Intervenciones por medios masivos				**X**
Líderes de opinión local			**X**	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			**X**	
Sistema de calidad continuada	**X**			
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación				**X**
Visitas educacionales individuales				**X**

Adaptado por el grupo desarrollador de la Guía Metodológica de Grimshaw, et al.

Referencia desde donde se realizó la adaptación:

Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. Journal of general internal medicine [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 1];21 Suppl 2:S14–20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2557130&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

6. Priorización de las recomendaciones de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población adulta

De acuerdo con los criterios propuestos por la Guía Metodológica (1), a continuación se presenta la matriz de priorización de las recomendaciones de la GPC.

Tabla 3. Priorización de las recomendaciones de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población adulta

No. Pregunta clínica	1									2			3				4	5			6						7																		8		9							
Dimensión de Priorización / Recomendación (R)	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**	**49**	**50**	**51**	**52**
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	N	N
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	N	N	N	S	N	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
La intervención hace parte de la atención estándar	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S
Implica cambios en la oferta de servicios	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Implica procesos de reentrena-miento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Implica un cambio en la práctica	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Otras: Fuerza de la recomendación	D	F	D	F	D	F	D	F	D				D	F	F	F	F	D	D	D	F	F	D	D	D	F	F	F	D	F	F	F	F	F	F	F	F	D	D	D	F	F	D	D	D	D	D	F	F	F	F	F
Priorizada?	S	N	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S	S	S	N	S
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N:No, S:Si,
D:Débil,
F:Fuerte

7. Identificación de las barreras y los facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio.	F: Expectativa de los profesionales de la salud y algunos grupos de pacientes por las GPC desarrolladas en el país. ES: Difundir las recomendaciones generadas y la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer el proceso de difusión de la GPC a los pacientes y a la población general. ES: Brindar apoyo por parte del personal administrativo, los aseguradores en salud y el personal médico en la implementación de las recomendaciones y el uso racional de las estrategias de manejo.
Tiempo limitado de consulta médica en cuidado primario.	ES: Disponer de un tiempo razonable de consulta médica (probablemente 30 minutos) para discutir con el paciente su riesgo, pronóstico, tratamiento y las metas del manejo.
Evaluación de personas con EPOC o en riesgo en la práctica clínica usual que no incluye utilización de escalas.	ES: Fortalecer la utilización de escalas en los procesos de diseminación. ES: Facilitar herramientas y estrategias que permitan al personal encargado de la evaluación de pacientes con riesgo o con diagnóstico de EPOC el uso de escalas de evaluación.
Habilidades y competencias deficientes de los médicos de cuidado primario para interpretar espirometrías y gases arteriales.	F: Conocimientos básicos de fisiología. ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación.
Acceso a la realización de espirometría cuando la solicitud se hace por médicos de cuidado primario.	ES: Autorizar las espirometrías solicitadas por médicos de cuidado primario, sin tener que remitir al paciente para valoración por medicina interna o neumología.
Acceso a broncodilatadores de larga acción en monoterapia o terapia combinada cuando estos son prescritos por médicos de cuidado primario.	ES: Incluir en el plan obligatorio de salud broncodilatadores de larga acción y dispensarlos cuando son prescritos por médicos de cuidado primario.
Dificultades de acceso y oportunidad de los pacientes con mayor gravedad para la valoración y seguimiento por medicina especializada (medicina interna y neumología).	ES: Crear programas institucionales de atención integral en los cuales se garantice la atención especializada.
Dificultades de acceso y oportunidad de atención en programas de rehabilitación pulmonar, especialmente cuando la solicitud se hace por médicos de cuidado primario.	F: Expectativa favorable por parte de los médicos y pacientes hacia los programas de rehabilitación pulmonar. ES: Incluir actividades de rehabilitación pulmonar en los programas de atención integral. ES: Incluir en actividades de rehabilitación pulmonar aquellos pacientes en quienes este indicado.
Falta de disponibilidad de escalas validadas o de planes estructurados para seguimiento de los pacientes con EPOC.	F: Expectativa favorable por parte de los médicos. ES: Validar la propuesta realizada por el grupo desarrollador de la GPC del plan de atención y seguimiento de los pacientes con EPOC.
Aceptación del esquema de clasificación de la gravedad propuesto por el grupo desarrollador de la guía,	ES: Difundir las recomendaciones y la metodología para elaborarlas.

teniendo en cuenta la amplia difusión de la clasificación GOLD.	ES: Insistir durante el proceso de diseminación en la relación entre la evidencia encontrada en las búsquedas sistemáticas y el desarrollo de la propuesta de clasificación.

8. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC

Los indicadores propuestos a continuación pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de las GPC. En la medida en que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos indicadores podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar los esfuerzos y la inversión de recursos, es necesario que estos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC), específicamente en el componente del Sistema de Información para la Calidad (SIC).

La siguiente tabla se estructuró de acuerdo con la Guía Metodológica (1), y los indicadores se agruparon en las siguientes categorías:

1. De estructura: Se refiere a las características del sistema de salud que afectan la capacidad del mismo para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y de las comunidades.
2. De proceso: Describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a los procesos o las recomendaciones dadas por una GPC, y están asociados a resultados en salud.
3. De resultado: Describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y el bienestar de los pacientes (4). Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general, se prefieren los indicadores de desenlaces finales, pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana por lo cual también son relevantes.

Tabla 4. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población adulta

Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
Estructura	Capacidad instalada para la realización de espirometrías	Número de equipos para la realización de espirometrías disponibles en instituciones de salud en el país	Anual	Ministerio de Salud y la Protección Social	Línea de base capacidad instalada*
Proceso	Porcentaje de pacientes con EPOC (Código CIE-10, J44) con confirmación por espirometría	(Número de pacientes con diagnóstico clínico de EPOC (CIE-10, J44) que tienen confirmación por espirometría pre y posbroncodilatador / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de EPOC (CIE-10, J44))*100	Semestral	IPS	Primer año: 60% Tercer año: 90%
	Porcentaje de pacientes con EPOC (Código CIE-10, J44) que reciben vacuna para influenza	(Número de pacientes con EPOC (CIE-10, J44) que reciben vacuna para influenza durante el último año / Total de pacientes con EPOC (CIE-10, J44))*100	Anual	EPS	Primer año: 60% Tercer año: 90%
Resultado	Exacerbación de EPOC (Código CIE-10, J44.1)	Número de exacerbaciones de EPOC (CIE-10, J44.1) / Número de pacientes con EPOC (CIE-10, J44)	Anual	IPS	Primer año: <4 Tercer año: <2

* Indicador transitorio.

Referencias

1. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Tercer borrador, 2013.
2. Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet. 1993;1342:317-22.

3. Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC: National Academy Press; 1990.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157:408-16.
5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282:1458-65.
6. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2011.
8. New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001.
9. vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. QualSaf Health Care. 2003;12:215-20.
10. Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using cualitative methods. BMC Health Serv Res. 2003:3:3.
11. Anselm AH, Palda V, Guest CB, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. J CritCare. 2005;20:214-23.
12. Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, et al. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. Rev Panam Salud Pública. 2003;14:186-92.
13. Davis R, Turner E, Hicks D, et al. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. J ClinNurs. 2008;17:168-74.
14. Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, et al. Barriers and facitilators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. Qual Saf Health Care. 2007;16:409-14.
15. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary heart disease prevention in primary care. Br J Gen Pract. 2003;53:684-9.
16. Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. Fam Prac. 2002;19:596-604.

17. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. Qual Health Care. 1996;5:51-4.
18. Flores G, Lee M, Bauchner H, et al. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. Pediatrics 2000;105:496-501.
19. Wan Q, Harris MF, Zwar N, et al. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. Int J Clin Pract. 2008;62:905-11.
20. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. J Fam Pract. 2004;49:507-12.
21. Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, et al. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case stady in primary care. BMC Fam Pract. 2008;9:32.
22. DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program. Prev Chronic Dis. 2008;5:A39.
23. Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC) [internet]. s. f. [citado 2013 nov 15]. Disponible en: www.epoc.cochrane.org

Anexos

Sección I

Anexo 1

Formato: Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre conformación de los grupos desarrolladores

Guía: Enfermedades crónicas no transmisibles. Guía de práctica clínica para la prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), en población adulta

Fecha: Enero 17 de 2013

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Si		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
Darío Londoño		X	Interés económico personal Apoyo para asistir a: Reunión de expertos en enfermedad trombo-embolica venosa Reunión sobre zona libre de trombosis Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria: Reunión de discusión con expertos del uso de rivaroxabán Revisión de la necesidad de profilaxis para enfermedad trombo-embolica venosa Terapia anticoagulante en pacientes	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.

			médicos agudamente enfermos Apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud: Evaluación de la eficacia de omalizumab en pacientes con Asma severa en Colombia Costo-efectividad de uso de Linezolid en Neumonía asociada al ventilador Evaluación de costos indirectos en Asma Evaluación de profilaxis antitrombótica en pacientes médicos con el uso de apixabán Evaluación de costos directos e indirectos de hipertensión pulmonar Empleado como consultor para una compañía de salud: Trabajo como médico en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) (IPS)						
Darío Maldonado		X	Interés económico personal Apoyo para asistir a: Congreso Europeo de Enfermedades respiratorias Congreso asociación Latinoamérica de Tórax Pensión: H. san Ignacio y PUJ Interés económico no personal: Director general de la FNC: Atención de pacientes y investigación patrocinada por la industria farmacéutica		X				Preguntas de terapia farmacológica
Héctor Ortega		X	Interés Económico Personal Apoyo para asistir Fórum HTP Dublín Encuentro de maestros. Sta. Marta Colombia		X				Preguntas de terapia farmacológica

			Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria: Conferencias de EPOC, asma y infección respiratoria GSK, Novartis, Pfizer, Boehringer						
Alfredo Saavedra		X	Interés Económico Personal Apoyo para asistir: Congreso Americano de Neumología	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.
Alejandro Casas		X	Interés económico personal Apoyo para asistir: Curso Consensos y desafíos en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica – Viña Mar Chile Congreso Andino de Neumología Congreso Argentino de Medicina Respiratoria. Buenos Aires Congreso ALAT. Perú Curso Rehabilitación Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) México Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Coquimbo Chile Curso Altura y EPOC, Cuzco, Perú Curso EPOC Asociación Latinoamericana de Tórax, Congreso Centro Americano, Ciudad de Panamá. ALAT Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria:		X				Preguntas de terapia farmacológica

			Advisory Board. Novartis Encuentro entre Maestros Calidad de Vida EPOC. GSK Curso EPOC Asociación Latinoamericana de Tórax –Santa Marta Colombia. AZ ALAT COPD Speaker Training. GSK Congreso Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), Montevideo Uruguay. Novartis COPD Speaker Training. Novartis Curso EPOC Asociación Latinoamericana de Tórax, Congreso Centro Americano, Pereira. AZ Económico no personal: Director Médico: FNC						
Carlos Aguirre		X	Interés económico personal Apoyo para asistir: Congreso ALAT 2012 Montevideo. Apoyo económico para asistir al congreso centroamericano de neumología – Panamá 2012. Asistencia al V simposio latinoamericano de hipertensión pulmonar. Medellín 2012 Apoyo y financiación por parte de la industria Estudio hipertensión pulmonar en la EPOC Activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero Acciones Clínica "Santa Bárbara" Garagoa Interés económico no personal		**X**				Preguntas de terapia farmacológica

			Jefe de laboratorio de función pulmonar de FCI						
Carlos Torres		X	Interés económico personal Apoyo para asistir: Curso MECOT ATS I-II_IV Congreso ATS Congreso europeo de enfermedades respiratorias LATAM Máster C Latin American Respiratory Summit Encuentro de maestros Congreso ALAT Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria: Advisor Board Omalizumab Encuentro de maestros Speaker meeting zenhale Charla control de asma Financiación cursos educativos MECOR ATS I-II-IV Económico no personal: Director del departamento de investigación y educación y docencia FNC: Investigación financiada por la industria farmacéutica		X				Preguntas de terapia farmacológica
Rodolfo Dennis	X		Interés económico personal Apoyo para asistir: Congresos de trombosis y anticoagulación Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria Conferencias, asesorías y facilitar la educación continuada en temas de	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.

			trombosis Pensión: H. San Ignacio y FCI Acciones: Colsánitas y Clínica reina Sofía Económico no personal: Fondos para cursos y soporte para las residencia de medicina interna FCI Intereses económicos personales de un familiar: Prima: Salud ocupacional en Dupont						
Rafael Acero		X	Interés económico personal Apoyo para asistir: Congreso European respiratory society ALAT Curso EPOC Harvard Encuentro de maestros, asistente Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria: Charla de EPOC N 4. GSK Charla EPOC N 4. Boehringer Financiación cursos educativos Costoefectividad de salmeterol-fluticasona frente a tratamiento usual previsto en el POS de Colombia Intereses económicos personales de un familiar: Familiar con derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud Esposo- H. Victoria		X				Preguntas de terapia farmacológica
María Ximena Rojas	X		Interés económico no personal Apoyo y financiación para investigación	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona

			por parte de la industria de la salud: Apoyo financiero para desarrollar investigación en asma incidencia de la enfermedad: Glaxo						con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.
Carlos Celis		**X**	Interés económico personal Apoyo para asistir: ATS 2011 Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria: Control del asma MSD Interés económico no personal Financiación para investigación por parte de la industria de la salud: Gerente medico Advisary Board MSD-Novartis		**X**				Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.
Rubén Contreras		**X**	Interés económico personal Apoyo para asistir: Congresos respiratorios: Europeo, ATS, Chest Honorarios como ponente en reunión organizada por la industria Glaxo encuentro de maestros Charla de EPOC Lanzamiento indacaterol Asesoría Advisor board EPOC Charlas en asma (5 al año) Charlas infecciones Charla HTP Asesoría Bayer HTP Financiación para cursar programas educativos: Entrenamiento termoplastia Bronquial		**X**				Preguntas de terapia farmacológica

Milena García	X								
Lucy Yaquelín Sánchez	X								
Melissa Giraldo		X	Interés Económico Personal Apoyo para asistir: Apoyo para asistir al Congreso Colombiano de Anestesiología	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.
Carlos Restrepo	X								
Silvia Motta	X								
Walter Villalobos		X	Interés Económico Personal Apoyo para asistir: Comité de expertos cardiometabólico Diabetes leadership Simposio Cardiología Financiación cursos educativos Como presidente de la ACMI Central es el representante legal de las ayudas de la industria farmacéutica para los cursos organizados por la asociación Otros: Instructor nacional del TNT que patrocina Abbott laboratorios en nutrición Clínica	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.
Édgar Hernández		X	Interés Económico Personal Financiación cursos educativos Coloquio Cochrane Barcelona 2011	X					Consideramos el área de conflicto no se relaciona con los temas ni desarrollo de la Guía por lo que no se restringe participación.

Anexo 2

Graduación de desenlaces

Guía: Enfermedades crónicas no transmisibles. Guía de práctica clínica para la prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), en población adulta.

Para las preguntas del 1 al 3, se emplearon los desenlaces graduados en la pregunta farmacológica (No. 7) dado que las implicaciones de la detección de factores de riesgo, la búsqueda de caso y el diagnóstico temprano se verán reflejados en la disminución de los desenlaces tras el inicio de la terapia farmacológica.

Pregunta 1

¿Cuál es la población en riesgo para el desarrollo de la EPOC?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuál es la población a riesgo para el desarrollo de la EPOC?	Adultos	Tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, humo de biomasa (leña, carbón, cultivos, hierba seca), exposición ocupacional (polvos orgánicos, inorgánicos, granos, minas, químicos), tuberculosis pulmonar	No exposición	Factor de riesgo demostrado en EPOC Desenlaces graduados de la pregunta 7

Crítico

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1), complicaciones (efectos adversos).

Pregunta 2

¿Cuál es el mejor método para la búsqueda de caso y/o diagnóstico temprano de sujetos con factores de riesgo?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuál es la mejor estrategia para la búsqueda de caso y/o diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de la EPOC?	Con factores de riesgo y síntomas compatibles con el diagnóstico de la EPOC. Con factores de riesgo y sin síntomas definidos para la EPOC: - Realización de cuestionarios validados -Realización de Piko 6®	Solos o en comparación	Evaluación de factores de riesgo solos o factores de riesgo y síntomas. En pacientes con factores de riesgo sin síntomas cuestionarios *vs.* Piko 6®	Casos correctamente diagnosticados Desenlaces graduados de la pregunta 7

Crítico

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1), complicaciones (efectos adversos).

Pregunta 3

¿Cuáles son los parámetros necesarios para el diagnóstico de la EPOC y diagnóstico diferencial?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuáles son los parámetros necesarios para el diagnóstico de la EPOC y diagnóstico diferencial?	Adultos	Diagnóstico: 1. Factores de riesgo 2. Síntomas 3. Espirometría Diagnóstico diferencial: 4. Radiografía de tórax	Solos o en combinación de dos o más de los anteriores	Confirmación del diagnóstico Desenlaces graduados de la pregunta 7

Crítico

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1), complicaciones (efectos adversos).

Pregunta 4

¿Dentro de las diferentes herramientas de medición de la gravedad de la EPOC estable, cuál o cuáles serían las de mejor desempeño?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Dentro de las diferentes herramientas de medición de la gravedad de la EPOC estable, cuál o cuáles serían las de mejor desempeño?	Adultos con EPOC en todo el espectro de la enfermedad	Grado de obstrucción (espirometría) Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones CAT Índices multidimensionales	Solos o en combinación de dos o más de los anteriores	Exacerbaciones Mortalidad Calidad de vida Síntomas Obstrucción bronquial Capacidad de ejercicio

Crítico

Exacerbaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1).

Pregunta 5

¿Dentro de los diferentes aspectos clínicos y/o paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, cuál o cuáles son los que tendrían impacto clínico?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Dentro de los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, cuál o cuáles son los que tendrían impacto clínico?	Adultos con EPOC en todo el espectro de enfermedad	Consulta médica CAT Espirometría: Grado de obstrucción Caminata de seis minutos: Distancia Caminada Índice de BODE o BODEx	Solos o en combinación dos o más de los anteriores	Exacerbación Hospitalización Complicaciones Mortalidad Síntomas Calidad de vida Obstrucción bronquial Capacidad de ejercicio

Crítico

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Complicaciones (efectos adversos), mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1).

Pregunta 6

¿Cuál es la estrategia no farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuál es la estrategia no farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?	Adultos con EPOC en todo el espectro de enfermedad	Educación Rehabilitación Cesación de tabaco Nutrición Apoyo psicológico Terapia respiratoria	Solos o en combinación de dos o más de los anteriores	Exacerbación Hospitalización Complicaciones Mortalidad Síntomas Calidad de vida Obstrucción bronquial Capacidad de ejercicio

Crítico

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1).

Pregunta 7

¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?	Adultos con EPOC en todo el espectro de enfermedad	Oxígeno Vacunación Broncodilatadores de corta acción Corticoides inhalados Broncodilatadores de larga acción Terapias de combinación Inh.Fosfodiesterasa	Solos o en combinación de dos o más de los anteriores	Exacerbación Hospitalización Complicaciones Mortalidad Síntomas Calidad de vida Obstrucción bronquial Capacidad de ejercicio

Crítico

Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio.

Importante

Mortalidad, obstrucción bronquial (medido por VEF1), complicaciones (efectos adversos).

Pregunta 8

¿Cuáles son los parámetros más adecuados para el clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuáles son los parámetros más adecuados para el clasificar la gravedad de la exacerbación de la EPOC?	Adultos con EPOC en todo el espectro de enfermedad	Síntomas Signos Gases arteriales Oximetría	Solos o en combinación de dos o más de los anteriores	Hospitalización Complicaciones Síntomas Obstrucción bronquial Presencia de nuevas exacerbaciones Cambio en la medicación

Crítico

Hospitalizaciones, síntomas, complicaciones (efectos adversos), obstrucción bronquial (medido por VEF1), historia de exacerbaciones y cambio en la medicación.

Pregunta 9

¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC?

Tipo	Enunciado	Pacientes	Exposición	Comparador	Desenlace
Clínica	¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada de acuerdo con la gravedad de la exacerbación de la EPOC?	Adultos con EPOC en todo el espectro de enfermedad	Oxigeno Broncodilatadores Antibióticos Corticoides Metilxantinas	Solos o en combinación de dos o más de los anteriores	No respuesta al tratamiento Hospitalización Complicaciones Supervivencia Síntomas Calidad de vida

Crítico

No respuesta al tratamiento, síntomas, hospitalizaciones, complicaciones (efectos adversos), mortalidad.

Importante

Calidad de vida.

Anexo 3

Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica

Estrategia de búsqueda, bases de datos

Criterios de inclusión: Guías de Práctica Clínica publicadas desde el 1º de enero de 2008

Base de Datos	Estrategia	Período Buscado	Seleccionados para tamización	Seleccionados para AGREE II
NGC, National Guideline Clearinghouse	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	01/01/2008 – 01/05/2013	3/38	0/3
GIN	chronic obstructive pulmonary disease.	01/01/2008 – 01/05/2013	0/8	0/0
CISMeF, Catalogue et Index des Sites Médicaux	Broncho-pneumopathie chronique obstructive	01/01/2008 – 01/05/2013	0/44	0/0
German Agency for Quality in Medicine	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	01/01/2008 – 01/05/2013	0/2 (Se excluye por lenguaje)	0/0
NZGG (New Zeland Guidelines Group)	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	01/01/2008 – 01/05/2013	0/9	0/0
NICE (National Institute for Clinical Ex cellence)	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	01/01/2008 – 01/05/2013	1/12	1/1
SIGN (Scottish Intercollegiate Network)	COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease	01/01/2008 – 01/05/2013	0/3	0/0
Guía Salud:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	01/01/2008 – 01/05/2013	0/1	0/0
Redsalud	EPOC y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	01/01/2008 – 01/05/2013	0/0	0/0
Cenetec	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	01/01/2008 – 01/05/2013	0/0	0/0
PubMed:	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] Filtro de guías de práctica clínica	01/01/2008 – 01/05/2013	9/55	9 /9
EMBASE	'chronic obstructive lung disease'/exp AND 'practice guideline'/exp	01/01/2008 – 01/05/2013	1/234	1/1

TripDatabase	(title: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) (title: Guideline)	01/01/2008 – 01/05/2013	0/12	0/0
Scielo	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	01/01/2008 – 01/05/2013	1/1	0/0
MEDLINE OVID	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	01/01/2008 – 01/05/2013	7/31 (5 Duplicados)	2/0

Herramienta de tamización de guías

Guía	**¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?**	**¿Es una GPC basada en la evidencia?** ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	**¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?**	**¿Establece recomen-daciones?**	**Año de publicación > 2008**	**Concepto**
Diagnosis and Management of Chronic The Swiss Guidelines Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines	No	No	No	Si	Si	La guía solo cumple con el criterio del tiempo publicación en 2013, las recomendaciones que establece son tomadas de GOLD pero no se documenta el proceso de adaptación de dicha evidencia
Consenso sobre atención integral de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (LATINA-EPOC)	No	No	No	N	Si	Solo cumple con el criterio de tiempo de publicación
Guidelines for COPD prevention, diagnosis and treatment in Argentina	Si	No	No	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGRRE II

COPD Exacerbations Evidence-based guidelines for identification, assessment, and management.	No	No	No	No	Si	Solo cumple con el criterio de tiempo de publicación
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	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGRRE II
Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care.	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGRRE II
Health-care quality standards in chronic obstructive pulmonary disease	No	No	No	Si	Si	No corresponde con una guía, se trata de un documento de estándares de calidad en EPOC
South African Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease – 2011 update	Si	No	No	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
[A clinical practice guideline for diagnosis and	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II

treatment of chronic obstructive pulmonary disease].						
ALAT. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).	Si	No	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
Recommendations of the French Language Pneumology Society (Société de Pneumologie de Langue Française) on the management of COPD (updated 2009)	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
University of Michigan Guidelines for Health System Clinical Care. COPD.	Si	No	No	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	Si	Si	No	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
GOLD: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD.	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
The Australian Lung Foundation. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II

Chronic Obstructive Pulmonary Disease						
Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC).	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II
NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: Evidence Update	Si	Si	Si	Si	Si	Guía elegible para evaluación AGREE II

Calificación de calidad por dominio mediante la herramienta AGREE II para cada guía

Título de la guía	Total dominio 1	Total dominio 2	Total dominio 3	Total dominio 4	Total dominio 5	Total dominio 6
NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: Evidence Update	100%	97%	92%	100%	90%	100%
Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC).	100%	92%	89%	89%	50%	92%
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.	83%	53%	73%	89%	35%	92%
The Australian Lung Foundation. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	81%	75%	55%	86%	35%	71%
Recommendations of the French Language Pneumology Society	100%	69%	48%	81%	21%	75%

(Société de Pneumologie de Langue Française) on the management of COPD (updated 2009)						
[A clinical practice guideline for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease].	92%	58%	59%	75%	27%	63%
University of Michigan Guidelines for Health System Clinical Care. COPD.	75%	25%	39%	86%	27%	88%
Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	67%	47%	19%	53%	23%	75%
South African Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease – 2011 update	56%	31%	27%	69%	38%	25%
Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update –highlights for primary care.	28%	31%	30%	53%	25%	71%
GOLD: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD.	25%	19%	31%	50%	21%	21%
ALAT. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).	22%	17%	16%	56%	8%	4%
Nuevo consenso Argentino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	39%	11%	7%	36%	0%	0%

Selección final de guías de práctica clínica

Se seleccionaron las siguientes tres guías de práctica clínica

- Guía**:** 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.
  Organización: American College of Chest Physicians - Medical Specialty Society; American College of Physicians - Medical Specialty Society; American Thoracic Society - Medical Specialty Society; European Respiratory Society - Professional Association
  Año: 2011

- Guía: Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline 12

Organización: NICE
Año: 2012

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC)
  Organización: SEPAR
  Año: 2012

Anexo 4

Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo

Filtro Empleado de Revisiones sistemáticas de la EPOC

MEDLINE

#	Términos de búsqueda
1	Meta-Analysis as Topic/
2	meta analy*[Text Word]
3	metaanaly*[Text Word]
4	Meta-Analysis/
5	(systematic review*[Text Word]) OR systematic overview*[Text Word]
6	Review Literature as Topic/
7	(((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6
8	cochrane[Title/Abstract]
9	embase[Title/Abstract]
10	(psychlit[Title/Abstract]) OR psyclit[Title/Abstract]
11	(psychinfo[Title/Abstract]) OR psycinfo[Title/Abstract]
12	(cinahl[Title/Abstract]) OR cinhal[Title/Abstract]
13	science citation index[Title/Abstract]
14	bids[Title/Abstract]
15	cancerlit[Title/Abstract]
16	(((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15
17	reference list*[Title/Abstract]
18	bibliograph*[Title/Abstract]
19	hand-search*[Title/Abstract]
20	relevant journals[Title/Abstract]
21	manual search*[Title/Abstract]
22	((((#17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21
23	selection criteria[Title/Abstract]
24	data extraction[Title/Abstract]
25	(#23) OR #24
26	Review/
27	(#25) AND #26
28	Comment/
29	Letter/
30	Editorial/
31	animal/
32	human/
33	(#31) AND #32
34	(#31) NOT #33
35	(((#28) OR #29) OR #30) OR #34
36	(((#7) OR #16) OR #22) OR #27
37	(#36) NOT #35
38	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]
39	(#37) AND #38

Embase

#1	'meta analysis'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#2	meta AND analy* AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#3	metaanalys* AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#4	#2 OR #3
#5	systematic AND review* AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#6	systematic AND overview* AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#7	#5 OR #6
#8	#1 OR #4 OR #7
#9	cancerlit:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#10	cochrane:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#11	embase:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#12	psychlit:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#13	psyclit:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#14	#12 OR #13
#15	psychinfo:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#16	psycinfo:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#17	cinahl:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#18	cinhal:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#19	#15 OR #16
#20	#17 OR #18
#21	science:ab AND citation:ab AND index:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#22	bids:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#23	#9 OR #10 OR #11 OR #14 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	reference:ab AND lists:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#25	bibliograph*:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#26	hand:ab AND search*:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#27	manual:ab AND search*:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#28	relevant:ab AND journals:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30	data:ab AND extraction:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#31	selection:ab AND criteria:ab AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#32	#30 OR #31
#33	review:it AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#34	#32 AND #33
#35	letter:it AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#36	editorial:it AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#37	'animal'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#38	'human'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py
#39	#37 AND #38
#40	#37 NOT #39

#41	#35 OR #36 OR #40
#42	#8 OR #23 OR #29 OR #34
#43	#42 NOT #41
#44	'chronic obstructive lung disease'/exp
#45	#43 AND #44

Pregunta 1

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	*Inclusión:* • Población: adultos sin diagnóstico de la EPOC. • Exposición: tabaquismo, humo de biomasa, tabaquismo de segunda mano, exposición ocupacional, tuberculosis pulmonar. • Comparación: no exposición. • Desenlaces: desarrollo de la EPOC. • Idioma: sin límite de idioma. • Tipos de estudio: revisiones sistemáticas. ***Exclusión**:* • Publicaciones anteriores a 2008.

Estrategia de búsqueda: Pregunta 1

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado
MEDLINE	Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "Smoking" [Mesh] 2. "Tobacco Smoke Pollution" [Mesh] 3. "Environmental Pollution" [Mesh] 4. "Occupational Exposure" [Mesh] 5. "Tuberculosis" [Mesh]	Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin límite de idioma	01/01/2008 31/05/2013
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "smoking"/exp 2. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "passive smoking"/exp 3. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "pollution"/exp 4. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "occupation and occupation related phenomena"/exp 5. "chronic obstructive lung disease"/exp AND "tuberculosis"/exp	Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin límite de idioma	01/01/2008 15/05/2013

BVS **LILACS**	(enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (tabaquismo) (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (tabaquismo de segunda mano) enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (polución ambiental) (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (exposición laboral) (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) AND (tuberculosis)	Revisiones sistemáticas	2008-2013

Pregunta 2

Revisión sistemática de Novo

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** Población: Adultos mayores de 18 años sin diagnóstico de la EPOC clínico ni paraclínico, con antecedente de exposición a tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, biomasa, tuberculosis o exposición ocupacional, con o sin síntomas compatibles con el diagnostico. Intervención: • Cuestionarios estructurado • Piko 6 • Espirometría: Prueba de confirmación diagnóstica. Desenlaces Críticos: • Casos correctamente diagnosticados, Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio Importantes: • Complicaciones, mortalidad, obstrucción bronquial Idioma: inglés y español. Tipos de estudio: Estudios de casos y controles Estudios de cohorte Estudios de Prevalencia. ***Exclusión*:** Reportes de caso, series de caso, artículos de revisión.

Estrategia de búsqueda: Pregunta 2

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado
MEDLINE	1. Lung Diseases, Obstructive/ 2. exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ 3. emphysema$.mp. 4. (chronic$ adj3 bronchiti$).mp. 5. (obstruct$ adj3 (pulmonary or lung$ or airway$ or airflow$ or bronch$ or respirat$)).mp. 6. COPD.mp. 7. Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/di, pc [Diagnosis, Prevention & Control] 8. Mass Screening/ 9. Early Diagnosis/ 10. Spirometry/ 11. Peak Expiratory Flow Rate/ 12. case finding.mp. 13. screening questions.mp. 14. or/1-7 15. 8 or 9 or 12 16. 10 or 11 or 13 17. 15 and 16 18. 14 and 17 19. limit 18 to (yr="2003 -Current" and (english or spanish))	Idioma Español e Inglés	01/01/ 2003 02/10/ 2013
EMBASE	1. 'chronic obstructive lung disease'/exp 2. emphysema*:ab,ti 3. (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti 4. (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti 5. copd:ab,ti 6. chronic obstructive lung disease'/exp/dm_pc,dm_d 7. 'mass screening'/de 8. 'early diagnosis'/de 9. 'spirometry'/de 10. 'peak expiratory flow'/de 11. 'case finding'/de 12. (screening NEAR/1 question*):ab,ti 13.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 14. #7 OR #8 OR #11 15. #9 OR #10 OR #12 16. #13 AND #14 AND #15 17. #13 AND #14 AND #15AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2003-2013]/py		
CINAHL	1. (MH "Lung Diseases, Obstructive+") 2. (MH "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive+") 3. AB emphysema* OR TI emphysema* 4. chronic* N3 bronchiti* 5. obstruct* N3 pulmonary OR obstruct* N3 lung* OR obstruct* N3 airway* OR obstruct* N3 airflow* OR	Excluir registros MEDLINE; Idioma: English, Spanish	01/01/2003 a 31/12/2013

	obstruct* N3 bronch* OR obstruct* N3 respirat* 6. TI COPD OR AB COPD 7. "Mass Screening" 8. (MH "Early Diagnosis+") 9. (MM "Spirometry") 10. (MH "Peak Expiratory Flow Rate") 11. AB "case finding" OR TI "case finding" 12. AB screening question OR TI screening question* 13.S7 OR S8 OR S11 14. S9 OR S10 OR S12 15. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 16. S13 AND S14 17. S15 AND S16 18. S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 19. S15 AND S18		
LILACS	(mh:("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" OR emphysema*)) AND (mh:(("mass screening" OR "early diagnosis")))	Ninguno	

Pregunta 3

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC Exposición: 1. Síntomas y signos (historia clínica) 2. Espirometría 2.1 Espirometría pre *vs..* pos broncodilatador 2.2 Evaluación de la relación VEF1/ CVF *vs.* LIN 3. Diagnostico diferencial: Rx de tórax Desenlaces críticos • Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio Importantes • Complicaciones, mortalidad, obstrucción bronquial Idioma: sin límite Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis ***Exclusión***: publicaciones anteriores a 2003

Estrategia de búsqueda: Pregunta 3

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado
MEDLINE	1. Filtro de Revisiones sistemáticas 2. "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] 3. “Diagnosis"[Mesh] 4. #1 AND #2 AND #3 5. "Signs and Symptoms, Respiratory"[Mesh] 6. #1 AND#2 AND #5 7. "Spirometry"[Mesh] 8. #1 AND #2 AND #7 9."Radiography, Thoracic"[Mesh] 10. #1 AND #2 AND #9 11. “ differential diagnosis” 12 #1 AND #2 AND #11	Sin restricciones Idioma español e inglés	01/01/ 2003 a 02/07/ 2013
EMBASE	1. Filtro de Revisiones sistemáticas 2. 'chronic obstructive l lung disease'/exp 3. 'diagnosis'/exp 4. #1 AND #2 AND #3 5. 'spirometry'/de 6. #1 AND #2 AND #5	Límites: Excluir registros MEDLINE y Humanos	01/01/2003 a 02/07/2013

Diagnóstico diferencial: Revisión sistemática de Novo

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC Exposición: 1. Diagnostico diferencial Desenlaces Críticos • Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio Importantes • Complicaciones, mortalidad, obstrucción bronquial Idioma: Español o inglés Tipos de estudio: Sin límite de estudio

Bases de datos

MEDLINE por OVID, CENTRAL por OVID, Cochrane systematic reviews por OVID

1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/
2	Diagnosis, Differential/
3	1 and 2
4	3 and 2003:2013.(sa_year).
5	ENGLISH.lg.
6	SPANISH.lg.
7	5 OR 6
8	4 AND 7

EMBASE

1	'chronic obstructive lung disease'/de
2	'differential diagnosis'/de
3	#1 AND #2
4	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2003-2014]/py

Espirometría

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC Exposición: 1. Espirometría Comparador: 2. Otro método para el diagnóstico de la EPOC Desenlaces críticos • Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio Importantes • Complicaciones, mortalidad, obstrucción bronquial Idioma: Español o inglés Tipos de estudio: Sin límite de estudio

MEDLINE

1. "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]

2. "Spirometry"[Mesh]

3. “Diagnosis"[Mesh]

4. #1 AND #2 AND #3

Límites: Desde Enero de 2003 hasta Agosto de 2013

EMBASE

1. 'chronic obstructive lung disease'/exp

2. 'spirometry'/exp

3. 'diagnosis'/exp

4. #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim AND [2003-2014]/py

Pregunta 4

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC. Exposición: 1. Grado de obstrucción (espirometría). 2. Índices multidimensionales. 3. Historia de exacerbaciones y hospitalizaciones. Desenlaces críticos: • Exacerbación, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio, mortalidad. Importantes: • Obstrucción bronquial. Idioma: sin límite. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis. ***Exclusión***: publicaciones anteriores a 2007.

Estrategia de búsqueda: Pregunta 4

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado
MEDLINE	Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC. Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "Severity of Illness Index" [Mesh] 2. "Spirometry" [Mesh] 3. severity [Text Word] 4. 2 OR 4 5. 1 AND 3 AND 5 6. exacerbation* [Text Word] 7. hospitalizatio*[Text Word] 8. 6 OR 7 9. 1 AND 5 AND 9 10. ((BODE[Text Word]) OR BODEx[Text Word]) OR BODE* 11. 1 AND 3 AND 11	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/2008 31/05/2013

EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. 'chronic obstructive lung disease'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 2. 'spirometry'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 3. 'disease severity'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 4. 1 AND 2 AND 3 AND 4 5. 'disease exacerbation'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 6. 'hospitalization'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 7. 6 OR 7 8. 1 AND 3 AND 4 AND 8 9. bode AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 10. bodex AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 11. bode* AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 12. 10 OR 11 OR 12 13. 1 AND 3 AND 4 AND 13		
BVS LILACS	((epoc) OR (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)) AND (revisión sistemática)		

Historia de exacerbaciones

Revisión sistemática de Novo.

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	**Criterios de Inclusión** <u>Tipo de estudios:</u> **Estudios Incluidos** Estudios de casos y controles Estudios de cohorte Estudios de cohorte trasversal **Tipo de intervenciones:** Presencia o no de exacerbaciones previas **Criterios de *Exclusión*** **Estudios Excluidos** Reportes de caso Series de caso Artículos de revisión **Límites:** Se limito la búsqueda a idioma inglés y español. Tiempo de búsqueda: sin límite de tiempo.

MEDLINE-OVID

1 Epidemiologic studies/
2 exp case control studies/
3 exp cohort studies/
4 Case control.tw.
5 (cohort adj (study or studies)).tw.
6 Cohort analy$.tw.
7 (Follow up adj (study or studies)).tw.
8 (observational adj (study or studies)).tw.
9 Longitudinal.tw.
10 Retrospective.tw.
11 Cross sectional.tw.
12 Cross-sectional studies/
13 or/1-12
14 Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/
15 exacerbation$.mp.
16 and/14-15
17 13 and 16
18 limit 17 to (english or spanish)

EMBASE

1 'clinical study'/de
2 'case control study'/de
3 'family study'/de
4 'longitudinal study'/de
5 'retrospective study'/de
6 'prospective study'/de
7 'randomized controlled trials'/de
8 #6 NOT #7
9 'cohort analysis'/de
10 (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti
11 ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti
12 ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti
13 (observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti
14 (epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti
15 ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti
16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

OR #14 OR #15

17 'chronic obstructive lung disease'/de

18 'disease exacerbation'/de

19 #17 AND #18 AND #16

20 #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

LILACS

1 "ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA" [Palabras] and "EXACERBACION" [Palabras]

Pregunta 5

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** • Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC por ATS, GOLD, ERS Exposición: Consulta médica, CAT, BODE y espirometría en el seguimiento de los pacientes Desenlaces Críticos: • Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio Importantes: • Mortalidad, obstrucción Bronquial, complicaciones Idioma: Español, inglés Tipos de estudio: Revisiones Sistemáticas Tiempo: Últimos 10 años ***Exclusión***: Estudios que evalúen la clasificación inicial de la gravedad de los pacientes

Búsqueda de Revisiones sistemáticas

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC. Dicho protocolo se combino con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 3. "Case Management"[Mesh] 4. (follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word] 5. #3 OR #4 6. ("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care") 7. ((#3) OR #4) OR #6	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/ 2003 02/10/ 2013

	8. #1 AND #8 9. ((chronic obstructive pulmonary disease assessment test) OR COPD Assessment Test) OR CAT[Text Word] 10. #1 AND #9 11. "Spirometry"[Mesh] 12. #1 AND #11 13. ((("6 minute walk test") OR "6MWT") OR "exercise capacity") OR "exercise test" 14. #1 AND #6 AND #13 15. ((("BODE") OR BODE*) OR "BODE index") OR ("body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity") 16. #1 AND #6 AND #15 17. ("Professional Practice"[Mesh]) OR ((medical consult*) OR clinical consult*) 18. #1 AND #17		
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas y EPOC. Dicho protocolo se combino con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 2. 'evaluation and follow up'/exp OR 'follow up'/exp OR 'follow-up'/exp OR 'disease state management' OR 'disease management'/exp OR 'integrated care' OR 'coordinated care' OR 'shared care disease' OR 'management'/exp OR 'comprehensive healthcare' OR 'ambulatory care'/exp 3. 'chronic obstructive pulmonary disease assessment test' OR 'copd assessment test' OR 'cat'/exp 4. #1 AND #2 AND #3 5. 'spirometry'/de 6. #1 AND #2 AND #5 7. '6 minute walk test' OR '6mwt' OR 'exercise capacity'/exp OR 'exercise test'/exp 8. #1 AND #2 AND #7 9. 'bode' OR bode* OR 'bode index' OR 'body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity' 10. #1 AND #2 AND #9 11. 'professional practice'/de 12. #1 AND #2 AND #11		
Cochrane Library	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees		

No se encontraron revisiones sistemáticas, se realizó búsqueda de novó.

Criterios de inclusión y de *Exclusión* (Búsqueda de Novo)	***Inclusión*** • Población: pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC por ATS, GOLD, ERS Exposición: Consulta médica, CAT, BODE y espirometría en el seguimiento de los pacientes Desenlaces Críticos: • Exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas, capacidad de ejercicio Importantes: • Mortalidad, obstrucción Bronquial, complicaciones Idioma: Español, inglés Tipos de estudio: No se limitó por tipo de estudio Tiempo: Últimos 10 años ***Exclusión***: Estudios que evalúen la clasificación inicial de la gravedad de los pacientes

MEDLINE

#1	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]
#2	Search ((("Case Management"[Mesh]) OR ((follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word])) OR (("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care")))
#3	Search (((chronic obstructive pulmonary disease assessment test) OR COPD Assessment Test) OR CAT[Text Word])
#4	Search "Spirometry"[Mesh]
#5	Search ((("6 minute walk test") OR "6MWT") OR "exercise capacity") OR "exercise test")
#6	Search ((("BODE") OR BODE*) OR "BODE index") OR ("body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity"))
#7	Search (("Professional Practice"[Mesh]) OR ((medical consult*) OR clinical consult*))
#8	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ((("Case Management"[Mesh]) OR ((follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word])) OR (("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care"))))) AND ((((chronic obstructive pulmonary disease assessment test) OR COPD Assessment Test) OR CAT[Text Word]))
#9	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ((("Case Management"[Mesh]) OR ((follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word])) OR (("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care"))))) AND "Spirometry"[Mesh]
#10	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ((("Case Management"[Mesh]) OR ((follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word])) OR (("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care"))))) AND (((("6 minute walk test") OR "6MWT") OR "exercise capacity") OR "exercise test"))
#11	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ((("Case Management"[Mesh]) OR ((follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word])) OR (("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care"))))) AND (((("BODE") OR BODE*) OR "BODE index") OR ("body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity")))
#12	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ((("Case Management"[Mesh]) OR ((follow-up[Text Word]) OR "follow up"[Text Word])) OR (("disease state management" OR "disease management" OR "integrated care" OR "coordinated care" OR "shared care disease" OR "management" OR "comprehensive healthcare" OR "ambulatory care"))))) AND ((("Professional Practice"[Mesh]) OR ((medical consult*) OR clinical consult*)))

EMBASE

1	'chronic obstructive lung disease'/de
2	'evaluation and follow up'/exp OR 'follow up'/exp OR 'follow-up'/exp OR 'disease state management' OR 'disease management'/exp OR 'integrated care' OR 'coordinated care' OR 'shared care disease' OR 'management'/exp OR 'comprehensive healthcare' OR 'ambulatory care'/exp
3	'chronic obstructive pulmonary disease assessment test' OR 'copd assessment test' OR 'cat'/exp
4	'spirometry'/de
5	'6 minute walk test' OR '6mwt' OR 'exercise capacity'/exp OR 'exercise test'/exp
6	'bode' OR bode* OR 'bode index' OR 'body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity'
7	'professional practice'/de
8	**#1** AND **#3** AND **#3** AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2003-2014]/py
9	**#1** AND **#3** AND **#4** AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2003-2014]/py
10	**#1** AND **#3** AND **#5** AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2003-2014]/py
11	**#1** AND **#3** AND **#6** AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2003-2014]/py
12	**#1** AND **#3** AND **#7** AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2003-2014]/py

Pregunta 6

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** Población: pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de EPOC. Exposición: 1. Educación 2. Rehabilitación 3. Cesación de tabaco 4. Nutrición 5. Terapia respiratoria 6. Apoyo psicológico Desenlaces críticos: • Exacerbación, hospitalización, calidad de vida, capacidad de ejercicio. Desenlaces importantes: • Mortalidad, síntomas, obstrucción bronquial. Idioma: sin límite. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis. ***Exclusión***: publicaciones anteriores a 2007.

Estrategia de búsqueda: Pregunta 6

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 3. "Therapeutics" [Mesh] 4. "Drug Therapy" [Mesh] 5. (#3) NOT #4 6. ((#1) AND #2) AND #5 7. "Education" [Mesh] 8. "Rehabilitation" [Mesh] 9. "Nutrition Therapy" [Mesh] 10. "Behavioral Disciplines and Activities" [Mesh] 11. "Respiratory Therapy" [Mesh] (#6) AND #7 (#6) AND #8 (#6) AND #9 (#6) AND #10 (#6) AND #11	Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sin límite de idioma	01/01/2008 15/05/2013
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas y EPOC (véase anexo 2). Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 'education'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'rehabilitation'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'nutrition'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'psychology'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py 'respiratory care'/exp AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py		
BVS LILACS	((epoc) OR (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)) AND (revisión sistemática)		

Pregunta 7

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** **Población:** Adultos con diagnóstico de la EPOC **Exposición:** Oxígeno Vacunación Corticoides inhalados Broncodilatadores de corta acción Broncodilatadores de larga acción Terapias de combinación *vs.*. monoterapia Diferentes combinaciones de terapias duales o triples Inhibidores de la fosfodiesterasa

	Comparación: • Manejo farmacológico *vs..* placebo • Monoterapia *vs.* monoterapia • Terapia dual *vs.* monoterapia • Terapia dual *vs.* terapia dual • Terapia triple *vs.* monoterapia • Terapia triple *vs.* terapia dual **Desenlaces:** Exacerbación, hospitalización, síntomas, calidad de vida, capacidad de ejercicio, complicaciones-efectos adversos-mortalidad, obstrucción bronquial **Idioma:** Sin límite de idioma **Tipos de estudio:** Revisiones sistemáticas ***Exclusión:*** Publicaciones anteriores a 2008

Estrategia de búsqueda: Pregunta 7

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, meta-análisis y EPOC Dicho protocolo se combinó con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 1. "Oxygen"[Mesh] 2. "Vaccination"[Mesh] 3. "Bronchodilator Agents"[Mesh] 4. "Glycopyrrolate"[Mesh] 5. "Roflumilast" [Mesh]	Revisiones sistemáticas y meta-análisis Sin límite de idioma	01/01/ 2008 31/06/ 2013
EMBASE	1. Filtro de Revisiones sistemáticas 2. 'chronic obstructive lung disease'/exp 3. 'oxygen'/exp AND [embase] 4. #1 AND #2 AND #3 5. 'influenza vaccination'/exp 6. #1 AND #2 AND #5 7. 'pneumococcus vaccine'/exp 8. #1 AND #2 AND #7 9. 'bronchodilating agent'/exp 10. #1 AND #2 AND #9	Revisiones sistemáticas y meta-análisis Sin límite de idioma	01/01/ 2008 31/06/ 2013
Cochrane	1. Chronic pulmonary disease 2. Oxygen 3. #1 AND #2 4. pneumococcal vaccination 5. #1 AND #4 6. short-acting beta2-agonist 7. #1 AND #6 8. #7 + Filtro 9. Phosphodiesterase inhibitors	Revisiones sistemáticas y meta-análisis Sin límite de idioma Filtro Lungs & airways	01/01/ 2008 31/06/ 2013
BVS (LILACS, CENTRAL, REPIDISCA, IBECS)	1. (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)		01/01/2008 31/06/2013

Se realizó una revisión sistemática de Novo para glicopirronio

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** **Población:** Adultos con diagnóstico de la EPOC **Exposición:** Glicopirronio **Comparación:** • Placebo o otros medicamentos **Desenlaces:** Exacerbación, hospitalización, síntomas, calidad de vida, capacidad de ejercicio, complicaciones- efectos adversos- mortalidad obstrucción bronquial **Idioma:** Sin límite de idioma **Tipos de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados

#1 MeSH descriptor Lung Diseases, Obstructive, this term only

#2 MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees

#3 emphysema*

#4 chronic* near/3 bronchiti*

#5 (obstruct*) near/3 (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)

#6 COPD

#7 COAD

#8 COBD

#9 AECB

#10 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9)

#11 SR-AIRWAYS

#12 #10 and #11

#13 glycopyrronium or NVA237

#14 #12 and #13

Pregunta 8

Criterios de inclusión y de *Exclusión* (Búsqueda de Novo)	***Inclusión*** **Población:** Adultos con diagnóstico de la EPOC **Exposición:** Síntomas Signos Gases Arteriales Oximetría **Comparación:** Las exposiciones de interés solas o en combinación. **Desenlaces:** Exacerbación, hospitalización, síntomas, cambio en la medicación, complicaciones (efectos adversos), obstrucción bronquial **Idioma:** Sin límite de idioma **Tipos de estudio:** Revisiones sistemáticas ***Exclusión***: Publicaciones anteriores a 2003

Estrategia de búsqueda: Pregunta 8

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado
MEDLINE	1. Protocolo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y EPOC. Dicho protocolo se combino con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 2. "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] 3. exacerbation*[Text Word] 4. #1 AND #2 AND #3	Revisiones sistemáticas y metaanálisis Sin límite de idioma	01/01/ 2003 02/10/ 2013
EMBASE	Protocolo de búsqueda de revisiones sistemáticas y EPOC . Dicho protocolo se combino con los siguientes términos de búsqueda para cada tema: 2. 'chronic obstructive lung disease'/exp 3. 'disease exacerbation'/exp 4. #1 AND #2 AND #3		
Cochrane Library	4. MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees 5. MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all trees 6. #2 AND #3	Revisiones sistemáticas de la literatura Sin límite de idioma	Límites: Desde el 2003

No se encontraron revisiones sistemáticas se decidió realizar una búsqueda de novo

Criterios de inclusión y de Exclusión (Búsqueda de novo)	***Inclusión*** **Población:** Adultos con diagnóstico de la EPOC **Exposición:** Se buscaron todos los artículos relacionados con clasificación de la gravedad de la exacerbación **Desenlaces:** Efecto de la clasificación sobre el pronóstico vital del paciente y los cambios en frecuencia de exacerbación, hospitalización, síntomas, cambio en la medicación, complicaciones (efectos adversos), obstrucción bronquial **Idioma:** Inglés o Español **Tipos de estudio:** Estudios observacionales de casos y controles, cohortes, corte transversal

Criterios de búsqueda

MEDLINE-OVID

1 Epidemiologic studies/
2 exp case control studies/
3 exp cohort studies/
4 Case control.tw.
5 (cohort adj (study or studies)).tw.
6 Cohort analy$.tw.
7 (Follow up adj (study or studies)).tw.
8 (observational adj (study or studies)).tw.
9 Longitudinal.tw.
10 Retrospective.tw.
11 Cross sectional.tw.
12 Cross-sectional studies/
13 or/1-12
14 Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/
15 exacerbation$.mp.
16 and/14-15
17 13 and 16
18 limit 17 to (english or spanish)

EMBASE

1 'clinical study'/de
2 'case control study'/de

3 'family study'/de

4 'longitudinal study'/de

5 'retrospective study'/de

6 'prospective study'/de

7 'randomized controlled trials'/de

8 #6 NOT #7

9 'cohort analysis'/de

10 (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti

11 ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti

12 ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti

13 (observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti

14 (epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti

15 ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti

16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15

17 'chronic obstructive lung disease'/de

18 'disease exacerbation'/de

19 #17 AND #18 AND #16

20 #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

LILACS

1 "ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA" [Palabras] and "EXACERBACION" [Palabras]

Pregunta 9

Criterios de inclusión y de *Exclusión*	***Inclusión*** **Población:** Adultos con diagnóstico de la EPOC, con exacerbación de la enfermedad (Dado que en la literatura se registran diferentes definiciones, esta debería estar explicita en el texto del artículo para ser seleccionado). **Exposición:** Oxigeno Terapia respiratoria Broncodilatadores Antibióticos Corticoides Xantinas **Comparación:** • Manejo farmacológico *vs.* placebo • Comparación de tiempos de tratamiento. Esquemas de corta duración *vs.* esquemas de larga duración. • Vías de administración. Oral *vs.* endovenosa **Desenlaces:** Síntomas, no respuesta al tratamiento, hospitalización, complicaciones (Efectos adversos derivados de la terapia), mortalidad, calidad de vida. **Idioma:** Sin límite de idioma **Tipos de estudio:** Revisiones sistemáticas ***Exclusión***: • Publicaciones anteriores al año 2000 (Se extendió el límite de tiempo dado que las publicaciones para las intervenciones de interés fueron desarrolladas en su mayoría en los últimos 10 años)

Estrategia de búsqueda: Pregunta 9

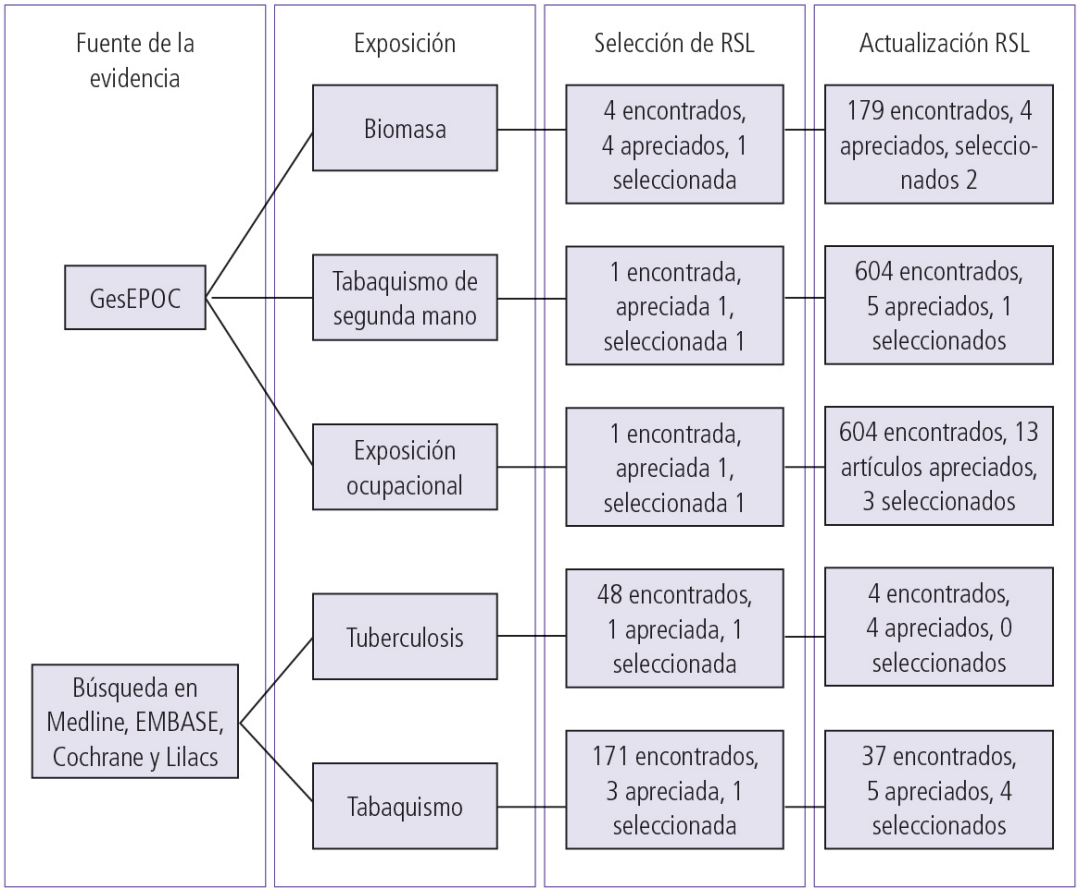
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado
	1. Filtro de Revisiones sistemáticas y EPOC 2. exacerbation*[Text Word] 3. "Bronchodilator Agents"[Mesh] 4. "Glucocorticoids"[Mesh] OR corticosteroids[Text Word] 5. "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibiotics[Text Word] 6. #1 AND #2 AND #3 7. #1 AND #2 AND #4 8. #1 AND #2 AND #5	Revisiones sistemáticas. Límites: Publicaciones desde el 2000	01-01-2000 a 01-10-2013
EMBASE	1. Filtro de revisiones sistemáticas y EPOC 2. Disease exacerbation':ab,ti 3. 'bronchodilating agent'/exp 4. 'corticosteroid'/exp 5. 'antibiotic agent'/exp 6. #1 AND #2 AND #3 7. #1 AND #2 AND #4 8. #1 AND #2 AND #5	Revisiones sistemáticas Límites: Publicaciones desde el 2008	01-01-2008 a 01-10-2013

Cochrane	1. MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all tres 2. MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all tres 3. #1 AND #2	Revisiones Sistemáticas	Desde el 2008

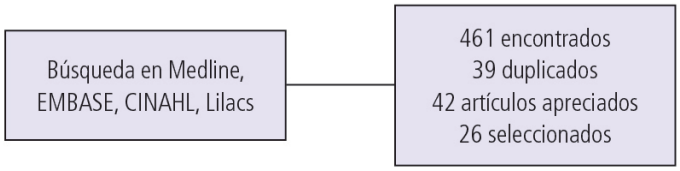
Anexo 5

Flujograma de proceso de inclusión de artículos

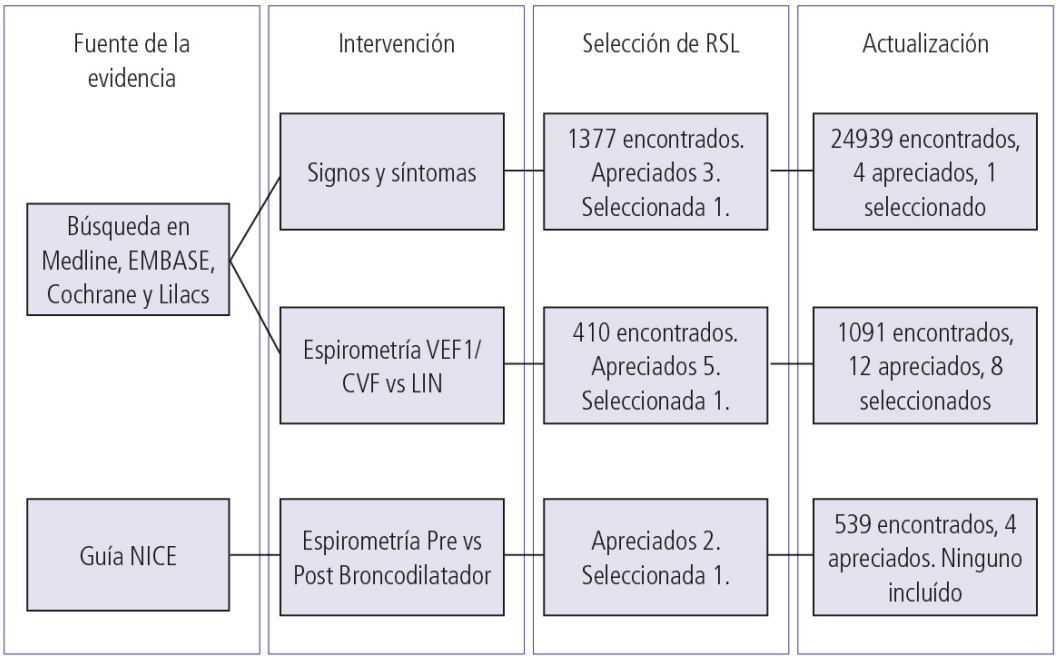
Pregunta 1



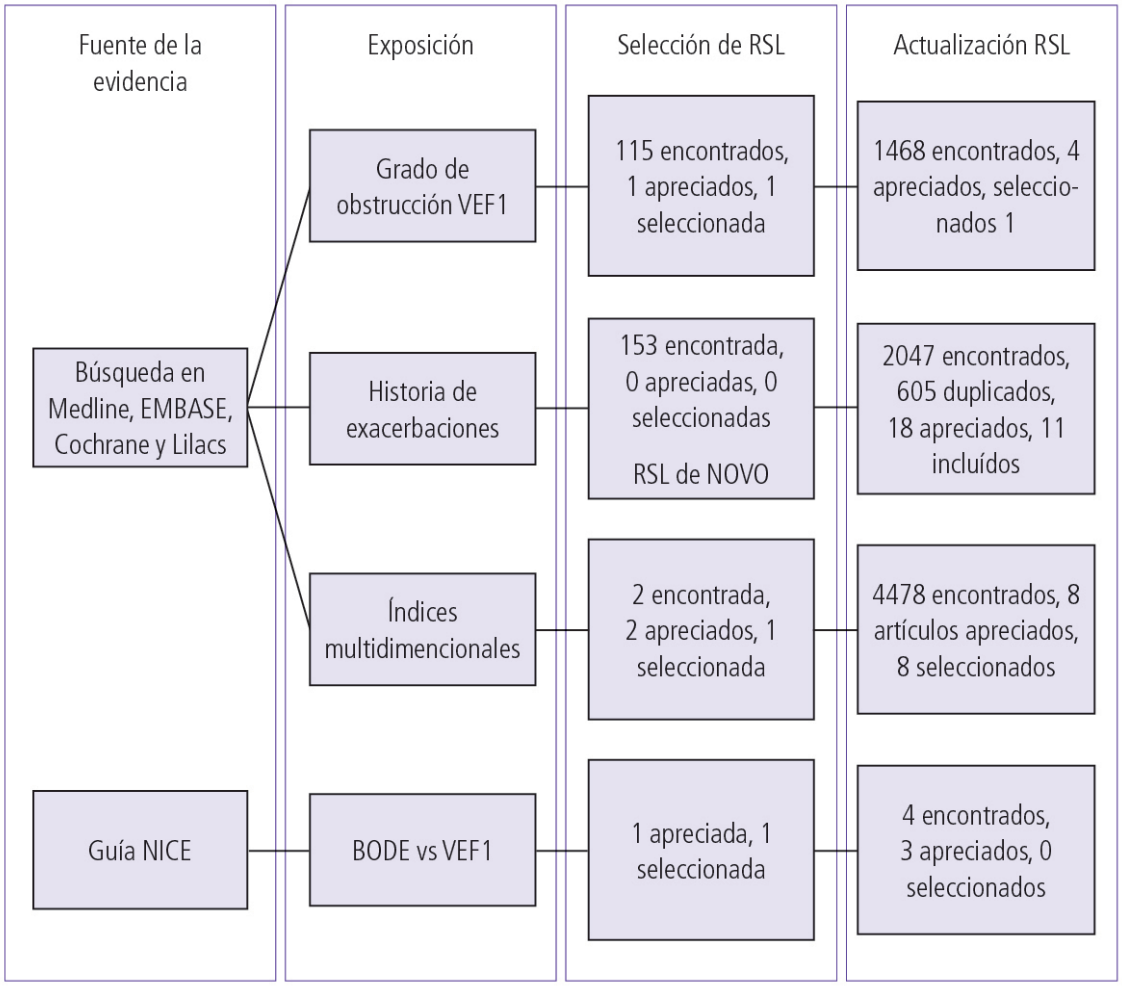
Pregunta 2



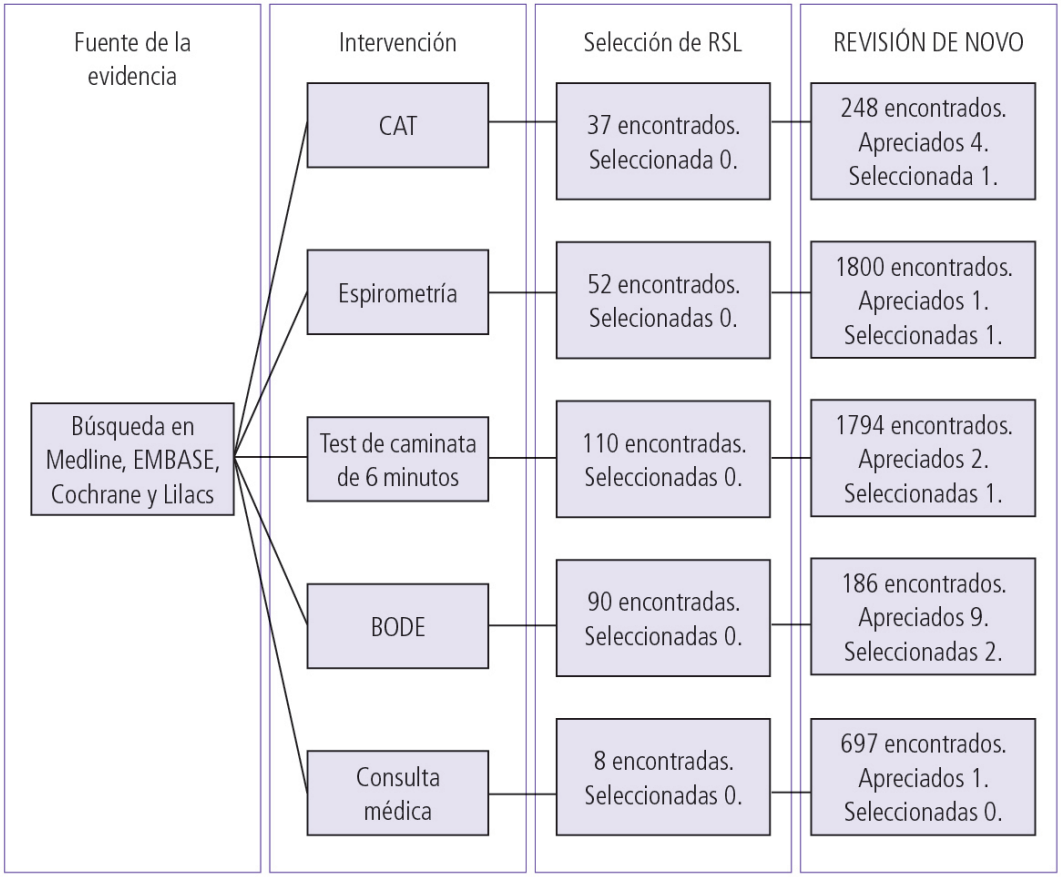
Pregunta 3



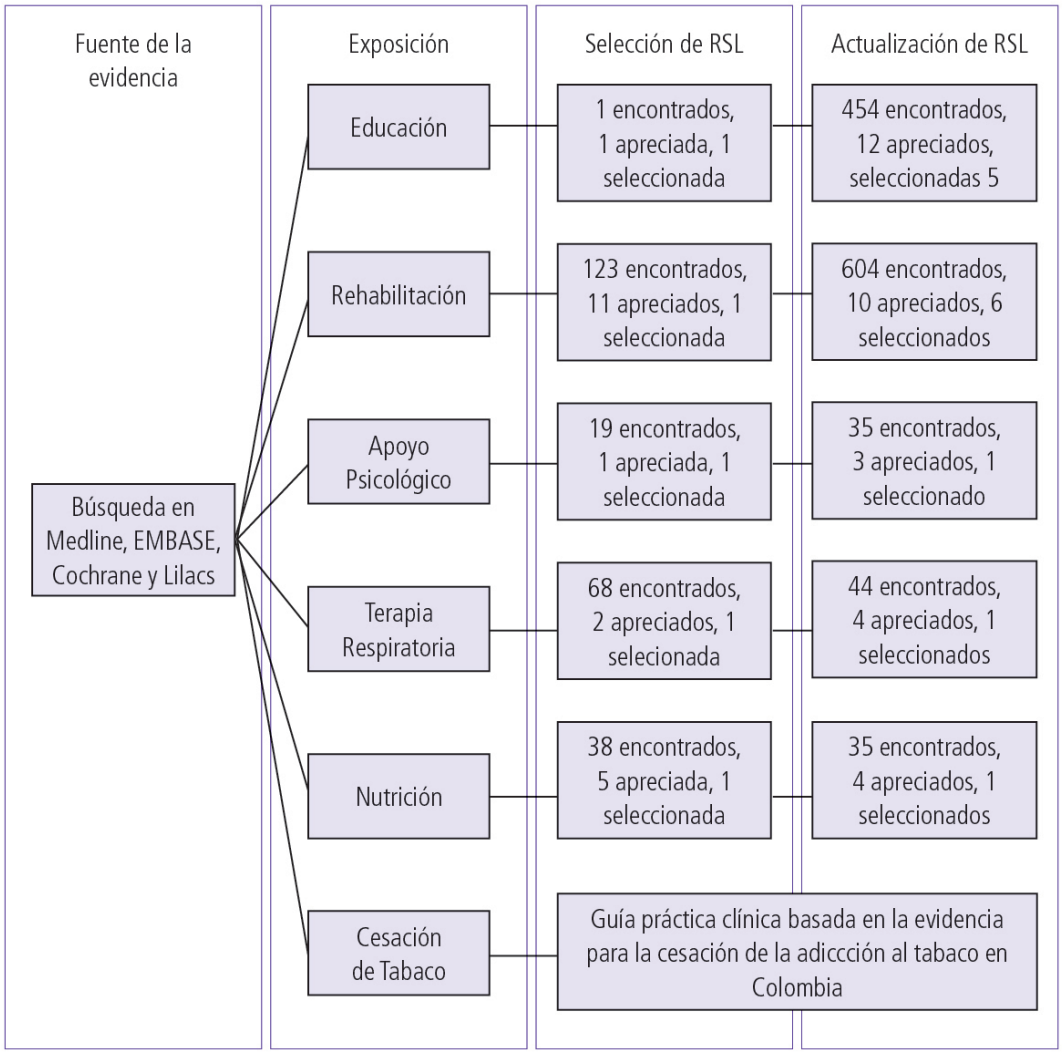
Pregunta 4


Fuente de la evidencia
Exposición
Selección de RSL
Actualización RSL
Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
Grado de obstrucción VEF1
115 encontrados, 1 apreciados, 1 seleccionada
1468 encontrados, 4 apreciados, seleccio-nados 1
Historia de exacerbaciones
153 encontrada, 0 apreciadas, 0 seleccionadas
RSL de NOVO
2047 encontrados, 605 duplicados, 18 apreciados, 11 incluídos
Índices multidimencionales
2 encontrada, 2 apreciados, 1 seleccionada
4478 encontrados, 8 artículos apreciados, 8 seleccionados
Guía NICE
BODE vs VEF1
1 apreciada, 1 seleccionada
4 encontrados, 3 apreciados, 0 seleccionados

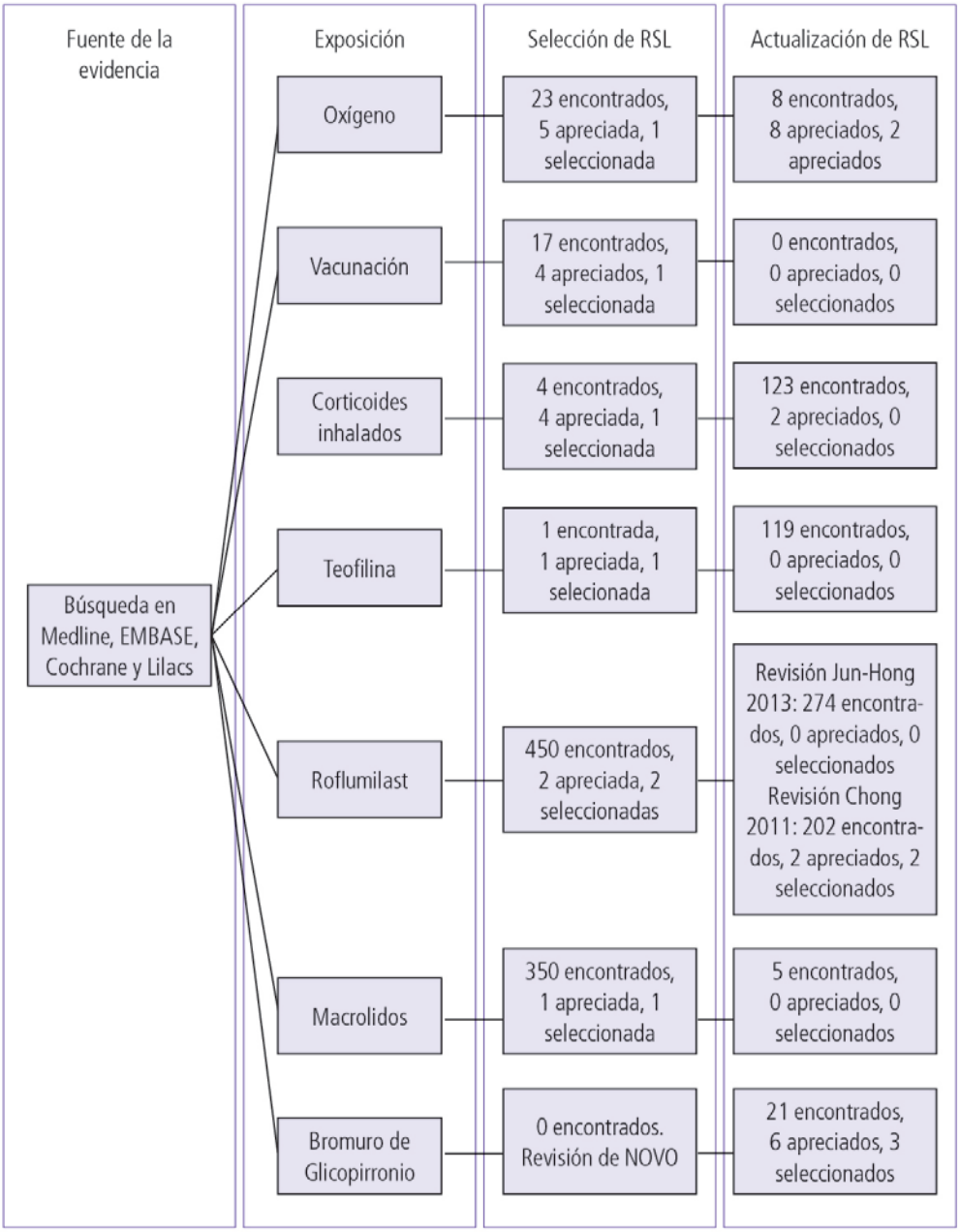
Pregunta 5

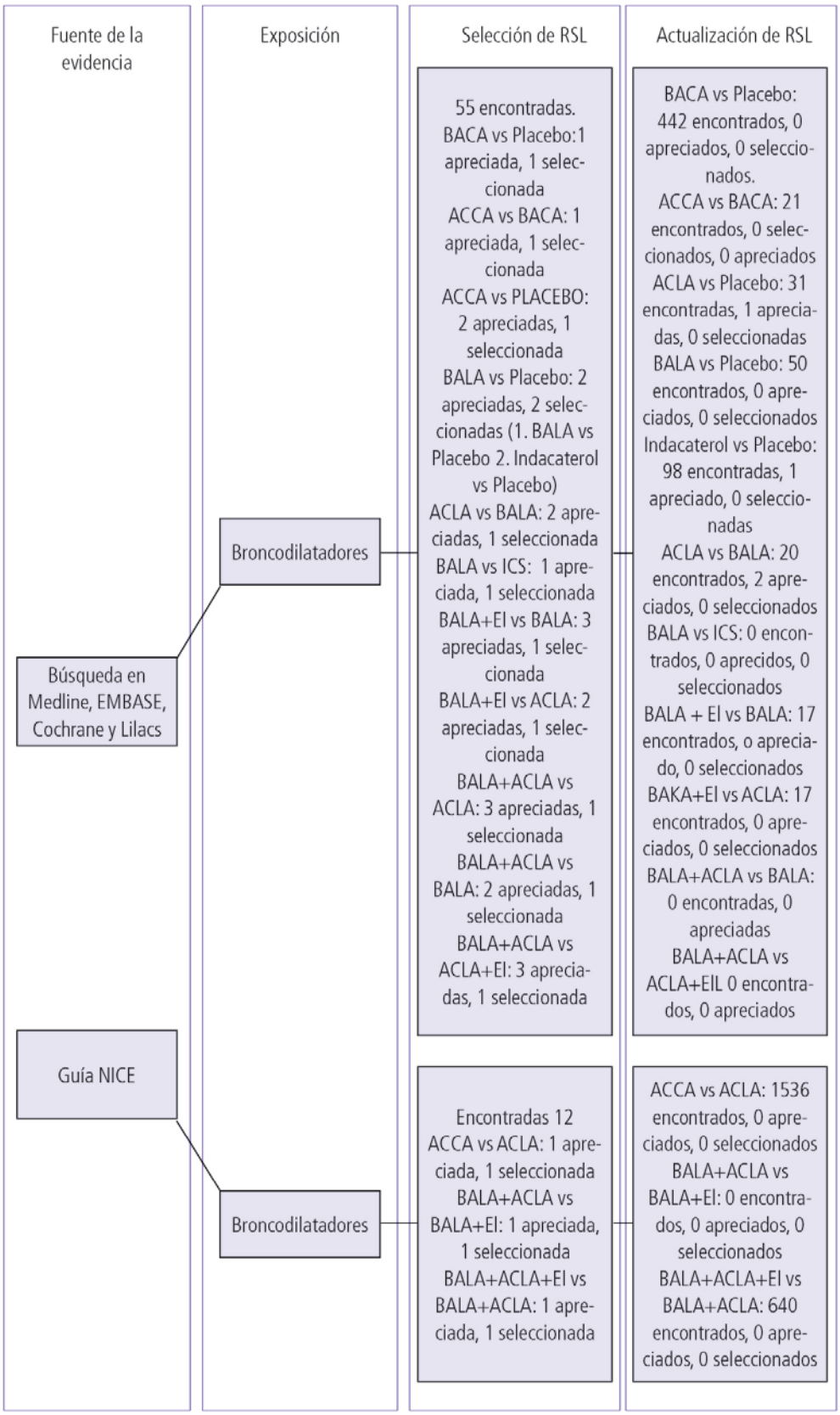

Fuente de la evidencia
Intervención
Selección de RSL
REVISIÓN DE NOVO
Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
CAT
37 encontrados. Seleccionada 0.
248 encontrados. Apreciados 4. Seleccionada 1.
Espirometría
52 encontrados. Selecionadas 0.
1800 encontrados. Apreciados 1. Seleccionadas 1.
Test de caminata de 6 minutos
110 encontradas. Seleccionadas 0.
1794 encontrados. Apreciados 2. Seleccionadas 1.
BODE
90 encontradas. Seleccionadas 0.
186 encontrados. Apreciados 9. Seleccionadas 2.
Consulta médica
8 encontradas. Seleccionadas 0.
697 encontrados. Apreciados 1. Seleccionadas 0.

Pregunta 6

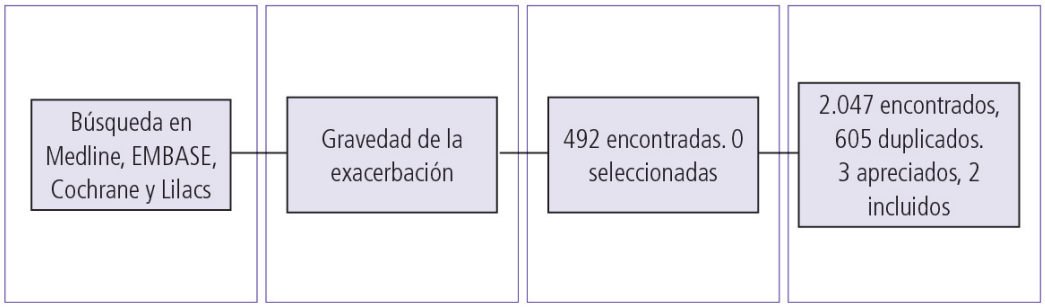

Fuente de la evidencia
Exposición
Selección de RSL
Actualización de RSL
Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
Educación
1 encontrados, 1 apreciada, 1 seleccionada
454 encontrados, 12 apreciados, seleccionadas 5
Rehabilitación
123 encontrados, 11 apreciados, 1 seleccionada
604 encontrados, 10 apreciados, 6 seleccionados
Apoyo Psicológico
19 encontrados, 1 apreciada, 1 seleccionada
35 encontrados, 3 apreciados, 1 seleccionado
Terapia Respiratoria
68 encontrados, 2 apreciados, 1 selecionada
44 encontrados, 4 apreciados, 1 seleccionados
Nutrición
38 encontrados, 5 apreciada, 1 seleccionada
35 encontrados, 4 apreciados, 1 seleccionados
Cesación de Tabaco
Guía práctica clínica basada en la evidencia para la cesación de la adiccción al tabaco en Colombia

Pregunta 7

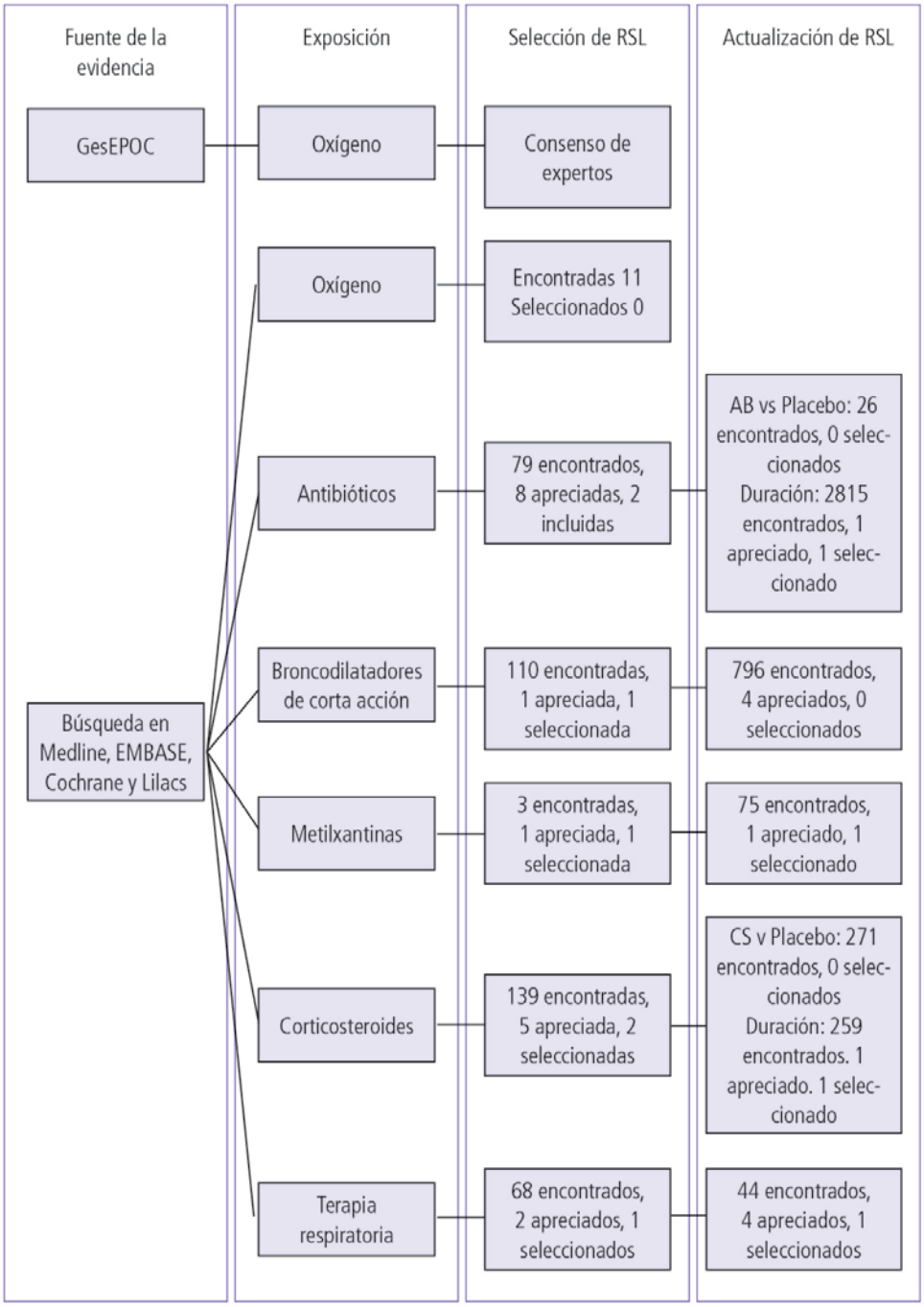

Fuente de la evidencia
Exposición
Selección de RSL
Actualización de RSL
Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
Oxígeno
23 encontrados, 5 apreciada, 1 seleccionada
8 encontrados, 8 apreciados, 2 apreciados
Vacunación
17 encontrados, 4 apreciados, 1 seleccionada
0 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados
Corticoides inhalados
4 encontrados, 4 apreciada, 1 seleccionada
123 encontrados, 2 apreciados, 0 seleccionados
Teofilina
1 encontrada, 1 apreciada, 1 selecionada
119 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados
Roflumilast
450 encontrados, 2 apreciada, 2 seleccionadas
Revisión Jun-Hong 2013: 274 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados
Revisión Chong 2011: 202 encontrados, 2 apreciados, 2 seleccionados
Macrolidos
350 encontrados, 1 apreciada, 1 seleccionada
5 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados
Bromuro de Glicopirronio
0 encontrados. Revisión de NOVO
21 encontrados, 6 apreciados, 3 seleccionados


Fuente de la evidencia
Exposición
Selección de RSL
Actualización de RSL
Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
Broncodilatadores
55 encontradas. BACA vs Placebo:1 apreciada, 1 seleccionada ACCA vs BACA: 1 apreciada, 1 seleccionada ACCA vs PLACEBO: 2 apreciadas, 1 seleccionada BALA vs Placebo: 2 apreciadas, 2 seleccionadas (1. BALA vs Placebo 2. Indacaterol vs Placebo) ACLA vs BALA: 2 apreciadas, 1 seleccionada BALA vs ICS: 1 apreciada, 1 seleccionada BALA+EI vs BALA: 3 apreciadas, 1 seleccionada BALA+EI vs ACLA: 2 apreciadas, 1 seleccionada BALA+ACLA vs ACLA: 3 apreciadas, 1 seleccionada BALA+ACLA vs BALA: 2 apreciadas, 1 seleccionada BALA+ACLA vs ACLA+EI: 3 apreciadas, 1 seleccionada
BACA vs Placebo: 442 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados. ACCA vs BACA: 21 encontrados, 0 seleccionados, 0 apreciados ACLA vs Placebo: 31 encontradas, 1 apreciadas, 0 seleccionadas BALA vs Placebo: 50 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados Indacaterol vs Placebo: 98 encontradas, 1 apreciado, 0 seleccionadas ACLA vs BALA: 20 encontrados, 2 apreciados, 0 seleccionados BALA vs ICS: 0 encontrados, 0 aprecidos, 0 seleccionados BALA + EI vs BALA: 17 encontrados, o apreciado, 0 seleccionados BAKA+EI vs ACLA: 17 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados BALA+ACLA vs BALA: 0 encontradas, 0 apreciadas BALA+ACLA vs ACLA+EIL 0 encontrados, 0 apreciados
Guía NICE
Broncodilatadores
Encontradas 12 ACCA vs ACLA: 1 apreciada, 1 seleccionada BALA+ACLA vs BALA+EI: 1 apreciada, 1 seleccionada BALA+ACLA+EI vs BALA+ACLA: 1 apreciada, 1 seleccionada
ACCA vs ACLA: 1536 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados BALA+ACLA vs BALA+EI: 0 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados BALA+ACLA+EI vs BALA+ACLA: 640 encontrados, 0 apreciados, 0 seleccionados

Pregunta 8


Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
Gravedad de la exacerbación
492 encontradas. 0 seleccionadas
2.047 encontrados, 605 duplicados. 3 apreciados, 2 incluidos

Pregunta 9


Fuente de la evidencia
Exposición
Selección de RSL
Actualización de RSL
GesEPOC
Oxígeno
Consenso de expertos
Oxígeno
Encontradas 11 Seleccionados 0
Antibióticos
79 encontrados, 8 apreciadas, 2 incluidas
AB vs Placebo: 26 encontrados, 0 seleccionados Duración: 2815 encontrados, 1 apreciado, 1 seleccionado
Broncodilatadores de corta acción
110 encontradas, 1 apreciada, 1 seleccionada
796 encontrados, 4 apreciados, 0 seleccionados
Búsqueda en Medline, EMBASE, Cochrane y Lilacs
Metilxantinas
3 encontradas, 1 apreciada, 1 seleccionada
75 encontrados, 1 apreciado, 1 seleccionado
Corticosteroides
139 encontradas, 5 apreciada, 2 seleccionadas
CS v Placebo: 271 encontrados, 0 seleccionados Duración: 259 encontrados. 1 apreciado. 1 seleccionado
Terapia respiratoria
68 encontrados, 2 apreciados, 1 seleccionados
44 encontrados, 4 apreciados, 1 seleccionados

Anexo 6

Evaluación de calidad de los estudios para selección

Pregunta 1

Revisiones incluidas	Evaluador 1	Evaluador 2
A Systematic Review of the Association between Pulmonary Tuberculosis and the Development of Chronic Airflow Obstruction in Adults Respiration. 2013 May 3	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema BMC Pulm Med. 2011 Jun 14;11:36	Alta calidad (++)	Aceptable (+)
COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis Pulm Med. 2011 Jun 14;11:36	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Revisiones excluidas		
Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking BMC Med. 2010	Alta calidad (++)	Aceptable (+)
Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1343-53	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults Scand J Work Environ Health. 2002	No es una revisión sistemática	Inaceptable
Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1343-53	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Environmental tobacco smoke: Science, policy, and controversy Clinical and Investigative Medicine 2005 28:5 (249-253)	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Occupation and COPD: a brief review Asthma. 2012 Feb;49(1):2-4	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass. Exposure biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:577	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. Chest. 2010;138:20-31	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children Thorax. 2011;66:232-9	Aceptable (+)	Alta calidad (++)

Pregunta 2

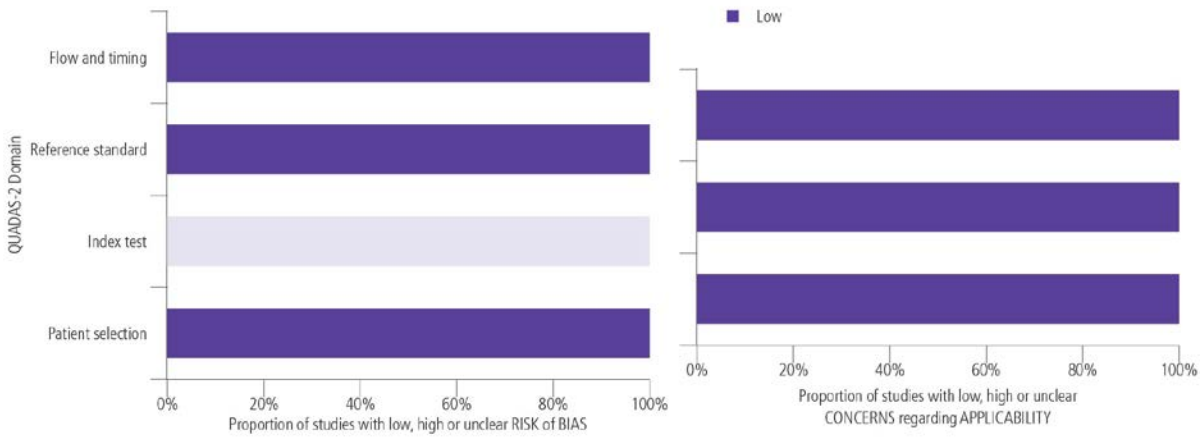
Artículos incluidos	Evaluador 1	Evaluador 2
Early detection of COPD in general practice.	Aceptable	Aceptable
Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions.	Aceptable	Aceptable
Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care.	Aceptable	Aceptable
Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction.	Aceptable	Aceptable
External validation of a COPD diagnostic questionnaire.	Aceptable	Aceptable
Increasing COPD awareness.	Aceptable	Aceptable
COPD screening efforts in primary care: what is the yield?	Aceptable	Aceptable
Early detection of COPD: a case finding study in general practice.	Aceptable	Aceptable
Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting.	Aceptable	Aceptable
Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years.	Aceptable	Aceptable
Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings.	Aceptable	Aceptable
Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires	Aceptable	Aceptable
Validation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease screening questionnaire for population surveys	Aceptable	Aceptable
Comparison of a network of primary care physicians and an open spirometry programme for COPD diagnosis.	Aceptable	Aceptable
Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease.	Aceptable	Aceptable
The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study.	Aceptable	Alta calidad
Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population.	Aceptable	Aceptable
Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire.	Aceptable	Aceptable
Chronic obstructive pulmonary disease case finding in Mexico in an at-risk population.	Aceptable	Aceptable
On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France.	Aceptable	Aceptable
Spirometric testing on World COPD Day.	Aceptable	Aceptable
Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6 in primary care.	Alta calidad	Alta calidad
Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers.	Aceptable	Aceptable
Smoking cessation program as a tool for the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease.	Aceptable	Aceptable
Case-finding options for COPD: Results from the burden of obstructive lung disease study	Aceptable	Alta calidad
Development of a population-based screening questionnaire for COPD	Aceptable	Aceptable
Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary health care	Aceptable	Aceptable
Artículos excluidos		
Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice.	Aceptable	Alta calidad
Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among smokers attending primary healthcare clinics in Saudi Arabia.	Inaceptable	No responde a la pregunta de interés

Validation of alternate modes of administration of the lung function questionnaire (LFQ) in subjects with smoking history.	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Early detection of COPD combined with individualized counselling for smoking cessation: a two-year prospective study.	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
COPD case finding by spirometry in high-risk customers of urban community pharmacies: a pilot study.	Inaceptable	Inaceptable
Prevalence and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among smokers at risk. A comparative study of case-finding vs. screening strategies	Aceptable	Aceptable
Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: A real-life study and cost-effectiveness analysis	Inaceptable	Inaceptable
The European Respiratory Society spirometry tent: a unique form of screening for airway obstruction.	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Lung dysfunction of chronic smokers with no signs of COPD.	Inaceptable	No responde a la pregunta de interés
Chronic obstructive pulmonary disease in Brazilian primary care: Diagnostic competence and case-finding.	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Contribution of spirometry to early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary health care centers	Inaceptable	Inaceptable
Pharmacist-managed chronic obstructive pulmonary disease screening in a community setting.	Inaceptable	No responde a la pregunta de interés
Case finding for chronic obstructive pulmonary disease in primary care: A pilot randomised controlled trial	Aceptable	Inaceptable
Substantial need for early diagnosis rehabilitation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease	Aceptable	No responde a la pregunta de interés
The effectiveness of a CNS-led community-based COPD screening and intervention program.	No responde a la pregunta de interés	Aceptable

QUADAS 2

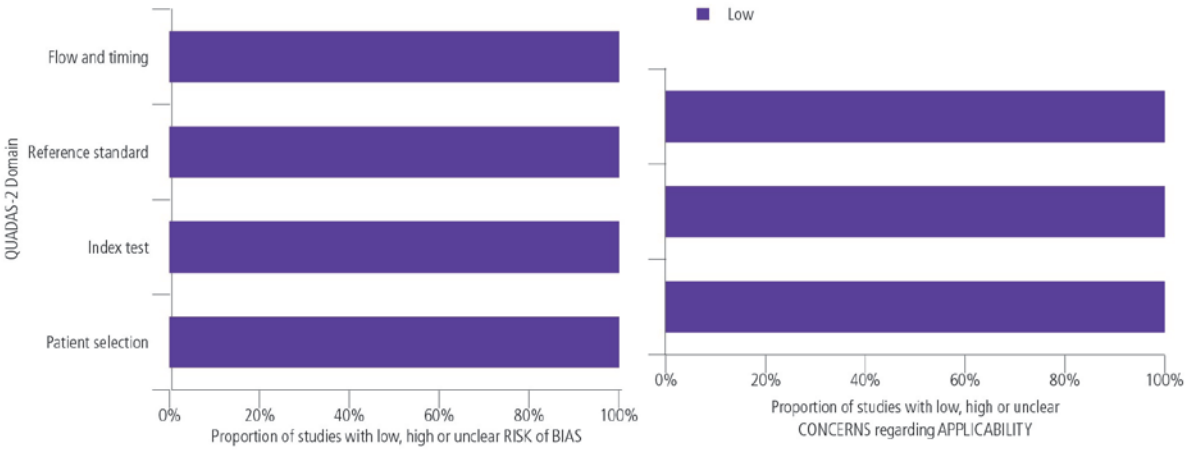
Müllerová H, Wedzicha J, Soriano JB, Vestbo J. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys. Respir Med. 2004 Jan;98(1):78-83. PubMed PMID: 14959817.

	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow And Timing
Study 1	Low	Unclear	Low	Low



Frith P, Crockett A, Beilby J, Marshall D, Attewell R, Ratnanesan A, Gavagna G. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. Prim Care Respir J. 2011 Jun;20(2):190-8, 2 p following 198. doi: 10.4104/pcrj.2011.00040. PubMed PMID: 21597667.

	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow And Timing
Study 1	Low	Low	Low	Low



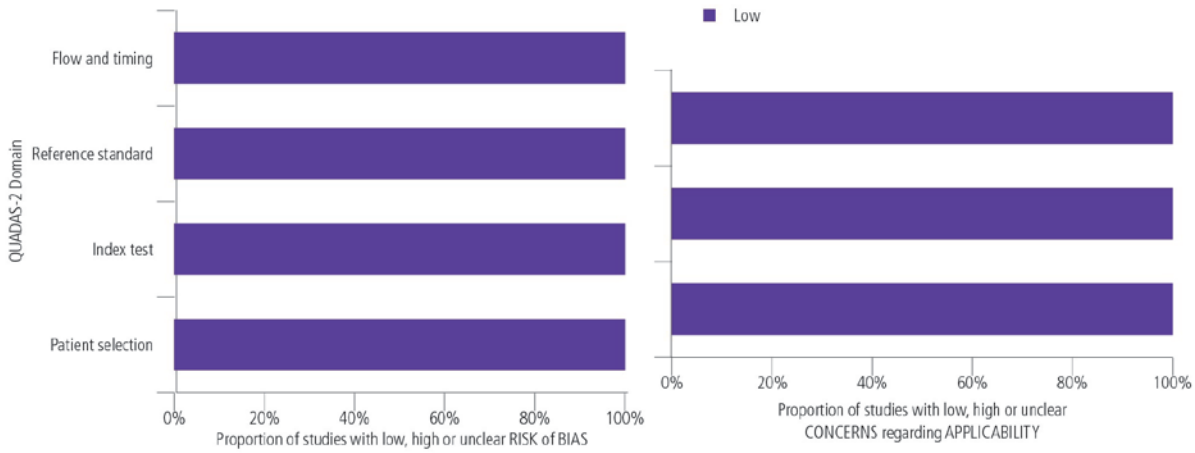
Pregunta 3

Revisiones incluidas	Evaluador 1	Evaluador 2
The diagnostic value of history and physical examination for COPD in suspected or known cases: a systematic review. Broekhuizen BD, Sachs AP, Oostvogels R, Hoes AW, Verheij TJ, Moons KG. Fam Pract. 2009 Aug;26(4):260-8.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Clinical Relevance of Diagnosing COPD by Fixed Ratio or Lower Limit of Normal: A Systematic Review. Wouter D. van Dijk,1,2 Nisha Gupta,2 Wan C. Tan,3 and Jean Bourbeau	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
DIAG 1 NICE	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. [Review] Mohamed Hoesein FA. Zanen P. Lammers JW. Respiratory Medicine	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Revisiones excluidas		
Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
A review of the role of FEV1 in the COPD paradigm Doherty D.E. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Use of spirometry in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and efforts to improve quality of care. [Review] [72 refs] Joo MJ. Au DH. Lee TA. Translational Research: The Journal Of Laboratory & Clinical Medicine	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. Hooper R. Burney P. Vollmer WM. McBurnie MA. Gislason	Inaceptable	La publicación no es relevante para la pregunta
DIAG 2 NICE	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Simel D, Rennie D. The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis. New York: McGraw Hill; 2008.	Aceptable (+)	Inaceptable

QUADAS

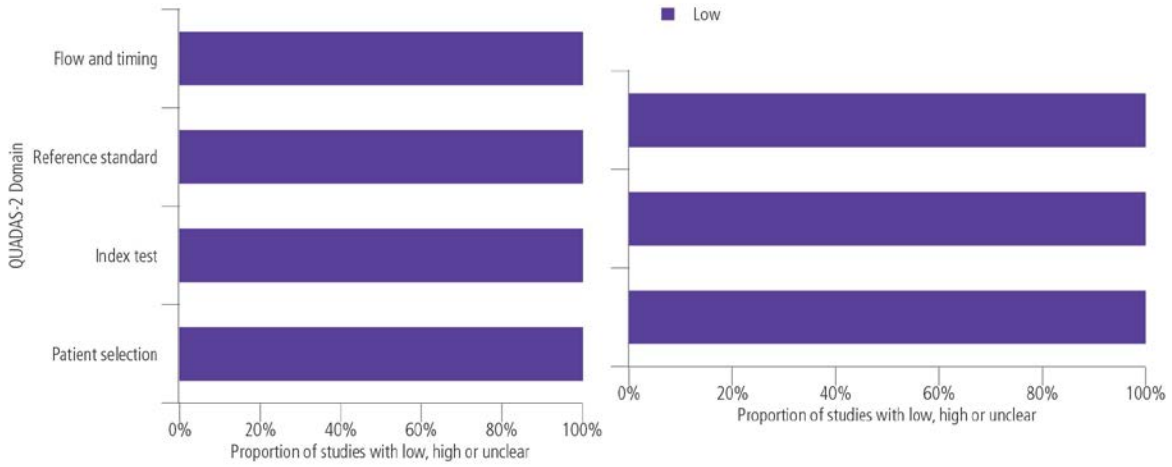
Oshaug K, Halvorsen PA, Melbye H. Should chest examination be reinstated in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:369–77.

	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow And Timing
Study 1	Low	High	Low	Low



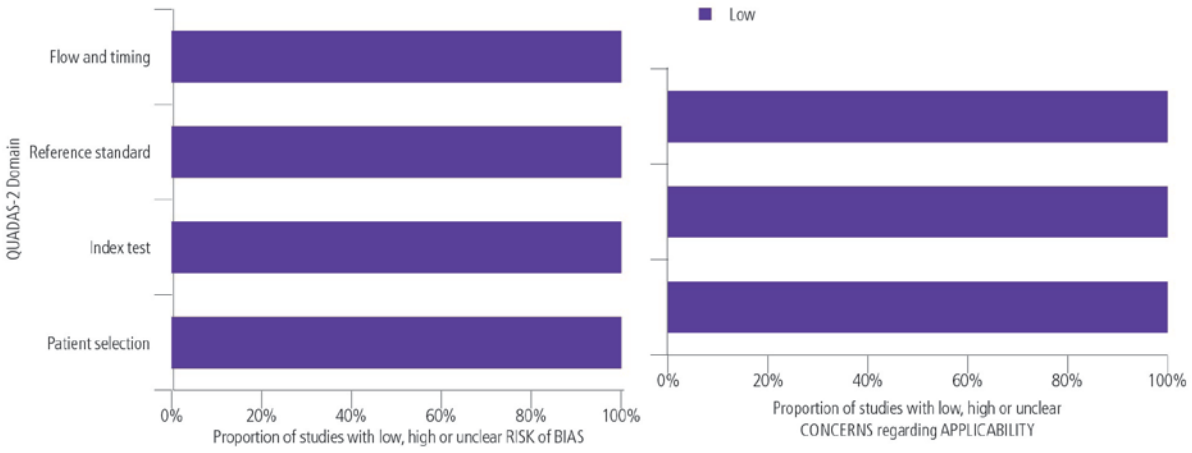
Kato B, Gulsvik A, Vollmer W, Janson C, Studnika M, Buist S, et al. Can spirometric norms be set using pre- or post- bronchodilator test results in older people? Respir Res. 2012;13:102.

	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow And Timing
Study 1	Low	Low	Low	Low



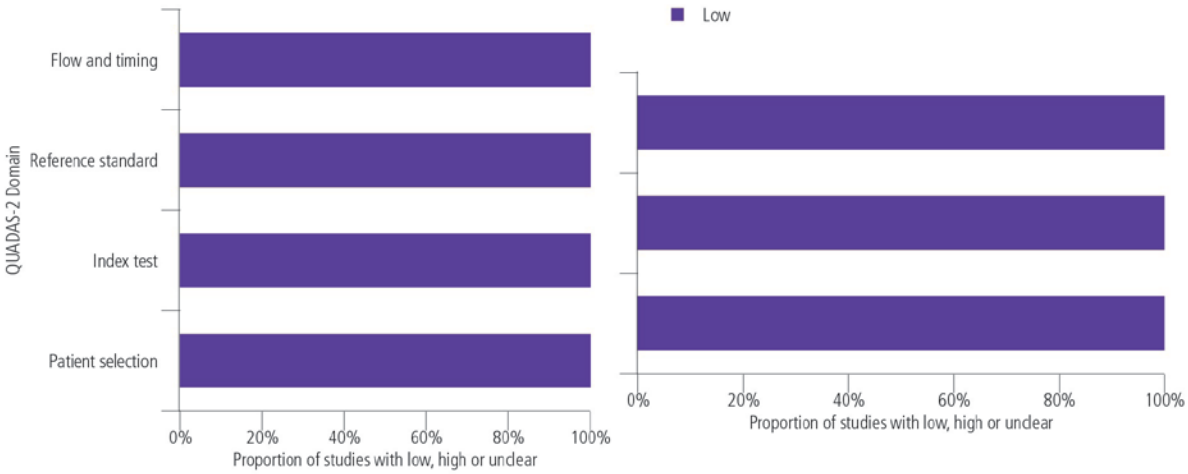
Mohamed Hoesein FAA, Zanen P, Sachs APE, Verheij TJM, Lammers J-WJ, Broekhuizen BDL. Spirometric thresholds for diagnosing COPD: 0.70 or LLN, pre- or post-dilator values? COPD. agosto de 2012;9(4):338-43.

	Patient Selection	**Index Test**	**Reference Standard**	**Flow And Timing**
Study 1	Low	Low	Low	Low



Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R, Jindal SK. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. Respir Care. noviembre de 2011;56(11):1778-84.

	Patient Selection	**Index Test**	**Reference Standard**	**Flow And Timing**
Study 1	Low	Low	Low	Low



Pregunta 4

Revisiones incluidas	Evaluador 1	Evaluador 2
MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT (MULTI).GUIA NICE. Is routine assessment using multidimensional severity assessment indices (e.g. BODE) more predictive of outcomes compared to FEV1 alone?	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review Respir Res. 2011; 12(1): 151.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010	Alta calidad (++)	Aceptable (+)
Revisiones excluidas		
Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. Prim Care Respir J. 2011 Sep;20(3):257-68	Aceptable (+)	No es pertinente para la pregunta de interés
Evaluation of Quality of Life instruments for use in COPD care and research: a systematic review Int J Nurs Stud. 2013 May;50(5):688-707	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)

Revisión sistemática de Novo sobre historia de exacerbaciones

Artículos incluidos	Evaluador 1	Evaluador 2
Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Prognostic factors in the management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Kuwait.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Alta calidad (++)	Aceptable (+)
Artículos Excluidos		
BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease.	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés
COPD exacerbation: mortality prognosis factors in a respiratory care unit.	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés
GOLD severity stratification and risk of hospitalisation for COPD exacerbations.	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés
Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.[Erratum appears in Thorax. 2008 Aug;63(8):753]	Aceptable (+)	No responde la pregunta de interés
Risk factors and mortality associated with hospitalized Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbations during the 3-year follow-up in the evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (eclipse) cohort	No responde la pregunta de interés	Aceptable (+)
Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study.	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés
Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés

Pregunta 5

Artículos incluidos	Evaluador 1	Evaluador 2
Health Status Assessment in Routine Clinical Practice: The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test Score in Outpatients	Alta Calidad (++)	Alta Calidad (++)
Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD	Alta Calidad (++)	Aceptable (+)
Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes	Alta Calidad (++)	Alta Calidad (++)
Artículos excluidos		
The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study	Inaceptable	Inaceptable
Is The CAT Questionnaire Sensitive To Changes In Health Status In Patients With Severe COPD Exacerbations?	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ)	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Six-minute walk test as an outcome measure: are two six-minute walk tests necessary immediately after pulmonary rehabilitation and at three-month follow-up?	No aplica	No es relevante para la pregunta de interés
Changes in the BODE index, exacerbation duration and hospitalisation in a cohort of COPD patients.	Inaceptable	Inaceptable
Predictors of health status do not change over three-year periods and exacerbation makes difference in chronic obstructive pulmonary disease	Inaceptable	Inaceptable
The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort	Inaceptable	Inaceptable
The cross-sectional and longitudinal association of the BODE index with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease	Inaceptable	Aceptable
Prognostic assessment in COPD: Health related quality of life and the BODE index	Aceptable	Aceptable
BODE score is a useful predictor of hospital admission in rural	Inaceptable	Inaceptable
Mortalidad poshospitalaria en pacientes reingresadores por EPOC. Utilidad del índice BODE	Inaceptable	Inaceptable

Pregunta 6

Revisiones incluidas	Evaluador 1	Evaluador 2
Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst. Rev. 2009	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 18;(4):CD003793.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst. Rev 2012	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
The efficacy of psychologically based interventions to improve anxiety, depression and quality of life in COPD Patient Educ. Couns. 2011 Apr;83(1):29–36.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst. Rev. 2012	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Revisiones excluidas		
Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst. Rev. 2012	No es relevante la revisión a la pregunta	Alta calidad (++)
Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis. Respir. Med 2012	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
The impact of home-based physiotherapy interventions on breathlessness during activities of daily living in severe COPD A systematic review. Physiotherapy. 2010;96(2):108–19	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Curr. Opin. Pulm. Med. 2010;16(2):134–43	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence Eur. Respir. J. 2011	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: An update of a systematic review. Respir. Med. 2008	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Manual therapy for chronic obstructive airways disease A systematic review of current evidence. Man. Ther. 2012	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease Chron. Respir. Dis. 2011;8(2):129–40	No es relevante la revisión a la pregunta	Aceptable (+)
Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst Rev. 2011	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Revisión de ensayos clínicos sobre rehabilitación respiratoria en enfermos pulmonares obstructivos crónicos Rehabilitación. 2010 Apr 1;44(02):158–66	Aceptable (+)	No es relevante la revisión a la pregunta
Short-term efficacy of upper-extremity exercise training in patients with chronic airway obstruction A systematic review. Phys. Ther. 2009;89(5):443–5	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD Respir. Res. 2010;11:171	No es relevante la revisión a la pregunta	Inaceptable (-)
Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease A systematic review and meta-analysis. Respirology.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)

2013		
Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease a systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2012	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Soporte nutricional en enfermedad pulmonar: una revisión sistemática Investig. Andina. 2010;12:71–86.	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta
Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst. Rev. 2012	No es relevante la revisión a la pregunta	No es relevante la revisión a la pregunta

Pregunta 7

Revisiones incluidas	Evaluador 1	Evaluador 2
Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Airways Group. Published Online: 7 OCT 2009	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. Sehatzadeh S. Ont Health Technol Assess Ser. 2012;12(3):1–64.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991.pub3. Review.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Piersante Sestini, E Renzoni, Stewart Robinson, Phillippa Poole, Felix SF Ram. Editorial Group: Cochrane Airways Group .Published Online: 7 OCT 2009	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Sarah Appleton, Terry Jones, Phillippa Poole, Louis Pilotto, Robert Adams, Toby J Lasserson, Brian Smith, Julia Muhammed. Editorial Group: Cochrane Airways Group . Published Online: 8 JUL 2009	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Sarah Appleton, Terry Jones, Phillippa Poole, Toby J Lasserson, Robert Adams, Brian Smith, Julia Muhammed Editorial Group: Cochrane Airways Group. Published Online: 8 OCT 2008	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Drug 8**:** What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists compared to short-acting muscarinic antagonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Karner C, Chong J, Poole P. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD009285. doi: 10.1002/14651858.CD009285.pub2. Review.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 15;10:CD010177	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Chong J, Karner C, Poole P. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD009157. doi:	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)

10.1002/14651858.CD009157.pub2. Review.		
Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD007033. doi: 10.1002/14651858.CD007033.pub3. Review.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD006829. doi: 10.1002/14651858.CD006829.pub2. Review.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease.Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD007891. doi: 10.1002/14651858.CD007891.pub2. Review.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
DRUG 4a) LAMA + ICS vs. LABA alone What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists plus inhaled corticosteroids compared to long acting beta2 agonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
DRUG 4b) LAMA + ICS vs. LAMA alone What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists plus inhaled corticosteroids compared to long-acting muscarinic antagonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Karner C, Cates CJ. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD008989. doi: 10.1002/14651858.CD008989.pub2. Review	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
DRUG 5 c) LAMA + LABA vs. LABA +ICS What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists plus long-acting beta2 agonists compared to long-acting beta2 agonists plus inhaled corticosteroids in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Karner C, Cates CJ. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD008532. doi: 10.1002/14651858.CD008532.pub2. Review.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
DRUG 6c) LAMA + LABA + ICS vs. LABA + LAMA What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists plus long-acting beta2 agonists plus inhaled corticosteroids compared to long-acting beta2 agonists plus long-acting muscarinic antagonists in the management of people with stable COPD ?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Ram F.S.F., Jones P., Jardim J., Castro A.A., Atallah Á.N., Lacasse Y., Goldstein R., Cendon S., Lasserson T.J. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta- analysis Yan J.-H., Gu W.-J., Pan L. [Article in Press] Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2013	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)

Jimmy Chong, Phillippa Poole, Bonnie Leung, Peter N Black. Editorial Group: Cochrane Airways Group . Published Online: 11 MAY 2011. Assessed as up-to-date: 29 SEP 2010		
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 Sep;107(9):1385-92	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Revisiones excluidas		
Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Airways Group. Published Online: 8 OCT 2008	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Airways Group	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Airways Group .Published Online: 7 OCT 2009	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Oxygen may reduce dyspnoea in people with COPD who have mild or no hypoxaemia Evidence-Based Medicine 2012 17:2 (40-41)	Es un comentario sobre la revisión de Uronis et al.	Es un comentario sobre la revisión de Uronis et al.
Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Phillippa Poole, Emme E Chacko, Richard Wood-Baker, Christopher J Cates 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Julia AE Walters1,*, Sabin Smith2, Phillippa Poole3 Robert H Granger4, Richard Wood-Baker. Wood-Baker. Editorial Group: Cochrane Airways Group .Published Online: 10 NOV 2010	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Should patients with chronic obstructive pulmonary disease be vaccinated against pneumococcal diseases? Gaillat J. Expert Review of Respiratory Medicine 2009 3:6 (585-596)	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Effects of inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease Thomas Glaab, Christian Taube. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 24 (2011) 15e22	No es una revisión sistemática	No es una revisión sistemática
Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Clin Ther. 2008 Aug;30(8):1416-25. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.08.004.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. JAMA. 2008; 300:2407-16. [PMID:19033591]	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Tiotropium reduces risk of exacerbations irrespective of previous use of inhaled anticholinergics in placebo-controlled clinical trials. Cooper CB, Anzueto A, Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Leimer I, Kesten S. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:269-75. doi: 10.2147/COPD.S17864. Epub 2011 May 9.	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés
Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. J Clin Pharm Ther. 2012 Apr;37(2):204-11. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01285.x. Epub 2011 Jul 11. Review.	Aceptable (+)	Aceptable (+)

DRUG 3a) LABA + ICS vs. LABA alone What is the clinical and cost effectiveness of long-acting beta2 agonists plus inhaled corticosteroids compared to long-acting beta2 agonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. Chest. 2009 Oct;136(4):1029-38. doi: 10.1378/chest.09-0821. Epub 2009 Jul 24. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
DRUG 3b)LABA + ICS vs. LAMA alone What is the clinical and cost effectiveness of long-acting beta2 agonists plus inhaled corticosteroids compared to long-acting muscarinic antagonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Respirology. 2011 Feb;16(2):350-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01912.x.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
DRUG 5a) LAMA + LABA vs. LABA alone What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists plus long-acting beta2 agonists compared to long-acting beta2 agonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
DRUG 5b) LAMA + LABA vs. LAMA alone What is the clinical and cost effectiveness of long-acting muscarinic antagonists plus long-acting beta2 agonists compared to long-acting muscarinic antagonists in the management of people with stable COPD?	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Roflumilast: A Phosphodiesterase-4 Inhibitor for the Treatment of Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pinner N.A., Hamilton L.A. and Hughes A. Clinical Therapeutics 2012 34:1 (56-66)	Aceptable (+)	No responde la pregunta de interés

Revisión sistemática de Novo sobre glicopirronio

Estudios incluidos	**Evaluador 1**	**Evaluador 2**
Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. D'Urzo A , Ferguson GT , vanNoord JA , Hirata K , Martin C , Horton R , Lu Y , Banerji D and Overend T Respiratory research, 2011, 12, 156	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Kerwin E , Hébert J , Gallagher N , Martin C , Overend T , Alagappan VK , Lu Y and Banerji D The European respiratory journal, 2012, 40(5), 1106	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. Beeh KM , Singh D , DiScala L and Drollmann A International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2012, 7, 503	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Estudios excluidos		
Sustained 24-h efficacy of NVA237 , a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. Verkindre C , Fukuchi Y , Flémale A , Takeda A , Overend T , Prasad N and Dolker M Respiratory medicine, 2010, 104(10), 1482	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés
Bronchodilatory effects of NVA237 , a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. Fogarty C , Hattersley H , DiScala L and Drollmann A Respiratory medicine, 2011, 105(3), 337	No responde la	No responde la pregunta

	pregunta de interés	de interés
Safety and tolerability of NVA237 , a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. Vogelmeier C , Verkindre C, Cheung D, Galdiz JB, Güçlü SZ, Spangenthal S, Overend T, Henley M, Mizutani G and Zeldin RK Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2010, 23(5), 438	No responde la pregunta de interés	No responde la pregunta de interés

Pregunta 8

Artículos incluidos	Evaluador 1	Evaluador 2
Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013 Apr;10(2):81-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201208-043OC	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D; Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. Eur Respir J. 2008 Oct;32(4):953-61. doi: 10.1183/09031936.00129507	Aceptable (+)	Aceptable (+)

Pregunta 9

Revisiones incluidas	Evaluador 1	Evaluador 2
Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst. Rev. 2012	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. McCrory DC, Brown CD. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003900.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Siempos II. J Antimicrob Chemother. 2008 Sep;62(3):442-50. doi: 10.1093/jac/dkn201. Epub 2008 May 8.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review. Puhan MA, Vollenweider D, Steurer J, Bossuyt PM, Ter Riet G. BMC Med. 2008 Oct 10;6:28. doi: 10.1186/1741-7015-6-28.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Thorax. 2008 May;63(5):415-22. doi: 10.1136/thx.2007.090613. Epub 2008 Jan 30.	Aceptable (+)	Alta calidad (++)
Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub3.	Alta calidad (++)	Alta calidad (++)
Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic	Alta calidad	Alta calidad (++)

obstructive pulmonary disease. Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub2.	(++)	
Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002168.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Revisiones excluidas		
Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Chest. 2008 Mar;133(3):756-66. doi: 10.1378/chest.07-1207.	Aceptable (+)	Aceptable (+)
Discriminate use of antibiotics for exacerbation of COPD. Stolz D, Tamm M. Curr Opin Pulm Med. 2009 Mar;15(2):126-32. doi: 10.1097/MCP.0b013e328324e6d7.	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Comparative effectiveness of macrolides and quinolones for patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)	No responde a la pregunta de interés	No responde a la pregunta de interés
Assessing treatment effects of inhaled corticosteroids on medical expenses and exacerbations among COPD patients: longitudinal analysis of managed care claims. Akazawa M, Stearns SC, Biddle AK. Health Serv Res. 2008 Dec;43(6):2164-82. doi: 10.1111/j.1475-6773.2008.00879.x. Epub 2008 Jul 29.	Inaceptable	Inaceptable
Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Schweiger TA, Zdanowicz M. Am J Health Syst Pharm. 2010 Jul 1;67(13):1061-9. doi: 10.2146/ajhp090293	Inaceptable	Inaceptable

Anexo 7

Pregunta 1

Question: Los sujetos expuestos tabaquismo vs los no expuestos están en riesgo de desarrollar la EPOC?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. Bmc Pulm Med. 2011;11:36.

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fumador en cualquier momento	No fumador	Relative (95% CI)	Absolute	
98	observational studies	serious[1]	serious[2]	serious[3]	serious[4]	dose response gradient[5]	-	-	RR 2.89 (2.63 to 3.17)	-	⊕OOO VERY LOW
78	observational studies	serious[6]	serious[7]	no serious indirectness	serious[8]	dose response gradient[9]	-	-	RR 2.69 (2.5 to 2.9)	-	⊕OOO VERY LOW
22	observational studies	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	dose response gradient[9]	-	-	RR 4.51 (3.38 to 6.02)	-	⊕OOO VERY LOW

[1] Estudios observacionales

[2] Se presenta predominio de los resultados a considerarse un factor de riesgo, pero algunos no en la misma dirección

[3] Estudios de diferente tipo, como cohorte, casos y controles, cohorte transversal

[4] Intervalos de confianza muy amplio en los estudios, pero al consolidarlos no es tanta la separación respecto al punto promedio

[5] Se realizo una revisión de dosis rspuesta y fue clara la presencia

[6] Son estudios observacionales

[7] Hay direcciones diferentes de los resultados de los estudios en favor y en contra

[8] Los estudios individuales tiene IC amplio, al unirlos todos hay mejoria de la evidencia

[9] La dosis respuesta esta claramnte establecida

Question: Los sujetos expuestos a tabaquismo de segunda mano vs no expuestos están en riesgo de desarrollar la EPOC?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5):693-718

Evaluación de Calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Control	Relative (95% CI)	Absolute	
12	Observational studies	No serious risk of bias	No serious inconsistency	serious[1]	no serious imprecision	none	-	-	OR 1.56 IC 95% (1.40-1.74)	-	⊕OOO VERY LOW
								-		-	

[1] Combinación de estudios que evaluaron EPOC por espirometría con aquellos mediante diagnóstico clínico

Question: Los sujetos expuestos a biomasa vs no expuestos están en riesgo de desarrollar la EPOC?

Settings: Paciente ambulatorio

Bibliography: COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG. Thorax. 2010 Mar;65(3):221-8.

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Expuestos a humo de biomasa	Relative (95% CI)	Absolute	
15	observational studies	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 2.96 (2.01 - 4.37)	-	⊕OOO VERY LOW
								0%		-	
4	observational studies	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	RR 2.29 (0.7 - 7.52)	-	⊕OOO VERY LOW
								0%		-	
19	observational	no serious risk	serious[3]	serious[4]	no serious	none	-	-	RR 2.80 (1.85 -	-	⊕OOO

	studies	of bias			imprecision			0%	4.23)	-	VERY LOW

[1] alta heterogeneidad I2 97%, p 0,001

[2] alta hetergeneidad I2 96,9% p menor de 0,001

[3] alta heterogeneidad I2 97,3% p menor de 0,001

[4] se combina EPOC diagnosticado por el médico con EPOC diagnosticado con función pulmonar

Question: Los sujetos expuestos a polvos, gases y humos vs No expuestos están en riesgo de desarrollar la EPOC?

Settings: USA, España,New Zealand, Norte de Italia, Norway, China.

Bibliography: Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5):693-718

Evaluación de calidad							No de pacinetes		Efecto		Calidad
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Exposicion a polvos, gases y humos	No exposicion	Relative (95% CI)	Absolute	
10	observational studies[1]	serious[2]	serious[2,3]	serious[2]	very serious[4]	none	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW
2	observational studies	serious[3]	serious[3]	serious[3]	very serious[5]	none	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW
								-		-	
3	observational studies[6,7]	serious[3]	serious[8]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1590 cases 658 controls and 0/0 exposed 0/0 unexposed		OR 2.62 (2.02 to 3.41)[9]	-	⊕OOO VERY LOW

[1] Serie de casos

[2] LImitaciones en la evaluación de la relación VEF1/CVF

[3] Clasificacion de la exposicion

[4] Diferencias muy importantes entre los diferentes estudios del RR

[5] No hay uniformidad de datos

[6] Mezcla de estudios de casos y controles y otros diseños

[7] Uno de cohortes y dos de casos y controles

[8] Solo en hombres

[9] Esto es datos de un solo estudio de cohorte

Question: Los sujetos con antecedente de tuberculosis vs sin antecedente están en riesgo de desarrollar la EPOC?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A Systematic Review of the Association between Pulmonary Tuberculosis and the Development of Chronic Airflow Obstruction in Adults. Respiration. 2013;86(1):76-85

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Control	Relative (95% CI)	Absolute		
EPOC (assessed with: Función pulmonar y diagnóstico médico)												
19	observational studies	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 1.37 (1.07 - 1.67)[3]	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] estudios retrospectivos, series de casos, sin control de factores

[2] no fue posible combinar estudios por alta heterogeneidad clínica

[3] estudio de cohorte con 8066 pacientes

Pregunta 2

Referencia	Müllerová H, Wedzicha J, Soriano JB, Vestbo J. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys. Respir Med. enero de 2004;98(1):78-83.
Paciente o Población	Personas Adultas
Escenario	

Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas

Desenlace	Número de Estudios	Diseño de los estudios	Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año		Calidad Final
								Probabilidad pre-test de 8.9%	Probabilidad pre-test de 22%	
			Riesgo de sesgos	Evidencia Indirecta	Hiperresonancia a la percusión	Imprecisión	Sesgo de publicación			
Verdaderos Positivos	1 estudio. 104 Sujetos	Estudio de Corte transversal	No Serio[1]	No seria	Seria	No seria	No detectado	82	202	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos negativos								7	18	
Verdaderos Negativos								723	619	
Falsos Positivos								188	161	

Notas al pie

[1] Ver QUADAS Anexo 6

[2] El tamaño de la muestra es pequeño.

[3] Se utilizó como patrón de oro el diagnóstico previo de EPOC asumiendo sensibilidad y especificidad del 100%

Referencia	Frith P, Crockett A, Beilby J, Marshall D, Attewell R, Ratnanesan A, Gavagna G. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. Prim Care Respir J. 2011 Jun;20(2):190-8, 2 p following 198. doi: 10.4104/pcrj.2011.00040. PubMed PMID: 21597667.
Pregunta	Debería ser utilizado el Piko6® como ayuda al diagnóstico de la EPOC en las personas con factores de riesgo para EPOC?
Paciente o Población	Personas Adultas
Escenario	

Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas

Desenlace	Número de Estudios	Diseño de los estudios	Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año		Calidad Final
								Probabilidad pre-test de 8.9%	Probabilidad pre-test de 22%	
			Riesgo de sesgos	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación			
Verdaderos Positivos	1 estudio. 204 Sujetos	Estudio de Corte transversal	No Serio[1]	No seria	No Seria	No seria	No detectado	72	178	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos negativos								17	42	
Verdaderos Negativos								647	554	
Falsos Positivos								264	226	

Notas al pie

[1] Ver QUADAS Anexo 6

[2] Se utilizó como patrón de oro de espirometría asumiendo sensibilidad y especificidad del 100%

Pregunta 3

Referencia	Oshaug K, Halvorsen PA, Melbye H. Should chest examination be reinstated in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:369–77.
Pregunta	Deberían ser utilizadas la hiperresonancia a la percusión, la disminución de ruidos respiratorios o las sibilancias como métodos para el diagnóstico de la EPOC?
Paciente o Población	Personas Adultas
Escenario	

Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas

Desenlace	Número de Estudios	Diseño de los estudios	Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año Probabilidad pre-test de 8.9%			Calidad Final
			Riesgo de sesgos	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Hiperresonancia a la percusión	Disminución de Ruidos Respiratorios	Sibilancias	
Verdaderos Positivos	1 estudio. 375 Sujetos	Estudio de Corte transversal	No Serio[1]	No seria	No seria	No seria	No detectado	19	30	23	⊕⊕⊕O MODERADA
Falsos negativos								70	59	66	
Verdaderos Negativos								893	847	811	
Falsos Positivos								18	64	100	

Notas al pie

[1] Ver QUADAS Anexo 6

Referencia	Kato B, Gulsvik A, Vollmer W, Janson C, Studnika M, Buist S, et al. Can spirometric norms be set using pre- or post- bronchodilator test results in older people? Respir Res. 2012;13:102.
Pregunta	Debería ser utilizada la espirometría prebroncodilatador o la postbroncodilatador como método para el diagnóstico de la EPOC?
Paciente o Población	Personas Adultas
Escenario	

Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas

Desenlace	Número de Estudios	Diseño de los estudios	Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año Probabilidad pre-test de 8.9%		Calidad Final
			Riesgo de sesgos	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Espirometría PreBroncodilatador	Espirometría Postbroncodilatador[2]	
Verdaderos Positivos	1 estudio. 5246 Sujetos	Estudio de Corte transversal	No Serio[1]	No seria	No seria	No seria	No detectado	70	89	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos negativos								19	0	
Verdaderos Negativos								911	911	
Falsos Positivos								0	0	

Notas al pie

[1] Ver QUADAS Anexo 6

[2] Se utilizó como patrón de oro asumiendo sensibilidad y especificidad del 100%

Referencia	Mohamed Hoesein FAA, Zanen P, Sachs APE, Verheij TJM, Lammers J-WJ, Broekhuizen BDL. Spirometric thresholds for diagnosing COPD: 0.70 or LLN, pre- or post-dilator values? COPD. agosto de 2012;9(4):338-43.
Pregunta	Debería ser utilizada la espirometría postbroncodilatador medida por la relación fija VEF1/CVF <0.70 o como el límite inferior de lo normal como método para el diagnóstico de la EPOC?
Paciente o Población	Personas Adultas
Escenario	

Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas

Desenlace	Número de Estudios	Diseño de los estudios	Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año Probabilidad pre-test de 8.9%		Calidad Final
			Riesgo de sesgos	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Espirometría PostBroncodilatador VEF1/CVF < 0.70[2]	Espirometría Postbroncodilatador LIN[2]	
Verdaderos Positivos	1 estudio. 400 Sujetos	Estudio de Corte transversal	No Serio[1]	No seria	No seria	No seria	No detectado	65	42	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos negativos								24	47	
Verdaderos Negativos								865	902	
Falsos Positivos								46	9	

Notas al pie

[1] Ver QUADAS Anexo 6

[2]Comparados con un patrón de oro: Historia clínica, examen físico, pruebas de función pulmonar y panel de expertos

Referencia	Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R, Jindal SK. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. Respir Care. noviembre de 2011;56(11):1778-84.
Pregunta	Debería ser utilizada la espirometría postbroncodilatador medida por la relación fija VEF1/CVF <0.70 o como el límite inferior de lo normal como método para el diagnóstico de la EPOC?
Paciente o Población	Personas Adultas
Escenario	

Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas

Desenlace	Número de Estudios	Diseño de los estudios	Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año Probabilidad pre-test de 8.9%		Calidad Final
			Riesgo de sesgos	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Espirometría PostBroncodilatador LIN	Espirometría Postbroncodilatador VEF1/CVF < 0.70[2]	
Verdaderos Positivos	1 estudio. 27307 Sujetos	Estudio de Corte transversal	No Serio[1]	No seria	No seria	No seria	No detectado	86	89	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos negativos								3	0	
Verdaderos Negativos								846	911	
Falsos Positivos								65	0	

Notas al pie

[1] Ver QUADAS Anexo 6

[2] Se utilizó como patrón de oro asumiendo sensibilidad y especificidad del 100%

Pregunta 4

Question: En pacientes con EPOC estable el uso de índices multidimensionales (BODE) es superior o comparable a VEF1 para los desenlaces exacerbaciones y mortalidad?

Settings: Pacientes ambulatorios

Bibliography: National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 [cited 2013 May 30]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039/

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BODE	VEF1	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 5.1 years; assessed with: Número de Exacerbaciones)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 2.56 (1.77 - 3.7)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Mortalidad[1] (follow-up 16.2 - 36 months; assessed with: Riesgo de Muerte)												
3	observational studies	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HZ 1.34 (95% IC, 1.26 a 1.42)[1]		⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] No se estimó una medida conjunta en la revisión sistemática. Se presentan los datos del estudio de Celli (N Engl J Med 2004;350:1005-12) dado que son los que aportan la información principal a este desenlace.

[2] Existe una amplia diferencia entre los tiempos de seguimiento de los tres estudios

Question: El pacientes con EPOC la historia de exacerbaciones (mayor o igual a 3) tiene impacto mortalidad, obstrucción bronquial y/o calidad de vida?

Settings: Pacientes Ambulatorios

Bibliography: Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60(11):925–31. 2. Soler-Cataluna J, Martinez-Garcia M, Sanchez L, Tordera M, Sanchez P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respiratory Medicine. 2009 May;103(5):692–9.

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Número de Exacerbaciones	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up 4.5 - 5 years; assessed with: Muerte a 5 años)												
2	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[1]	none	-	-	HR 3.16 IC 95% 1.88 a 5.30	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Obstrucción Bronquial (follow-up 3 years; assessed with: Cambio en VEF1)												
1	observational studies	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	Disminución VEF MD 8 ml/año IC 95% 2.6 a 13.5[4]	- -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up 2 years; measured with: Cambio en SGRQ; Better indicated by higher values)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	158	178[5]	-	Grave MD 2.96 IC 95% -1.14 a 6.52 Moderado MD 5.45 IC 95% 1.15 a 9.76	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] A pesar de no encontrar una razón clara para consideración imprecisión en los datos, es importante resaltar que los intervalos de confianza son muy amplios.

[2] Comparando pacientes con menos de 3 exacerbaciones severas al año vs Pacientes con 3 o más exacerbaciones severas al año

[3] No se realizó un control adecuado de los factores de confusión

[4] Comparando Pacientes con menos de 2.92 exacerbaciones por año vs pacientes con más de 2.92 exacerbaciones por año

[5] Intervención: Pacientes con 3 o más exacerbaciones. Control: Pacientes con menos de 3 exacerbaciones

Pregunta 6

Question: Should programas de educación vs cuidado usual be used for enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Effing T, Monninkhof EM, van der Valk PDLPM, van der Palen J, van Herwaarden CLA, Partidge MR, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2007;(4):CD002990.

Evaluación de Calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Programas de educación	Cuidado usual	Relative (95% CI)	Absolute		
Quality of life (follow-up 3-12 months; measured with: St. George's Respiratory Questionnaire. Escala de 0 a 100.; Better indicated by lower values)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	no serious imprecision	none	381	317	-	MD -2.58 (-5.14, -0,02)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Disnea (follow-up 3-6 months; measured with: Escala de Borg. Escala de 0 1 10; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	serious[3]	no serious imprecision	none	70	74	-	MD -0.53 (-0.96, -0.10)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Numero y gravedad de las exacerbaciones[4] (Better indicated by lower values)												
3	randomised trials					none	591	-	-[4]	not pooled[4]		CRITICAL
Admisiones hospitalarias (follow-up 3-12 months; Better indicated by lower values)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	no serious imprecision	none	528	438	-	OR 0,64 (0.47, 0.89)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Obstrucción Bronquial (measured with: Cambio en VEF1 ; Better indicated by lower values)												
6	randomised trials					none	296	256	-	MD 0.04 (-0.12, 0.21) higher)		

[1] Se evalúa evidencia indirecta para la intervención, considerando que la educación tiene impacto sobre la calidad de vida

[2] Presencia de heterogeneidad entre los estudios, diferentes escalas de medición

[3] Se evalúa la disnea y de forma indirecta la calidad de vida

[4] Se evaluó en tres estudios pero diferentes definiciones de exacerbaciones fueron usadas.

[5] Se evalúa las admisiones hospitalarias y de forma indirecta la calidad de vida

Question: : Los pacinetes con diagnostico de EPOC estable que reciben rehabilitación pulmonar vs los que no reciben rehabilitación tienen mejoría en la caldad de vida y/o capacidad de ejercicio?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson T, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev 2009 [Internet]. 2009 [citado 21 de mayo de 2013];

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Rehabilitacion**	**Tratamiento usual**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Calidad de vida - SGRQ (follow-up mean 1 years; measured with: St. Georges Respiratory; Better indicated by higher values)												
11	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	serious[2]	no serious imprecision	none	196	188	-	MD -6,11 (-8.98, -3,24	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Capacidad de ejercicio funcional (follow-up 12-365 days; Better indicated by higher values)												
16	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	346	323	-	WMD 48,46 (31.64, 65.28)[3]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Diferentes cuestionarios de medición de calidad de vida

[2] No explanation was provided

[3] Mas de 30 se considera clinicamente significativo

Question: Los pacientes con diagnostico de EPOC estable que reciben suplementación nutricional vs no suplementación nutricional tienen mejoría en la calidad de vida, capacidad de ejercicio y/o obstrucción bronquial.

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Ferreira I, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev 2012 [Internet]. 2012 [citado 21 de mayo de 2013]

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervención nutricional	Cuidado usual	Relative (95% CI)	Absolute		
Calidad de vida-SGRQ (follow-up 4-6 months; measured with: SGRQ; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	36	31	-	MD -6.55 (-11.70, -1.41)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Capacidad de ejercicio (follow-up 9-16 weeks; measured with: 6MWT; Better indicated by higher values)												
5	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	75	65	-	MD 39,96 (22,66, 57,26)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Función pulmonar (measured with: VEF1; Better indicated by higher values)												
5	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	118	110	-	MD -0.03 (-0.23, 0.16)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] no cegamiento en estudios

[3] no cegamiento en estudios

[4] no cegamiento

[5] el intervalo no descarta asuencia de efecto

Question: En pacientes con EPOC estable realizar apoyo psicológico vs no apoyo psicológico mejora la calidad de vida?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Baraniak A, Sheffield D. The efficacy of psychologically based interventions to improve anxiety, depression and quality of life in COPD: a systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns. abril de 2011;83(1):29-36.

Calidad de la evidencia							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Apoyo psicologico	No apoyo psicologico	Relative (95% CI)	Absolute		
Calidad de vida[1] (follow-up 1-8 weeks; measured with: SF-36-CRQ-SGRQ,MRCQ,SIP[2]; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	very serious[3]	very serious	serious[4]	serious[5]	none	330	491	-[1]	not pooled[1]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] No se reporta el efecto en la mayoria de los estudios. Solo en dos estudios se muestra un cambio significativo en la sub escala de salud mental como medida genérica de calidad de vida

[2] Los 5 estudios emplearon escalas de medición de calidad de vida diferentes, 3 genéricas, 1 enfermedad especifica y 1 mixta.

[3] En ninguno de los 5 estudios se reporto o se realizo análisis por intensión a tratar

[4] En uno de los estudios se evaluó depresión y ansiedad y la medida de calidad de vida fue indirecta

[5] Los intervalos de confianza de los 5 estudios son muy amplios

Question: En pacientes con diagnostico de EPOC estable las técnicas de limpieza de la vía aérea vs No tratamiento han mostrado impacto en exacerbaciones, obstrucción bronquial, síntomas, hospitalizaciones, calidad de vida y/o capacidad de ejercicio?

Settings: Exacerbación

Bibliography: Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;3:CD008328.

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tecnicas de depuración de la via aerea	No tratamiento, tos o intervención simulada	Relative (95% CI)	Absolute		
Obstruccion Bronquial (measured with: VEF1 (L) a Corto plazo; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[2]	74	44	-	MD -0.04 (-0.35, 0.28)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Exacerbaciones (follow-up 4 weeks; assessed with: Numero de exacerbaciones)												
1	randomised trials	very serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	1/15 (6.7%)	0/15 (0%)	OR 3.21 (0.12, 85.20)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Disnea (measured with: Escala de BORG; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials[5]	very serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23	-	-	MD -0.30 (-0.53, -0.07)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Hospitalizaciones (follow-up 2 years; assessed with: Admisiones hospitalarias)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[7]	5/25 (20%)	12/25 (48%)	OR 0.27 (0.08, 0.95)	28 fewer per 100 (from 1 fewer to 41 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Capacidad de ejercicio (measured with: Caminata de 6 minutos)												
2	randomised trials	serious[6]	serious[8]	no serious indirectness	serious[4]	none	38	-	-	MD 12.93 (5.98, 19.89)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 22 days; measured with: SGRQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials[5]	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none	7	8	-	MD -6,10 (-8,93, -3,27)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Riesgo no claro de sesgo para la aleatorizacion y la asignación de los paciente, dado que no se da suficiente información. Adicionalmente los participantes no fueron adecuadamente cegados.

[2] En uno de los estudios algunos de los datos disponibles para los meses del 1-5 son reportados de forma inadecuada

[3] No es claro la presencia de sesgo de selección, así mismo la forma en que se realizo la asignación no es clara, no se realizo cegamiento información insuficiente.

[4] El intervalo de confianza es muy amplio

[5] Cross-over trial (estudio de 2 brazos)

[6] Riesgo no claro de sesgo para la aleatorizacion y la asignación de los paciente, dado que no se da suficiente información. Adicionalmente los participantes no fueron adecuadamente cegados.

[7] Los datos reportados solo fueron de 50/81 participantes.

[8] Heterogeneidad p: 0.12 I2: 59%

[9] Riesgo no claro de sesgo de aleatorizacion dado que no se da información, alta probabilidad del que los participantes no hayan sido cegados para la intervención

[10] Intervalo de confianza amplio

Pregunta 7

Question: Should Vacuna de influenza vs No vacuna be used in EPOC?

Settings: Estable

Bibliography: 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(3):1-64.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vacuna de influenza	No vacuna	Relative (95% CI)	Absolute		
IRA relacionada con influenza (follow-up mean 3 months; assessed with: Tasa de IRA)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/62 (6.5%)	17/63 (27%)	RR 0.24 (0.09 to 0.67)	205 fewer per 1000 (from 89 fewer to 246 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hospitalización (follow-up mean 3 months; assessed with: Tasas de hospitalización)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	2/62 (3.2%)	5/63 (7.9%)	RR 0.41 (0.08 to 2.02)	47 fewer per 1000 (from 73 fewer to 81 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

Question: Should Vacuna de Pneumococo vs No vacuna be used in EPOC?

Settings: Estable

Bibliography: 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(3):1-64.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vacuna de Pneumococo	No vacuna	Relative (95% CI)	Absolute		
Neumonía (follow-up mean 3 years; assessed with: Episodios de pneumonía (tasa))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	25/298 (8.4%)	33/298 (11.1%)	RR 0.76 (0.46 to 1.24)[2]	27 fewer per 1000 (from 60 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Hospitalizacion por neumonía (follow-up mean 3 years; assessed with: Tasas de hospitalización)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	33/298 (11.1%)	34/298 (11.4%)	RR 0.97 (0.62 to 1.52)	3 fewer per 1000 (from 43 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Complicaciones (follow-up mean 3 years; assessed with: Tasa de complicaciones)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	-	-	-[4]	-	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] Intervalo de confianza incluye la medida de no efecto.

[2] Protección significativa clinica y estadísticamente en los suggrupos de menores de 65 años y VEF1 <40%.

[3] No hubo eventos detectados - bajo poder estadistico con el tamaño de muestra.

[4] No calculable por no eventos significativos.

Question: Should Indacaterol 150 mcg vs Placebo be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(8):e70784. doi:10.1371/journal.pone.0070784. PubMed PMID: 23967106; PubMed Central PMCID: PMC3743831.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Indacaterol 150 mcg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 1 years; assessed with: Aparición o empeoramiento de sintomas respiratorios más aumento del tratamiento y/o consulta a urgencias o hospitalización)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[1]	none	133/437 (30.4%)[1]	145/432 (33.6%)	OR 0.87 (0.65 to 1.15)	30 fewer per 1000 (from 88 fewer to 32 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Síntomas (follow-up mean 26 weeks; measured with: Disnea medida por escala TDI; range of scores: -9-9; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	640	581	-	MD 1.00 higher (0.5 to 1.51 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up mean 26 weeks; measured with: Escala SGRQ; range of scores: 1-100; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	645	593	-	MD 3.91 lower (5.65 to 2.16 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Complicaciones (follow-up 12 - 56 weeks; assessed with: Presencia de cualquier evento adverso)												
4	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	606/1071 (56.6%)	587/1075 (54.6%)	OR 1.09 (0.91 to 1.29)	21 more per 1000 (from 23 fewer to 62 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Mortalidad - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up 12 - 56 weeks; measured with: Cambio en el VEF1; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1019	985	-	MD 0.16 higher (0.14 to 0.19 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] La dosis de Indacaterol utilizada en este estudio es de 300mcg

[2] El estudio de Donohue 2010 presentó una alta tasa de pérdida de participantes, con una diferencia >10% entre los grupos de Indacaterol y Placebo. En el estudio de Kornmann 2010 no se aclara si existió cegamiento de los pacientes ni de los investigadores

[3] El estudio de Donohue 2010 presentó una alta tasa de pérdida de participantes, con una diferencia >10% entre los grupos de Indacaterol y Placebo

Question: Should EI vs Placebo be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991.pub3. Review.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	EI	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 6 - 36 months; assessed with: Pacientes con por lo menos 1 exacerbacion)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	484/1192 (40.6%)	522/1155 (45.2%)	OR 0.83 (0.7 to 0.98)	46 fewer per 1000 (from 5 fewer to 86 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Síntomas (follow-up 6 - 36 months; measured with: Escala de falta de aire; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	376	363	-	MD 0.08 lower (0.16 lower to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Calidad de Vida (follow-up 6 - 36 months; measured with: Cambio en el puntaje del SGRQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1269	1238	-	MD 1.22 lower (1.83 to 0.6 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Complicaciones (follow-up 6 - 36 months; assessed with: Candidiasis orofaríngea, fracturas vertebrales, cualquier tipo de fractura, cataratas)												
12	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	-	-	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Mortalidad (follow-up 6 - 36 months)												
9	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	320/4204 (7.6%)	323/4186 (7.7%)	OR 0.98 (0.83 to 1.16)	1 fewer per 1000 (from 12 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up 6 - 36 months; measured with: Cambio en VEF1 ml/año; Better indicated by higher values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	2469	2354	-	MD 6.88 higher (1.8 to 11.96 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] La heterogeneidad se puede explicar por los diferentes eventos adversos evaluados

[2] El intervalo de confianza para el riesgo de fracturas vertebrales es amplio y poco preciso

[3] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

Question: Should Teofilina vs Placebo be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Ram F.S.F., Jones P., Jardim J., Castro A.A., Atallah Á.N., Lacasse Y., Goldstein R., Cendon S., Lasserson T.J. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teofilina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 3 - 12 weeks; assessed with: Numero de exacerbaciones agudas)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	3/45 (6.7%)	9/45 (20%)	OR 0.33 (0.1 to 1.14)	124 fewer per 1000 (from 176 fewer to 22 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Síntomas (follow-up 3 - 12 weeks; measured with: Escala visual analoga de Falta de Aire; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	22	32	-	MD 3.61 higher (4.62 lower to 11.84 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Calidad de Vida - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Capacidad de Ejercicio (follow-up 3 - 12 weeks; measured with: Cambio en metros en la caminata de 6 minutos; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	57	58	-	SMD 0.25 higher (0.11 lower to 0.62 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Complicaciones[3] (follow-up 3-12 weeks; assessed with: Presencia de eventos adversos no fatales)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	-	-	not pooled[3]	not pooled[3]	⊕⊕⊕O MODERATE	
Mortalidad - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Obstrucción Bronquial (follow-up 3 - 12 months; measured with: Cambio en VEF1 en Litros; Better indicated by lower values)												
13	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	244	244	-	MD 0.10 higher (0.04 to 0.16 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

[1] Hay heterogeneidad no explicada

[2] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

[3] Se evaluó la diferencia en la presentación de nausea, insomnio, dispepsia y cefalea de forma separada.

Question: Should BACA vs Placebo be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. En: The Cochrane Collaboration, Sestini P, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BACA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Síntomas (follow-up 2-8 weeks; measured with: Escala de Síntomas (Disnea en la mañana, en la tarde o en el transcurso del día); Better indicated by lower values)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	94	94	-	SMD 1.33 lower (1.65 to 1.01 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Calidad de Vida - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Capacidad de Ejercicio (follow-up 2-8 weeks; measured with: Cambio en la distancia caminada en metros en el Test de Caminata de 6 minutos; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	84	84	-	MD 0.16 higher (0.15 lower to 0.46 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Complicaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Mortalidad - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Obstrucción Bronquial (follow-up 2-8 weeks; measured with: Cambio en VEF1 Postbroncodilatador en Litros; Better indicated by higher values)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	98	98	-	MD 0.14 higher (0.04 to 0.25 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Question: Should BALA vs Placebo be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings: EPOC Estable

Bibliography: Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 15 de octubre de 2013;10:CD010177.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 8 months; assessed with: Aumento de la medicación, visita a urgencias o hospitalización)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	542/1971 (27.5%)	600/1997 (30%)	OR 0.88 (0.76 to 1.02)	26 fewer per 1000 (from 54 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hospitalizaciones debidas a exacerbaciones (follow-up mean 7 months)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	124/2099 (5.9%)	145/1705 (8.5%)	OR 0.73 (0.56 to 0.95)	22 fewer per 1000 (from 4 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Síntomas - not measured												
2	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Calidad de Vida (follow-up mean 16 months; measured with: Cambio en el puntaje total de la escala SGRQ; range of scores: 1-100; Better indicated by lower values)												
17	randomised trials	no serious risk of bias[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	2607	2576	-	MD 1.64 lower (2.78 to 0.5 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Complicaciones (follow-up mean 1.5 months; assessed with: Uno o más eventos adversos no fatales)												
20	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1131/6400 (17.7%)	1106/6046 (18.3%)	OR 0.97 (0.83 to 1.14)	5 fewer per 1000 (from 26 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Mortalidad (follow-up mean 14 months)												
23	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[5]	254/7214 (3.5%)	278/6865 (4%)	OR 0.90 (0.75 to 1.08)	4 fewer per 1000 (from 10 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 7 months; measured with: VEF 1 Pre dosis en ml; Better indicated by higher values)												
14	randomised trials	no serious risk of bias	serious[6]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3041	3084	-	MD 72.92 higher (48.02 to 97.82 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] A pesar que en el estudio Szafranski 2003 existía diferencia de 10% o más en la tasa de abandono de los grupos de intervención y placebo, el peso del estudio es muy poco en el metaanálisis

[2] Existe heterogeneidad no explicada en el grupo que recibió Formoterol 12mcg y Salmeterol 50mcg

[3] Los estudios Hanrahan 2008 y Nelson 2007 no reportaron este desenlace a pesar de estar previamente definidos en el protocolo, En el estudio de Kornmann 2011 el desenlace de calidad de

vida medido por el SGRQ fue reportado como un desenlace dicótomo.

[4] La heterogeneidad se puede explicar por el tipo de medicamento

[5] Mahler 1999, Mahler 2002, Nelson 2007, Szafranski 2003 existía diferencia de 10% o más en la tasa de abandono de los grupos de intervención y placebo.

[6] Existe heterogeneidad no explicada dentro del grupo que recibió Salmeterol

Question: Should ACLA vs Placebo be used for Pacientes con EPOC Estable?

Settings:

Bibliography: Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD009285. doi: 10.1002/14651858.CD009285.pub2. Review.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACLA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 3 - 48 months; assessed with: Presencia de 1 o más exacerbaciones)												
22	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision[3]	none	4791/12697 (37.7%)	4693/10612 (44.2%)	OR 0.78 (0.7 to 0.87)	60 fewer per 1000 (from 34 fewer to 85 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up 3-48 months; assessed with: Hospitalizaciones debidas a exacerbaciones)												
21	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision[5]	none	1295/12459 (10.4%)	1356/10393 (13%)	OR 0.85 (0.72 to 1)	17 fewer per 1000 (from 33 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Síntomas - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Calidad de Vida (follow-up 3 - 48 months; measured with: Puntaje en la escala SGRQ; range of scores: 1-100; Better indicated by lower values)												
9	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6564	5108	-	MD 2.89 lower (3.35 to 2.44 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Complicaciones (follow-up 3 - 48 months; assessed with: Presencia de 1 o más eventos adversos no fatales)												
22	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[5]	none	2827/12697 (22.3%)	2540/10612 (23.9%)	OR 1.03 (0.97 to 1.1)	5 more per 1000 (from 6 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Mortalidad (follow-up 3 - 48 months)												
22	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[5]	none	534/12697 (4.2%)	523/10612 (4.9%)	OR 0.98 (0.86 to 1.11)	1 fewer per 1000 (from 7 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up 3 -48 months; measured with: Diferencia en el VEF1 en ml; Better indicated by higher values)												
22	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12697	10612	-	MD 118.92 higher (113.07 to 124.77 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] Los estudios de Brusasco 2003, Casaburi 2002, Chan 2007, Bateman 2010b y Tashkin 2008 presentaron tasas de abandono altas y con una diferencia de 10% o más entre los grupos de Tiotropio y los de Placebo. Solamente Bateman 2010 y Tashkin 2008 incluyeron la información del estado de salud de los pacientes que abandonaron el estudio.

[2] Existe heterogeneidad importante entre los resultados que no está explicada y no se puede atribuir a las diferentes dosis de Tiotropio utilizadas en los estudios o a la gravedad de los

pacientes.

[3] A pesar de que los Estudios de Covelli 2005, Johansson 2008, Sun 2007 tienen intervalos de confianza amplios y poco precisos, su peso en el resultado final del metaanalisis es poco

[4] Existe heterogeneidad importante entre los resultados que no está explicada y se podría atribuir a la diferencia en la gravedad de los pacientes de los estudios

[5] A pesar del amplio y poco preciso intervalo de confianza de algunos estudios, estos representan un porcentaje pequeño de los resultados para el metaanálisis.

Question: Should EI vs BALA be used for COPD?

Settings: estable

Bibliography: Spencer S, Evans DJ, Karner C, Cates CJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD007033.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	EI	BALA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 54-158 weeks; assessed with: Necesidad de tratamiento con antibioticos y/o esteroides[1])												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[2]	none	4/2380 (0.17%)	0/2736 (0%)	RR 0.96 (0.89 to 1.02)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up mean 2.3 years; assessed with: Riesgo de hospitalizacion por exacerbación)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	no serious imprecision[2]	none	-	0%	RR 1.07 (0.91 to 1.26)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Síntomas / escala (follow-up 6-12 months; measured with: Puntaje diario de sintomas; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious[4]	no serious indirectness	serious[5]	none	730	740	-	MD 0.22 higher (0.03 lower to 0.47 higher)[6]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Síntomas (follow-up 6-12 weeks; measured with: TDI o escala de disnea validada de 0-4 puntos; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	1257	1218	-	MD 0.03 higher (0.02 lower to 0.08 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up 6-24 months; measured with: St George QOL questionnaire; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2200	2198	-	MD 0.74 lower (1.42 to 0.06 lower)[8]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad (follow-up 6-24 months; assessed with: proporcion de muertes por cualquier causa)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	serious[9]	no serious indirectness	serious[5]	none	306/3005 (10.2%)	226/2991 (7.6%)	OR 1.17 (0.97 to 1.42)[5]	12 more per 1000 (from 2 fewer to 28 more)	⊕⊕OO LOW	
Complicaciones (follow-up 52-156 weeks; assessed with: Numero de episodios de pneumonia)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	195/2083 (9.4%)	145/2081 (7%)	OR 1.38 (1.1 to 1.73)	24 more per 1000 (from 6 more to 45 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up 24-52 weeks; measured with: VEF1; Better indicated by higher values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1000	993	-	MD 18.99 lower (37.46 to 0.52 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

[1] Es probable que se incluyan exacerbaciones que requieren hospitalizacion.

[2] Intervalo es preciso alrededor de no diferencias en efecto de las dos intervenciones.

[3] Basado en un solo estudio

[4] Inconsistencia basada en I2 de 62%.

[5] Diferencia favorece a BALA pero limite inferior del IC cruza la linea de no evidencia de efecto diferencial.

[6] Diferencia clinica minima significativa se desconoce.

[7] No claro beneficio de ninguna de las intervenciones, pero imprecion en los estimativos de no efecto.

[8] Diferencia estadisticamente significativa, pero no clinicamente en relacion al umbral de impacto clínico del St. George (4 unidades).

[9] Heterogeneidad (I2: 73%) entre estudios con salmeterol vs fluticasona (mas muertes con fluticasona que con salmeterol) y estudios con formoterol vs budesonida (con tendencia a menos muertes con budesonida que con formoterol).

Question: Should ACCA (Bromuro de Ipratropio) vs BALA- Formoterol be used for EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, SmithB,Muhammed J. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Database of Systematic Reviews2006

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipratropium bromide	BALA-Formoterol	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones - not measured												
0	-	-	-[1]	-	-[2]	none	-	-	-	-		
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Síntomas (follow-up 8-12 weeks; measured with: Escala de síntomas de Falta de Aire; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	62	61	-	MD 0.08 lower (0.24 lower to 0.08 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Calidad de Vida (follow-up mean 12 weeks; measured with: Change from baseline in St. George Respiratory Questionnaire; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	62	61	-	MD 0.50 lower (3.61 lower to 2.61 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Capacidad de Ejercicio (follow-up mean 12 weeks; measured with: Change from baseline in Shuttle walk distance test; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	62	62	-	MD 1.68 lower (23.36 lower to 20 higher)	⊕⊕OO LOW	
Complicaciones - not measured												
0	-	-[2]	-	-	-	none	-	-	-	-		
Mortalidad - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 12; measured with: Cambio en el % de VEF1 de la línea de base; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	62	61	-	MD 2.18 lower (4.22 to 0.14 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

[1] IC95% amplio e impreciso

[2] Los estudios SMS 14 y SMS 15 no reportan metodos de aleatorización ni ocultamiento de la asignación, se consideran con reisgo de sesgo

Question: Should ACCA (Bromuro de Ipratropio) vs BALA /Salmeterol be used for stable COPD?

Settings:

Bibliography: Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, SmithB,Muhammed J. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Database of Systematic Reviews2006, Issue 3. Art. No.: CD006101. DOI: 10.1002/14651858.CD006101

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ipratropium bromide	BALA /Salmeterol	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 6-12 months)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	78/271 (28.8%)	66/267 (24.7%)	RR 1.23 (0.84 to 1.8)	57 more per 1000 (from 40 fewer to 198 more)	⊕⊕OO LOW	
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Síntomas (follow-up 8-12 weeks; measured with: Transitional Dysnea Index; range of scores: -9-+9; Better indicated by higher values)												
4	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	600	614	-	MD 0.01 higher (0.3 lower to 0.31 higher)	⊕⊕OO LOW	
Calidad de Vida (follow-up mean 12 weeks; measured with: Change from baseline in Chonic Respiratory Disease Questionnaire; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	231	236	-	MD 0.58 lower (0.35 lower to 2.35 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Capacidad de Ejercicio (follow-up mean 12 weeks; measured with: Change from baseline in six minutes walk distance; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	231	240	-	MD 10.47 higher (1.24 lower to 22.19 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Complicaciones (follow-up 8-12 weeks; assessed with: Cualquier evento adverso hasta el final del estudio)												
4	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	365/682 (53.5%)	363/683 (53.1%)	OR 1 (0.81 to 1.25)	0 fewer per 1000 (from 53 fewer to 55 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Mortalidad - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 12 weeks; measured with: Cambio de la línea de base del VEF 1; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	237	221	-	MD 0.06 lower (0.11 lower to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

[1] IC95% amplio e impreciso

[2] Los estudios SMS 14 y SMS 15 no reportan metodos de aleatorización ni ocultamiento de la asignación, se consideran con reisgo de sesgo

Question: Should Tiotropio vs Bromuro de Ipatropio be used for Pacientes con EPOC Estable?

Settings:

Bibliography: National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 [citado 30 de mayo de 2013].

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tiotropio	Bromuro de Ipatropio	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 1 years; assessed with: Aparicion o empeoramiento de uno o mas sintomas respiratorios por 3 o mas dias)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	106/302 (35.1%)	65/141 (46.1%)	OR 0.63 (0.42 to 0.94)	111 fewer per 1000 (from 15 fewer to 197 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up mean 1 years; assessed with: Hospitalizaciones por exacerbaciones)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	22/302 (7.3%)	16/141 (11.3%)	OR 0.61 (0.31 to 1.2)	41 fewer per 1000 (from 75 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Síntomas (follow-up mean 1 years; measured with: Escala de Disnea TDI; range of scores: -9-9; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	302	141	-	MD 0.90 higher (0.37 to 1.41 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up mean 1 years; measured with: Escala SGRQ; range of scores: 1-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	302	141	-	MD 3.30 lower (5.51 to 1.09 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Complicaciones (follow-up mean 1 years; assessed with: Eventos adversos no mortales)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	31/302 (10.3%)	18/141 (12.8%)	OR 0.78 (0.42 to 1.45)	25 fewer per 1000 (from 70 fewer to 47 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Mortalidad (follow-up mean 1 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	9/302 (3%)	3/141 (2.1%)	OR 1.41 (0.37 to 5.3)	8 more per 1000 (from 13 fewer to 82 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 1 years; measured with: Cambio en el VEF 1 en ml; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	302	141	-	MD 150 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

[1] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

Question: Should Bromuro de Ipatropio vs BACAs (Metaproterenol, Fenoterol, Salbutamol) be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD001387. Review. PubMed PMID: 16625543.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bromuro de Ipatropio	BACAs (Metaproterenol, Fenoterol, Salbutamol)	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Hospitalizaciones - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Síntomas (follow-up mean 30 - 90 days; measured with: Dominio de Disnea del CRDQ (Chronic Respiratory disease Questionnaire); Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	774	755	-	MD 0.16 higher (0.09 to 0.23 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Calidad de Vida[3] (follow-up mean 30 - 90 days; measured with: Escala CRDQ; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	774	755	-[2]	not pooled[2]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio (follow-up mean 30 - 90 days; assessed with: Mejoria de al menos 30 metros en la caminata de 6 minutos)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	14/19 (73.7%)	4/16 (25%)	OR 6.64 (1.79 to 24.65)	439 more per 1000 (from 124 more to 642 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Complicaciones (follow-up mean 30 - 90 days; assessed with: Numero de pacientes con eventos adversos asociados a la medicacion)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	84/928 (9.1%)	111/930 (11.9%)	OR 0.71 (0.53 to 0.97)	32 fewer per 1000 (from 3 fewer to 52 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mortalidad - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 30 - 90 days; measured with: Cambio en el VEF1 en litros; Better indicated by higher values)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	967	950	-	MD 0.00 higher (0.02 lower to 0.01 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

[1] La heterogeneidad se puede atribuir a la diferencia en la intervencion de control (BACA) en el estudio de Friedman 1996

[2] Reporte independiente para cada dominio de la escala (Disnea, Fatiga, Emocion,Maestria)

[3] El estudio de Hodzhev 1999 no garantizo la evaluacion ciega del desenlace

[4] El intervalo de confianza es muy amplio

Question: Should ACLA vs BALA be used for Pacientes con EPOC estable?

Settings:

Bibliography: Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD009157. doi: 10.1002/14651858.CD009157.pub2. Review.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACLA	BALA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 3 - 12 months; assessed with: Pacientes que presentaron 1 o más exacerbaciones)												
6	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1840/6244 (29.5%)	1604/5879 (27.3%)	OR 0.86 (0.79 to 0.93)	29 fewer per 1000 (from 14 fewer to 44 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								11%		14 fewer per 1000 (from 7 fewer to 21 fewer)		
Hospitalizaciones (follow-up 3 - 12 months; assessed with: Hospitalizaciones debidas a exacerbaciones)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	590/4609 (12.8%)	528/4658 (11.3%)	OR 0.87 (0.77 to 0.99)	13 fewer per 1000 (from 1 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								5%		6 fewer per 1000 (from 0 fewer to 11 fewer)		
Síntomas (follow-up 3 - 12 months; measured with: Escala TDI; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias[2]	serious[3]	no serious indirectness	serious[4]	none	1754	1426	-	MD 0.22 lower (0.63 lower to 0.19 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Calidad de Vida[5] (follow-up 3 - 12 months; assessed with: SGRQ)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	not pooled[5]	not pooled[5]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Complicaciones (follow-up 3 - 12 months; assessed with: Presencia de Eventos Adversos)												
6	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	693/6244 (11.1%)	596/5879 (10.1%)	OR 0.88 (0.78 to 0.99)	11 fewer per 1000 (from 1 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mortalidad (follow-up 3 - 12 months)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	85/6244 (1.4%)	70/5879 (1.2%)	OR 0.82 (0.6 to 1.13)	2 fewer per 1000 (from 5 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] El estudio Donohue 2010 no aclara si se realizo evaluacion ciega del desenlace, sin embargo no se baja por riesgo de sesgo dado el bajo peso que este estudio tiene en el metaanalisis

[2] El desenlace de sintomas fue medido por una escala basada en el reporte del paciente.

[3] El estudio de Brusasco 2003 fue realizado con Salmeterol, mientras los otros estudios fueron realizados con Indacaterol y la direccion del efecto es diferente

[4] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

[5] Los resultados no se pudieron agrupar por alta heterogeneidad entre los diferentes medicamentos.

Question: Should BALA + ACLA vs ACLA be used in EPOC?

Settings: Estable

Bibliography: 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 Online. 2012;4:CD008989.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA + ACLA	ACLA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 6-12 months; assessed with: Tasa de exacerbaciones)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	very serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	0/987 (0%)	-	-[3]	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up 6 a 12 months; assessed with: Hospitalizacion por exacerbacion)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias[4]	33/335 (9.9%)	33/377 (8.8%)	OR 1.07 (0.63 to 1.81)	6 more per 1000 (from 31 fewer to 60 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizacion todas causas (follow-up 6-12 months; assessed with: tasa de hospitalizacion)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias[4]	43/355 (12.1%)	45/377 (11.9%)	OR 1.01 (0.63 to 1.61)	1 more per 1000 (from 41 fewer to 60 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Mortalidad (follow-up 3-12 months; assessed with: Tasas de mortalidad)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[4]	9/1142 (0.79%)	6/1642 (0.37%)	OR 1.56 (0.56 to 4.33)	2 more per 1000 (from 2 fewer to 12 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up 6-12 months; measured with: St George questionnaire; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[4]	355	377	-	MD 1.61 lower (2.93 lower to 0.29 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Obstrucción Bronquial (follow-up 3-12 months; measured with: VEF1; Better indicated by higher values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[4]	1621	1642	-	MD 0.07 higher (0.05 to 0.09 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Síntomas (follow-up mean 12 months; measured with: Puntaje total de sintomas; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	207	221	-	MD 0.21 higher (0.3 lower to 0.72 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Complicaciones (follow-up 6-12 months; assessed with: Tasa de eventos adversos no fatales)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	26/479 (5.4%)	27/508 (5.3%)	OR 1.09 (0.76 to 1.55)	5 more per 1000 (from 12 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] Marcada heterogeneidad entre estudios

[2] Intervalos de confianza muy amplios, pocos participantes y eventos

[3] Cálculo de exacarbaciones agrupado no fue posible

[4] Tasa de perdidas y abandonos alta y no balanceada

[5] Estudio abierto

[6] Intervalos de confianza no precisos

Question: Should BALA+ACLA vs BALA be used in EPOC?

Settings: Estable

Bibliography: 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 Online. 2012;4:CD008989.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA+ACLA	BALA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 12 weeks; assessed with: Tasa de exacerbaciones)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	13/207 (6.3%)	17/210 (8.1%)	OR 0.76 (0.36 to 1.61)	18 fewer per 1000 (from 50 fewer to 43 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: tasa de hospitalizaciones / pacientes admitidos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	-	0%	OR 1.02 (0.37 to 2.76)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up mean 12 months; measured with: St George questionnaire; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	207	210	-	MD 0.00 higher (2.7 lower to 2.7 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 12 months; measured with: VEF1; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	207	210	-	MD 0.00 higher (0.1 lower to 0.1 higher)[3]	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Síntomas (follow-up mean 12 months; measured with: Puntaje total de sintomas; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	207	210	-	MD 0.09 lower (0.46 lower to 0.64 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Complicaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: numero de eventos adversos no fatales)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	-	0%	OR 1.07 (0.44 to 2.63)	17 more per 1000 (from 198 fewer to 219 more)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT

[1] Estudio no ciego, estudio abierto

[2] Intervalos incluyen beneficio y riesgo

[3] Suficiente precision para descartar efecto significativo

Question: Should BALA+EI vs ACLA be used in EPOC?

Settings: estable

Bibliography: 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 Online. 2010;(5):CD007891.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA+EI	ACLA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 104 weeks; assessed with: Tasa de exacerbaciones)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias[2]	408/658 (62%)	393/665 (59.1%)	OR 1.13 (0.91 to 1.41)	29 more per 1000 (from 23 fewer to 80 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Mortalidad (follow-up mean 104 weeks; assessed with: Tasas de mortalidad)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[2]	21/658 (3.2%)	38/665 (5.7%)	OR 0.55 (0.33 to 0.93)	25 fewer per 1000 (from 4 fewer to 38 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Hospitalizaciones (follow-up 12-104 weeks; assessed with: tasas de hospitalizacion)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious[3]	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias[2]	105/658 (16%)	8/665 (1.2%)	OR 1.28 (0.94 to 1.74)	3 more per 1000 (from 1 fewer to 9 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Complicaciones (follow-up 12-104 weeks; assessed with: tasas de neumonia)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	reporting bias[2]	50/658 (7.6%)	24/665 (3.6%)	OR 2.13 (1.33 to 3.4)[5]	38 more per 1000 (from 11 more to 77 more)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Calidad de Vida (follow-up mean 104 weeks; measured with: St George; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[2]	658	665	-	MD 2.07 lower (4.02 to 0.12 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 104 weeks; measured with: VEF1; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[2]	658	665	-	MD 0.02 lower (0.05 lower to 0.01 higher)[6]	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] Intervalo incluye riesgo y beneficio

[2] Datos de desenlace incompletos

[3] Heterogeneidad significativa

[4] No es posible calcular medida unica por alta imprecisión

[5] Estimativo calculado únicamente con datos del estudio Inspire

[6] Suficiente precisión para no diferencia en el efecto

Question: Should BALA+EI vs BALA be used in EPOC?

Settings: estable

Bibliography: Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;9:CD006829.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA+EI	BALA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasas de exacerbaciones)												
9	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	0%	RR 0.76 (0.68 to 0.84)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up 1-3 years; assessed with: Tasa de hospitalizacion)												
3	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	-	0%	RR 0.79 (0.55 to 1.13)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Mortalidad (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasas de muerte)												
10	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	242/5756 (4.2%)	250/4925 (5.1%)	OR 0.92 (0.76 to 1.11)[4]	4 fewer per 1000 (from 12 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Complicaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasas de neumonia)												
12	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	447/5922 (7.5%)	280/5154 (5.4%)	OR 1.55 (1.2 to 2.01)	27 more per 1000 (from 10 more to 49 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Calidad de Vida (follow-up mean 12 months; measured with: St George QOL questionnaire; Better indicated by lower values)												
6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	MD 1.58 lower (2.15 to 1.01 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Síntomas (follow-up mean 12 months; measured with: TDI ; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[5]	341	333	-	MD 0.61 higher (0.47 lower to 1.68 higher)	⊕OOO VERY LOW	
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 12 months; measured with: VEF1; Better indicated by lower values)												
7	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[5]	0	-	-	MD 0.07 higher (0.05 to 0.1 higher)[6]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] Tasas de retiros altas

[2] Heterogeniedad significativa

[3] Intervalo de confianza incluye riesgo y beneficio

[4] La mayoria de los datos de mortalidad derivan del estudio TORCH

[5] Reporte selectivo

[6] Diferencia estadistica a favor de la terapia combinada, sin diferencia clinicamente significativa

Question: Should BALA+EI+ACLA vs ACLA be used in EPOC?

Settings: EPOC estable

Bibliography: 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 Online. 2011;(3):CD008532.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA+EI+ACLA	ACLA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 12-36 months; assessed with: Tasa de exacerbaciones)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	very serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	25/474 (5.3%)	38/487 (7.8%)	not pooled	not pooled	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up 3-12 months; assessed with: Hospitalizaciones debidas a exacerbaciones)												
2	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	25/474 (5.3%)	38/487 (7.8%)	OR 0.66 (0.39 to 1.13)	25 fewer per 1000 (from 46 fewer to 9 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Mortalidad (follow-up 3-12 months; assessed with: tasa de mortalidad)												
2	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	7/504 (1.4%)	4/517 (0.77%)	OR 1.88 (0.57 to 6.23)	7 more per 1000 (from 3 fewer to 39 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Calidad de Vida (follow-up 3-5 months; measured with: St George Questionnaire; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	0	-	-	MD 4.1 lower (7.22 to 0.98 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Complicaciones (follow-up 3-12 months; assessed with: Tasas de pneumonia)												
2	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	4/474 (0.84%)	3/487 (0.62%)	OR 1.35 (0.31 to 5.99)	2 more per 1000 (from 4 fewer to 30 more)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Síntomas (follow-up mean 12 months; measured with: Puntaje en escala de síntomas; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	329	331	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)[6]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up 3-5 months; measured with: VEF1; Better indicated by higher values)												
3	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	MD 0.06 higher (0.04 to 0.08 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] Heterogeneidad significativa entre los dos estudios.

[2] Discrepancia entre estudios en el intervalo de confianza e inclusion de la medida de no efecto en uno de los estudios.

[3] Perdidas desiguales en el seguimiento

[4] Intervalos de confianza del estimativo incluye la medida de no efecto.

[5] Intervalo de confianza amplio para significancia clínica

[6] No medida compuesta. Los puntajes individuales de disnea, despertares, tos, y opresion estuvieron a favor de la terapia.

Question: Should BALA+EI+ACLA vs BALA+ACLA be used in EPOC?

Settings: Estable

Bibliography: National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA+EI+ACLA	BALA+ACLA	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasa de una o mas exacerbaciones)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	87/145 (60%)	96/148 (64.9%)	RR 0.93 (0.77 to 1.1)	45 fewer per 1000 (from 149 fewer to 65 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasa de hospitalizacion por exacerbacion)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	93/145 (64.1%)	104/148 (70.3%)	RR 0.91 (0.78 to 1.07)	63 fewer per 1000 (from 155 fewer to 49 more)	⊕⊕OO LOW	
Mortalidad (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasa de muertes)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	6/145 (4.1%)	6/148 (4.1%)	RR 1.02 (0.34 to 3.09)	1 more per 1000 (from 27 fewer to 85 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Complicaciones (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasa de pneumonia severa)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	1/145 (0.69%)	1/148 (0.68%)	RR 1.02 (0.06 to 16.16)	0 more per 1000 (from 6 fewer to 102 more)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT

[1] Tasas de perdidas diferenciales y altas (mayor en BALA+ACLA).

[2] Poder estadistico insuficiente e IC cruza la medida de no efecto.

Question: Should BALA+EI+ACLA vs BALA+EI be used in EPOC?

Settings: Estable

Bibliography: 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 Online. 2011;(3):CD008532.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BALA+EI+ACLA	BALA+EI	Relative (95% CI)	Absolute		
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 12 months; measured with: VEF1; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	29	26	-	MD 0.05 higher (0 to 0.09 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Complicaciones (follow-up mean 12 weeks; assessed with: Tasa de eventos adversos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	15/30 (50%)	8/30 (26.7%)	OR 2.75 (0.93 to 8.1)	233 more per 1000 (from 14 fewer to 480 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] Estudio no claro si abierto, no claro si enmascaramiento de la aleatorización.

[2] Intervalo de confianza amplio que incluye la medida de no efecto.

Question: Should Oxígeno Domiciliario vs No oxígeno domiciliario be used for Pacientes con EPOC Estable?

Settings:

Bibliography: Ram FS, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. En: The Cochrane Collaboration, Ram FS, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxígeno Domiciliario	No oxígeno domiciliario	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Hospitalizaciones - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		IMPORTANT
Síntomas (measured with: Disnea al final del ejercicio en pacientes con hipoxemia leve a moderada; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	14	14	-	MD 1.20 lower (2.47 lower to 0.07 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Calidad de Vida - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Capacidad de Ejercicio - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		IMPORTANT
Mortalidad (follow-up mean 60 months; assessed with: Mortalidad a 60 meses)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19/42 (45.2%)	30/45 (66.7%)	OR 0.42 (0.18 to 0.98)	210 fewer per 1000 (from 5 fewer to 402 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Complicaciones - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		IMPORTANT
Obstrucción Bronquial (follow-up mean 500 days; measured with: Cambio en el VEF1 en Litros después de 500 días; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22	18	-	MD 0.08 higher (0.04 to 0.12 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] Ni los pacientes ni los evaluadores estaban ciegos para la intervención.

[2] El intervalo de confianza es amplio

Question: Should Roflumilast vs Placebo be used for EPOC estable?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Yan J-H, Gu W-J, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther [Internet]. abril de 2013. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. En: The Cochrane Collaboration, Poole P, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Roflumilast	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 24-52 weeks; assessed with: Número de sujetos con el evento)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	804/3871 (20.8%)	866/3586 (24.1%)	OR 0.77 (0.69 to 0.87)	56 fewer per 1000 (from 31 fewer to 75 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Síntomas (follow-up 24-52 weeks; measured with: Transitional Dyspnea Index; Better indicated by higher values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2374	2393	-	MD 0.30 higher (0.14 to 0.46 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Disnea Cuestionario (follow-up median 24 weeks; measured with: Short Breath Questionnaire; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	very serious[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	813	820	-	MD 1.09 lower (2.47 lower to 0.28 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 24-52 weeks; measured with: Cuestionario de Saint George; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1315	1033	-	MD 0.69 lower (2.07 lower to 0.69 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mortalidad (follow-up 12-52 weeks; assessed with: Número de sujestos con el evento)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	56/2500 (2.2%)	63/2514 (2.5%)	RR 0.90 (0.63 to 1.29)	3 fewer per 1000 (from 9 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Eventos adversos (follow-up 12-52 weeks; assessed with: Número de sujetos con Diarrea)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	448/4599 (9.7%)	115/4350 (2.6%)	RR 3.75 (2.7 to 5.21)	73 more per 1000 (from 45 more to 111 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Obstrucción bronquial (follow-up 12-52 weeks; measured with: VEF1 prebroncodilatador; Better indicated by higher values)												
11	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4955	4720	-	MD 53.5 higher (42.4 to 64.5 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Heterogeneidad I2 80% no explicada.

[2] Heterogeneidad I2 50%, no explicada

Question: Should Glicopirrolato vs Placebo be used for EPOC estable?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respir Res. 2011;12:156.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Glicopirrolato	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up median 52 weeks; assessed with: Tasa de exacerbaciones moderadas o severas)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/529 (0%)	0%	RR 0.66 (0.52 to 0.85)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Síntomas (follow-up mean 52 weeks; measured with: Transitional Dyspnea Index; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	529	269	-	MD 0.81 higher (0.29 to 1.32 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up mean 52 weeks; measured with: Cuestionario de Saint George; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	529	269	-	MD 3.32 lower (5.2 to 1.3 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Obstrucción bronquial (follow-up mean 52 weeks; measured with: VEF1 postbroncodilatador; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	529	269	-	MD 97 higher (64.6 to 130.2 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Question: Should Macrólidos vs Placebo be used for EPOC estable?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: 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. septiembre de 2013;107(9):1385-92.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Macrólidos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up 3-12; assessed with: Número total en función de personas/año)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	0%	RR 0.85 (0.49 to 1.46)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Hospitalizaciones (follow-up 6-12 months; assessed with: Número de hospitalizaciones)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	0%	RR 0.79 (0.69 to 0.9)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mortalidad (follow-up 6-12 months; assessed with: Número de eventos)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	0%	RR 0.85 (0.49 to 1.46)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Eventos adversos (follow-up 3-12 months; assessed with: Riesgo de descontinuación por eventos adversos)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	0%	RR 1.95 (0.92 to 4.14)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Heterogeneidad I2 63%, análisis de sensibilidad con 5 RCT, la redujo a 49%.

Question: Should Roflumilast+Tiotropio vs Placebo+Tiotropio be used for EPOC estable?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Yan J.-H., Gu W.-J., Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. [Article in Press] Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2013 Jimmy Chong, Phillippa Poole, Bonnie Leung, Peter N Black Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease . Editorial Group: Cochrane Airways Group . Published Online: 11 MAY 2011. Assessed as up-to-date: 29 SEP 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Roflumilast+Tiotropio	Placebo+Tiotropio	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con exacerbación moderada o severa)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42/371 (11.3%)	58/372 (15.6%)	RiR 0.73 (0.51 to 1.05)	42 fewer per 1000 (from 76 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Obstrucción bronquial (follow-up mean 24 weeks; measured with: VEF1 postbroncodilatador; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	371	372	-	MD 80 higher (51 to 110 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Question: Should Roflumilast+Salmeterol vs Placebo+Salmeterol be used for EPOC estable?

Settings: Ambulatorio

Bibliography: Yan J.-H., Gu W.-J., Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. [Article in Press] Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2013 Jimmy Chong, Phillippa Poole, Bonnie Leung, Peter N Black Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease . Editorial Group: Cochrane Airways Group . Published Online: 11 MAY 2011. Assessed as up-to-date: 29 SEP 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Roflumilast+Salmeterol	Placebo+Salmeterol	Relative (95% CI)	Absolute		
Exacerbaciones (follow-up mean 24 weeks; assessed with: Porporción de pacientes con exacerbación moderada o severa)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/466 (10.9%)	83/467 (17.8%)	RiR 0.60 (0.43 to 0.82)	71 fewer per 1000 (from 32 fewer to 101 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Obstrucción bronquial (follow-up median 24 weeks; measured with: VEF1 postbroncodilatador; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	466	467	-	MD 49 higher (27 to 71 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Pregunta 9

Question: Should Tecnicas de depuración de la via aerea vs No tratamiento, tos o intervención simulada be used for Enfermedad pulmonar obstructiva cronica con exacerbación?

Settings: Exacerbacion

Bibliography: Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3:CD008328. doi: 10.1002/14651858.CD008328.pub2. Review. PubMed PMID:22419331

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tecnicas de depuración de la via aerea	No tratamiento, tos o intervención simulada	Relative (95% CI)	Absolute		
Necesidad de incremento de la ventilacion (follow-up 8-24 weeks)												
4	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	1/82 (1.2%)	10/89 (11.2%)	OR 0.21 (0.05 to 0.85)	86 fewer per 1000 (from 15 fewer to 106 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Duracion de la ventilación mecanica (follow-up mean 9 days; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials[1]	serious[2]	serious[3]	no serious indirectness	serious[3]	none	24	30	-	MD 2.05 lower (1.51 to 2.6 lower)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Estancia hospitalaria (follow-up mean 9 days; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials[1]	serious[2]	serious[3]	no serious indirectness	serious[3]	none	86	85	-	MD 0.75 lower (0.11 to 1.38 lower)[4]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Obstrucción Bronquial (VEF1) (follow-up mean 8 days; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials[1]	serious[1,3]	serious[5]	no serious indirectness	serious[5,6]	none	53	53	-	MD 0.02 higher (0.16 lower to 0.2 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Síntomas:Volumen de esputo (follow-up mean 1 weeks; Better indicated by lower values)												

2	randomised trials[1]	serious[1]	serious[5]	serious[6]	serious[6]	none	70	68	-	MD 0.04 higher (3.73 lower to 3.8 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Mortalidad corto plazo (follow-up 0-8 weeks)												
4	randomised trials[1]	serious[1]	serious[5]	no serious indirectness	serious[6]	none	2/82 (2.4%)	3/89 (3.4%)	OR 0.72 (0.14 to 3.8)	9 fewer per 1000 (from 29 fewer to 83 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Mortalidad a largo plazo (follow-up 0-6 months)												
2	randomised trials[1]	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	6/54 (11.1%)	7/53 (13.2%)	OR 0.82 (0.26 to 2.63)	21 fewer per 1000 (from 94 fewer to 154 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Sintomas (follow-up mean 6 months; measured with: Disnea en escala de Borg; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30	29	-	MD 1.30 lower (2.14 to 0.46 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] No controlados y no ciegos

[2] No se realiza aleatoriamente la asignación y no ciega

[3] Numero pequeño de pacientes y de estudios

[4] Diferencia en dias

[5] Resultados de los estudios no concordantes

[6] Intervalos de confianza amplios y cruza el mabos sentidos

[7] Ni los pacientes ni los investigadores fueron cegados a la intervencion.

Question: Should ACCA (Bromuro de Ipratropio) vs BACA (Fenoterol, Metaproterenol, Salbutamol) be used for Exacerbaciones de la EPOC?

Settings:

Bibliography: McCrory DC, Brown. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. "Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003900.CD."

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACCA (Bromuro de Ipratropio)	BACA (Fenoterol, Metaproterenol, Salbutamol)	Relative (95% CI)	Absolute		
Obstrucción Bronquial (follow-up 1.5 - 168 Horas; measured with: Cambio en el VEF1 a los 90 minutos; Better indicated by higher values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	61	68	-	MD 0.00 higher (0.19 lower to 0.19 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Eventos Adversos (follow-up 1.5 - 168 Horas; assessed with: Eventos adversos no letales)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[2]	none	8/36 (22.2%)	11/35 (31.4%)	OR 0.44 (0.12 to 1.57)	15 fewer per 100 (from 26 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

[1] El estudio realizado por Lloberes 1988 no fue aleatorizado y el estudio de Rebuck 1987 no fue cegado

[2] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

[3] La heterogeneidad de los resultados puede ser explicada por los diferentes medicamentos utlizados

Question: Should ACCA (Bromuro de Ipratropio) + BACA (Salbumatol) vs BACA (Salbutamol) be used for Exacerbaciones de la EPOC?

Settings:

Bibliography: McCrory DC, Brown. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. "Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003900.CD."

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACCA (Bromuro de Ipratropio) + BACA (Salbumatol)	BACA (Salbutamol)	Relative (95% CI)	Absolute		
Obstrucción Bronquial (follow-up 24 - 264 Horasa; measured with: Cambio en el VEF1 a las 24 horas; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	42	49	-	MD 0.05 lower (0.14 lower to 0.05 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] El estudio de Moayyedi 1995 no fue cegado y en ninguno de los dos estudios fue claro si se realizaba de forma adecuada el ocultamiento de la asignación

[2] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

Question: Should Antibioticos vs Placebo be used for Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica?

Settings: Exacerbación

Bibliography: 1. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD010257.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antibioticos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Falla del tratamiento (follow-up 4 weeks; assessed with: Paciente ambulatorio[1])												
7	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	94/473 (19.9%)	126/458 (27.5%)	RR 0.75 (0.6 to 0.94)	69 fewer per 1000 (from 17 fewer to 110 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Falla del tratamiento (follow-up 4 weeks; assessed with: Paciente hospitalizado)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	152/364 (41.8%)	129/248 (52%)	RR 0.77 (0.65 to 0.91)	120 fewer per 1000 (from 47 fewer to 182 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Todas las causas de mortalidad (follow-up mean 14 days; assessed with: Pacientes hospitalizados)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious[4]	no serious indirectness	serious[5]	none	8/304 (2.6%)	8/227 (3.5%)	Peto OR 1.02 (0.37 to 2.79)	1 more per 1000 (from 22 fewer to 63 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Efectos Adversos (Complicaciones) (follow-up 7-30 days; assessed with: En general no separados por eventos)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	67/634 (10.6%)	45/609 (7.4%)	Peto OR 1.53 (1.03 to 2.27)	39 more per 1000 (from 2 more to 94 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Hospitalización (measured with: Duración de estancia hospitalaria en dias ; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious[7]	no serious indirectness	serious[8]	none	119	83	-	MD 3.04 lower (8.83 lower to 2.76 higher)	⊕⊕OO LOW	
Sintomas (measured with: Disnea al final del periodo de estudio [9]; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[10]	no serious indirectness	serious[11]	none	146	154	-	MD 0.4 lower (0.96 lower to 0.15 higher)	⊕⊕OO LOW	
Calidad de vida (Better indicated by lower values) CCQ												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	18	17	-	SMD 0 higher (1.79 lower to 1.79 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] No resolución o deterioro despues de haber recibido la medicación por alguna duración o muerte por exacerbación

[2] Se encuentran discrepancias entre el estimado y intervalo de confianza del meta-ánalisis (RR 0.75; IC 95% 0.6-0.94) que incluye todos lo estudios vs el meta-ánalisis que evalua los medicamentos uso actual (amoxacilina-clavulanato, TMP/SXS, doxiciclina, penicilina RR 0.8 IC 0.63-1.01)

[3] A pesar de haber discrepancias entre el estimado con su intervalo de confianza del meta-ánalisis (RR 0.77 IC 95% 0.65-0.91) con respecto al meta- ánalisis de los antibiotiocos empleados

actualmente (RR 0.71 IC 95% 0.55-0.92) guardan la misma direccion y beneficio.

[4] Heterogeneidad entre los estudios, mostrando en el mas grande un incremento de la mortalidad y en los tres mas pequeños se suguirio una disminución de la mortalidad.

[5] El intervalo de confianza es amplio y incluye la medida de no efecto

[6] Intervalo de confianza amplio, con valor inferior muy cercano a 1 (medida de no efecto a favor o en contra)

[7] Alta tasa de heterogeneidad no explicada con I2: 93%

[8] Intervalo de confianza amplio con inclusión de la medida de no efecto

[9] El estudio ABC evaluó la disnea en pacientes ambulatorios y el desarrollado por Daniels a nivel hospitalario

[10] Se evalúan pacientes en contextos diferentes ambulatorio y hospitalario y se determina una medida conjunta

[11] El intervalo de confianza incluye la medida de no efecto

Question: Should 5 días o menos de tratamiento antibiótico vs Más de 5 días de tratamiento antibiótico be used for Exacerbaciones de la EPOC?

Settings:

Bibliography: 1. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Siempos II. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008 Sep;62(3):442–50.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5 días o menos de tratamiento antibiótico	Más de 5 días de tratamiento antibiótico	Relative (95% CI)	Absolute		
Exito del tratamiento (follow-up 5 - 21 days)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	963/1107 (87%)	995/1135 (87.7%)	RR 0.99 (0.96 to 1.02)	9 fewer per 1000 (from 35 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Eventos Adversos (follow-up 5 - 21 days)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	235/1125 (20.9%)	277/1113 (24.9%)	RR 0.84 (0.72 to 0.97)	40 fewer per 1000 (from 7 fewer to 70 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Mortalidad (follow-up 5 - 21 days)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	4/1027 (0.39%)	3/1007 (0.3%)	RR 0.73 (0.16 to 3.27)	1 fewer per 1000 (from 3 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

Question: Should Corticoesteroides sistémicos (Prednisona, Metilprednisolona, Hidrocortisona) vs Placebo be used for Exacerbaciones de la EPOC?

Settings:

Bibliography: Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD001288.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Corticoesteroides sistémicos (Prednisona, Metilprednisolona, Hidrocortisona)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Falla de Tratamiento (follow-up 3 - 57 days; assessed with: Falla de Tratamiento después de 72 horas)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	66/450 (14.7%)	106/397 (26.7%)	OR 0.45 (0.32 to 0.63)	126 fewer per 1000 (from 80 fewer to 163 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Mortalidad (follow-up 3-57 days)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	21/434 (4.8%)	19/383 (5%)	OR 0.87 (0.45 to 1.66)	6 fewer per 1000 (from 27 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Obstrucción Bronquial (follow-up 3 -57 days; measured with: Cambio en el VEF1 a los 15 días; Better indicated by higher values)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	361	308	-	MD 0.08 higher (0.01 to 0.16 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Síntomas (follow-up 3 - 57 days; measured with: Escala de Disnea; Better indicated by higher values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	112	103	-	SMD 0.21 higher (0 to 0.54 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Calidad de Vida (follow-up mean 10 days; measured with: Puntaje total del CRDQ; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	74	73	-	MD 0.38 higher (0.68 lower to 1.44 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Capacidad de Ejercicio (follow-up mean 2 weeks; measured with: Caminata de 6 minutos; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	18	10	-	MD 42.22 lower (148.19 lower to 63.75 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Eventos Adversos (follow-up 3 - 57 days)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	169/399 (42.4%)	96/337 (28.5%)	OR 2.33 (1.6 to 3.4)	196 more per 1000 (from 104 more to 290 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Eventos Adversos (follow-up 3 - 57 days; assessed with: Hiperglicemia)												

4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	29/237 (12.2%)	6/267 (2.2%)	OR 4.95 (2.47 to 9.91)	80 more per 1000 (from 31 more to 163 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

[1] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

[2] La heterogeneidad podría explicarse por las diferentes intervenciones en los estudios

Question: Should Corticoesteroides sistémicos por 7 días o menos vs Más de 7 días be used for Exacerbaciones de la EPOC?

Settings:

Bibliography: Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD006897.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Corticoesteroides sistémicos por 7 días o menos	Más de 7 días	Relative (95% CI)	Absolute		
Falla del Tratamiento (follow-up 10- 30 days)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	5/73 (6.8%)	6/73 (8.2%)	OR 0.82 (0.24 to 2.79)	14 fewer per 1000 (from 61 fewer to 118 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Obstrucción Bronquial (follow-up 10 - 30 days; measured with: VEF1 al final del tratamiento; Better indicated by higher values)												
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82	82	-	MD 0.01 lower (0.1 lower to 0.08 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Eventos Adversos (follow-up 10 - 30 days)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	3/97 (3.1%)	5/95 (5.3%)	OR 0.58 (0.14 to 2.4)	21 fewer per 1000 (from 45 fewer to 65 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Eventos Adversos (follow-up mean 14 days; assessed with: Hiperglicemia)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	2/17 (11.8%)	2/17 (11.8%)	OR 1.00 (0.13 to 7.81)	0 fewer per 1000 (from 101 fewer to 392 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Síntomas (follow-up 10 - 30 days; measured with: Disnea con esfuerzos a los 10 días; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	25	27	-	SMD 0.45 higher (0.12 lower to 1.02 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

[2] En el estudio realizado por Sirichana 2008 no se realizó cegamiento de la intervención ni a los participatnes ni a los investigadores

Question: Should Metilxantinas (Teofilina, Aminofilina) vs Placebo be used for Exacerbaciones de la EPOC?

Settings:

Bibliography: Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002168.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metilxantinas (Teofilina, Aminofilina)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Consulta a urgencias en menos de 1 semana (follow-up 2 - 168 Horas)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	6/45 (13.3%)	5/46 (10.9%)	OR 1.53 (0.45 to 5.15)	49 more per 1000 (from 57 fewer to 277 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		
Obstrucción Bronquial (follow-up 2 - 168 Horas; measured with: Cambio en el VEF1 a los 3 días; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42	36	-	MD 101.13 higher (25.61 to 176.65 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Síntomas (follow-up 2 - 168 Horas; measured with: Cambio en escala de síntomas a los 3 días; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[2]	none	42	36	-	SMD 1.35 lower (5.11 lower to 2.4 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 2 - 168 Horas; assessed with: Nauseas)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/65 (36.9%)	7/52 (13.5%)	OR 4.62 (1.7 to 12.56)	284 more per 1000 (from 75 more to 527 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Eventos Adversos (follow-up 2 - 168 Horas; assessed with: Temblor)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	27/65 (41.5%)	17/52 (32.7%)	OR 1.83 (0.73 to 4.56)	144 more per 1000 (from 65 fewer to 362 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Eventos Adversos (follow-up 2 - 168 Horas; assessed with: Arritmia / Palpitaciones)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	serious[2]	none	9/50 (18%)	2/36 (5.6%)	OR 4.14 (0.87 to 19.61)	140 more per 1000 (from 7 fewer to 480 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] La heterogeneidad puede explicarse por la diferencia en la dosis de la aminofilina administrada en los dos estudios

[2] El intervalo de confianza es amplio y poco preciso

[3] Heterogeneidad alta I2 97% que podría explicarse por la diferencia en las intervenciones entre los dos estudios

[4] La heterogeneidad puede explicarse por la diferencia en las intervenciones

Anexo 8

Cuestionarios e Índices pronósticos

Cuestionarios

Validation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease screening questionnaire for population surveys		
A. Tiene más de 45 años de edad?		
SI (continúe)	NO (pare)	
Podría tomar un par de minutos para leer cuidadosamente esta información y luego firmar este formato de aprobación?		
Identificación del paciente:		
SI ....1 (continúe)	NO ....2 (pare)	
B. Alguna vez en la vida ha sido diagnosticado por un médico de:		
	NO	SI
Enfisema	1	2
Bronquitis crónica	1	2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea	1	2
Deficiencia de alfa-1 antitripsina	1	2
Asma	1	2
C1. Durante cuantos MESES en los últimos 12 meses ha tenido bronquitis o tos crónica con flema/esputo?		
____ NÚMERO DE MESES POR AÑO SI ES MENOR DE TRES SALTE A C3		
C2 Por cuántos años ha tenido bronquitis o tos crónica o flema/esputo por lo menos durante tres meses?		
_____AÑOS CON BRONQUITIS REPETITIVA SI ES MENOS DE DOS SALTE A C3		
Si tiene tres o más meses en C1 y dos o más años en C2, es elegible como bronquitis crónica, salte a D.		
C3 Le ha faltado el aire repetidamente en los últimos 12 meses?		
SI ....1 ELEGIBLE PARA DISNEA	No ....1 TAMIZAJE NEGATIVO	
D En algún momento de su vida ha llegado a fumar cigarrillos todos los días?		
SI 1	No ....2 TAMIZAJE NEGATIVO A MENOS QUE ESTÉ DIAGNOSTICADO CON DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA	

E Por cuántos años, en total, ha llegado a fumar cigarrillos todos los días?
_____
Calcular # Paquetes años= (F/20)*E
SI ES MENOS DE 10: TAMIZAJE NEGATIVO A MENOS QUE ESTÉ DIAGNOSTICADO CON DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting	
La mejor comparación de variables para discriminar la búsqueda de caso de obstrucción de la vía aérea:	
Edad el respondiente	
IMC	
Tabaquismo: Actual, previo o nunca	
Intensidad del tabaquismo: Número de paquetes al año fumados	
¿Alguna vez le ha dicho un doctor que tenía….? = asma, bronquitis crónica o enfisema	
Asociado a las siguientes preguntas y respuestas:	
¿Usualmente tiene tos la mayoría de los días por tres meses consecutivos o más durante el año? = SI	
Durante cuántos años ha tenido esta tos: ≥ 2 años	
O	
Ha tenido flema durante la mayoría de los días por tres meses consecutivos o más durante el año? =SI	
Durante cuántos años ha tenido problemas con flemas: ≥ 2 años	

Development of a Population-Based Screening Questionnaire for COPD	
Cuestionario "Could it be COPD" Cortesía de "The Global Iniciative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)"	
Si responde estas preguntas, esto le ayudará a saber si usted podría tener EPOC	
Tose muchas veces la mayoría de los días?	
Tiene flemas o mocos la mayoría de los días?	
Se queda sin aire más fácilmente que otras personas de su edad?	
Es mayor de 40 años?	
Actualmente fuma o es un ex-fumador?	
Si contestó si a tres o más de estas preguntas, pregúntele a su doctor si usted podría tener EPOC y debería realizar una prueba simple de respiración. Si la EPOC es detectada temprano, hay pasos que podría tomar para prevenir mayor daño pulmonar y hacerlo sentir mejor	

Índices Multidimensionales

Índices BODE

Marcadores		**Puntuación**			
		0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21		
O	VEF1(%)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
D	DISNEA mMRC	0 - 1	2	3	4
E	6 MM (m)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149

Cuartil	Puntaje
1	0 - 2 puntos
2	3 - 4 puntos
3	5 - 6 puntos
4	7 - 10 puntos

Un incremento en un punto del índice BODE se asocia a un aumento del 34% en la mortalidad por todas las causas [Hazard Ratio HR 1.34 IC 95% (1.26 – 1.42)] y del 62% en la mortalidad de causa respiratoria [HR 1.62 IC 95% (1.48 – 1.77)].

Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005–12.

Índice BODEx

Marcadores		**Puntuación**			
		0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21		
O	VEF1(%)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
D	DISNEA mMRC	0 - 1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones	0	1-2	≥3	

Cuartil	Puntaje
	0 - 2 puntos
2	3 - 4 puntos
3	5 - 6 puntos
4	7 - 9 puntos

El índice BODEx presenta un elevado grado de correlación y similar capacidad pronóstica de mortalidad con relación al BODE. Soler-Cataluna J, Martínez-García M, Sánchez L, Tordera M, Sánchez P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respiratory Medicine. 2009 May;103(5):692–9.

Índice de Charlson

Puntaje	**Condición**
1	Enfermedad vascular cerebral
	Diabetes
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Insuficiencia cardiaca/cardiopatía isquémica
	Demencia
	Enfermedad arterial periférica
2	Insuficiencia renal crónica (diálisis)
	Cáncer

- Resultado:
    - Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos
    - Comorbilidad baja: 2 puntos
    - Comorbilidad alta > 3 puntos.
- Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años)
    - índice de 0: (12% mortalidad/año)
    - Índice 1-2: (26%)
    - Índice 3-4: (52%)
    - Índice > 5: (85%).

- En seguimientos prolongados (> 5 años)
    - La predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad.

Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classyfing prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

Índice COTE

Condición	**Puntaje**
Cáncer de pulmón, esófago, páncreas y seno	6
Ansiedad	6
Otros tipo de Cáncer	2
Cirrosis Hepática	2
Fibrilación auricular/Flutter	2
Diabetes con neuropatía	2
Fibrosis pulmonar	2
Falla cardiaca congestiva	1
Úlcera gástrica/duodenal	1
Enfermedad coronaria	1

Un puntaje en el índice COTE de 4 puntos o más representa un HR de Muerte 2.2 (IC 95% 2.26 – 2.68) en todos los cuartiles del BODE.
Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G, Celli B; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):155-61. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC

Anexo 9

Resumen de la evidencia revisión sistemática pregunta 1

Tabaquismo

Estudio	Tipo de Estudio	Características de base de la población	Población	Tamaño del efecto e intervalos de confianza
ALESSA	Casos y controles. Controles en la población		Ambos	RR 2.07 IC 95% (0.76,5.65)
AMIGO	Casos y controles. Controles hospitalizados		Hombres	RR 4.65 IC 95% (0.98,22.09)
AMIGO	Casos y controles. Controles hospitalizados		Mujeres	RR 7.88 IC 95% (2.55,24.36)
ANDER1	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 5.13 IC 95% (1.14,23.05)
ANDER1	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 1.18 IC 95% (0.53,2.64)
ANDER3	Casos y controles. Controles en la población		Hombres	RR 31.00 IC 95% (1.59,605.65)
ANDER3	Casos y controles. Controles en la población		Mujeres	RR 2.00 IC 95% (0.11,35.81)
BEDNAR	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 1.58 IC 95% (0.92,2.71)
BEST	Estudio Prospectivo	Veteranos militares	Hombres	RR 10.02 IC 95% (4.42,22.72)
CHEN2	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Hombres	RR 3.43 IC 95% (1.60,7.38)
CHEN2	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Mujeres	RR 2.57 IC 95% (1.62,4.07)
CLEMEN	Estudio Prospectivo	Personal de la fuerza aérea	Hombres	RR 2.26 IC 95% (1.18,4.33)
COCCI	Casos y controles. Controles en la población		Ambos	RR 19.74 IC 95% (1.03,379.94)
DEAN1	Casos y controles. Controles en la población		Hombres	RR 2.54 IC 95% (1.76,3.66)
DEAN1	Casos y controles. Controles en la población		Mujeres	RR 1.92 IC 95% (1.37,2.69)
DEJONG	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 24.79 IC 95% (1.49,411.13)
DEMARC	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 1.76 IC 95% (1.44,2.15)
DICKIN	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 25.45 IC 95% (3.44,188.43)
DOLL1	Estudio Prospectivo	Médicos	Hombres	RR 6.54 IC 95% (3.71,11.53)
DOLL2	Estudio Prospectivo	Médicos	Mujeres	RR 11.02 IC 95% (1.43,84.78)
EKBERG	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 2.10 IC 95% (1.87,2.36)
EKBERG	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 2.57 IC 95% (2.15,3.08)

FERRI2	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar, residentes por largo tiempo	Hombres	RR 3.88 IC 95% (2.01,7.49)
FERRI2	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar, residentes por largo tiempo	Mujeres	RR 2.28 IC 95% (1.57,3.31)
FIDAN	Estudio de Corte Transversal	Trabajadores de cafés o tiendas	Hombres	RR 6.96 IC 95% (1.45,33.26)
FORAST	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 2.36 IC 95% (1.48,3.77)
FUKUCH	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 2.97 IC 95% (2.21,4.00)
GODTFR	Estudio Prospectivo		Ambos	RR 5.46 IC 95% (4.20,7.10)
GULSVI	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 18.60 IC 95% (2.52,137.03)
GULSVI	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 3.52 IC 95% (1.88,6.58)
HAMMO2	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Hombres	RR 9.27 IC 95% (6.76,12.70)
HAMMO2	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Mujeres	RR 5.87 IC 95% (4.17,8.26)
HARDIE	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 5.43 IC 95% (2.55,11.58)
HARDIE	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 2.75 IC 95% (1.72,4.39)
HARIKK	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 2.05 IC 95% (0.93,4.53)
HARIKK	Estudio Prospectivo		Mujeres	RR 16.64 IC 95% (0.96,287.29)
HIGGI4	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 3.08 IC 95% (1.72,5.52)
HO	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Hombres	RR 2.05 IC 95% (1.24,3.41)
HO	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Mujeres	RR 2.71 IC 95% (1.58,4.66)
HOZAWA	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 2.77 IC 95% (2.54,3.02)
HUHTI1	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 8.18 IC 95% (3.68,18.18)
HUHTI1	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 2.88 IC 95% (1.62,5.13)
HUHTI3	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 7.74 IC 95% (2.62,22.87)
ITABAS	Casos y controles. Controles en la población		Ambos	RR 1.96 IC 95% (0.91,4.24)
JACOBS	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 3.08 IC 95% (2.03,4.65)
JOHANN	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Ambos	RR 4.15 IC 95% (2.62,6.56)
KACHEL	Estudio de Corte Transversal	Trabajadores de cinco fábricas	Ambos	RR 4.28 IC 95% (1.91,9.62)
KAHN2	Estudio Prospectivo	Veteranos militares	Hombres	RR 6.69 IC 95% (4.63,9.66)
KARAKA	Casos y controles anidados. Controles en la población		Ambos	RR 2.20 IC 95% (1.26,3.84)
KATANC	Estudio de Corte Transversal	Personas de raza blanca del Medicare y personas de raza negra de la población general	Ambos	RR 2.44 IC 95% (1.44,4.11)
KIM	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Hombres	RR 2.31 IC 95% (1.44,3.72)
KIM	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Mujeres	RR 1.74 IC 95% (0.85,3.57)
KIRAZ	Estudio de Corte Transversal	Grupo rural que cocinaba con biomasa y grupo urbano que cocinaba con aceite combustible	Mujeres	RR 6.86 IC 95% (2.47,19.06)
KLAYTO	Estudio de Corte Transversal	Empleados	Ambos	RR 5.75 IC 95% (2.50,13.24)
KOJIMA	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 3.02 IC 95% (1.87,4.86)
KOJIMA	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 2.80 IC 95% (1.05,7.52)
KRZYZA	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 2.63 IC 95% (1.09,6.38)

KRZYZA	Estudio Prospectivo		Mujeres	RR 1.41 IC 95% (0.82,2.41)
LAI	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 5.62 IC 95% (3.43,9.22)
LAI	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 1.77 IC 95% (0.75,4.18)
LAM1	Estudio Prospectivo	Empleados	Hombres	RR 4.05 IC 95% (1.31,12.50)
LAM1	Estudio Prospectivo	Empleados	Mujeres	RR 26.61 IC 95% (2.08,339.00)
LAM2	Estudio de Corte Transversal	Veteranos militares	Hombres	RR 2.68 IC 95% (1.92,3.75)
LAM3	Estudio Prospectivo	Veteranos militares	Hombres	RR 1.81 IC 95% (0.83,3.98)
LEBOWI	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Hombres	RR 5.02 IC 95% (1.76,14.35)
LEBOWI	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Mujeres	RR 1.66 IC 95% (1.07,2.59)
LEE	Estudio Prospectivo	Familiares de inmigrantes	Hombres	RR 4.73 IC 95% (0.65,34.28)
LEE	Estudio Prospectivo	Familiares de inmigrantes	Mujeres	RR 1.74 IC 95% (0.60,5.09)
LINDBE	Estudio Prospectivo	Residentes por largo tiempo	Ambos	RR 2.28 IC 95% (1.34,3.88)
LINDST	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 1.84 IC 95% (1.50,2.25)
LUNDB1	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Ambos	RR 3.16 IC 95% (2.01,4.97)
MADOR	Casos y controles. Controles hospitalizados	Veteranos militares	Hombres	RR 18.20 IC 95% (0.84,396.21)
MANNI1	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 2.69 IC 95% (2.16,3.34)
MANNI1	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 3.18 IC 95% (2.61,3.88)
MANNI2	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 2.64 IC 95% (2.24,3.12)
MANNI3	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.47 IC 95% (0.99,2.17)
MARAN1	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 6.05 IC 95% (4.41,8.30)
MARAN2	Estudio Prospectivo		Ambos	RR 5.47 IC 95% (3.29,9.11)
MARCUS	Estudio Prospectivo	Personas con ancestros Japoneses	Hombres	RR 2.17 IC 95% (1.20,3.90)
MATHES	Casos y controles. Controles en la población		Ambos	RR 3.14 IC 95% (1.78,5.51)
MENEZ2	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.54 IC 95% (1.08,2.17)
MENEZ3	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.11 IC 95% (0.80,1.54)
MENEZ4	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.65 IC 95% (1.04,2.63)
MENEZ5	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.64 IC 95% (1.16,2.33)
MENEZ6	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 2.73 IC 95% (1.85,4.03)
MONTNE	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 2.39 IC 95% (1.88,3.04)
MUELLE	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Hombres	RR 4.41 IC 95% (1.01,19.20)
MUELLE	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Mujeres	RR 1.60 IC 95% (0.26,9.92)
NIEPSU	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 3.94 IC 95% (1.78,8.74)
NIHLEN	Estudio Prospectivo	Residentes por largo tiempo	Ambos	RR 3.19 IC 95% (1.99,5.11)
NILSSO	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 2.78 IC 95% (1.50,5.14)
NILSSO	Estudio Prospectivo		Mujeres	RR 5.93 IC 95% (4.02,8.75)
PEREZP	Casos y controles. Controles mixtos.		Mujeres	RR 1.30 IC 95% (0.69,2.44)
PETO	Estudio Prospectivo	Grupos ocupacionales (Trabajadores de transporte y oficina) y una muestra identificada por censo	Hombres	RR 25.48 IC 95% (1.59,409.05)
RENWIC	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 3.31 IC 95% (1.54,7.12)

RICCIO	Estudio de Corte Transversal	Pacientes	Ambos	RR 2.03 IC 95% (1.62,2.53)
SARGEA	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 1.40 IC 95% (1.25,1.58)
SHAHAB	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 2.14 IC 95% (1.87,2.46)
SHIN	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.87 IC 95% (1.14,3.09)
SICHLE	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 2.17 IC 95% (1.63,2.91)
SILVA	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Ambos	RR 1.59 IC 95% (0.96,2.63)
SPEIZE	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Hombres	RR 11.40 IC 95% (0.69,187.05)
SPEIZE	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Mujeres	RR 4.20 IC 95% (1.51,11.66)
STROM	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Hombres	RR 2.81 IC 95% (1.60,4.96)
TANG	Estudio Prospectivo	Profesionales/Hombres de negocios, servidores públicos, población general por áreas socialmente deprivadas, trabajadores industriales	Hombres	RR 4.12 IC 95% (2.33,7.28)
THUN	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Hombres	RR 8.96 IC 95% (6.66,12.06)
THUN	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Mujeres	RR 8.05 IC 95% (6.17,10.50)
TODD	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Hombres	RR 6.88 IC 95% (0.96,49.58)
TODD	Estudio Prospectivo	Miembros del hogar	Mujeres	RR 0.89 IC 95% (0.22,3.57)
TRUPIN	Estudio de Corte Transversal	Suscriptores de teléfono	Ambos	RR 3.45 IC 95% (2.59,4.59)
TSUSHI	Estudio de Corte Transversal	Voluntarios	Ambos	RR 5.42 IC 95% (2.42,12.12)
TVERDA	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 2.88 IC 95% (1.31,6.33)
VESTBO	Estudio de Corte Transversal		Ambos	RR 1.91 IC 95% (1.65,2.20)
VIEGI2	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 1.39 IC 95% (0.83,2.32)
VIEGI2	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 1.20 IC 95% (0.80,1.80)
VONHER	Estudio de Corte Transversal		Hombres	RR 5.61 IC 95% (4.28,7.36)
VONHER	Estudio de Corte Transversal		Mujeres	RR 3.79 IC 95% (2.95,4.88)
WEISS	Estudio de Corte Transversal	Voluntarios	Hombres	RR 3.42 IC 95% (0.79,14.77)
WILSO1	Estudio de Corte Transversal	Miembros del hogar	Ambos	RR 3.93 IC 95% (2.50,6.16)
XIAO	Casos y controles. Controles en la población		Ambos	RR 4.79 IC 95% (2.57,8.92)
XU	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Hombres	RR 1.26 IC 95% (1.07,1.48)
XU	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Mujeres	RR 2.61 IC 95% (1.85,3.68)
YAMAGU	Estudio de Corte Transversal	Residentes por largo tiempo	Ambos	RR 1.97 IC 95% (1.60,2.43)
YUAN	Estudio Prospectivo		Hombres	RR 1.40 IC 95% (0.80,2.45)
ZIELI1	Estudio de Corte Transversal	Voluntarios	Ambos	RR 2.06 IC 95% (1.81,2.35)
ZIELI2	Estudio de Corte Transversal	Voluntarios	Hombres	RR 2.45 IC 95% (2.18,2.74)
ZIELI2	Estudio de Corte Transversal	Voluntarios	Mujeres	RR 1.40 IC 95% (1.29,1.53)
ZIETKO	Casos y controles. Controles en la población		Hombres	RR 77.17 IC 95% (4.23,1408.01)
ZIETKO	Casos y controles. Controles en la población		Mujeres	RR 44.23 IC 95% (2.23,875.91)

Tabaquismo de segunda mano:

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población	Población	Tamaño del efecto e intervalos de confianza
Eisner MD, 2005	Cohorte Retrospectiva	Autorreporte de exposición al humo de segunda mano durante la vida en la casa y en el trabajo	Autorreporte de diagnóstico por un medico de bronquitis crónica, enfisema o EPOC.	Muestra de población de adultos de los estados unidos entre los 55-75 años	2113 sujetos. 386 con EPOC	Cuartil más alto de exposición en casa: 1.55 (1.09 a 2.21) Cuartil más alto de exposición en el trabajo: 1.36 (1.002 a 1.84)
Yin P, 2007	Estudio de Corte Transversal	Autorreporte de exposición al humo de segunda mano acumulada en la casa y en el trabajo	VEF_1/CVF <0.70	Muestra basada en la población de China (Guangzhou). Adultos de 50 o más años.	6,497 no fumadores con espirometría válida	Alto nivel de exposición en casa: 1.60 (1.23 a 2.10) Alto nivel de exposición en el trabajo: 1.50 (1.14 a 1.97) Alto nivel de exposición combinada: 1.48 (1.18 a 1.85)
Jayet P, 2005	Cohorte Prospectiva	Autorreporte de exposición durante los últimos 12 meses en el trabajo y otras áreas.	Incidencia de síntomas de bronquitis Remisión de síntomas de bronquitis	SAPALDIA Estudio basado en la población de Adultos de Suiza	1,421 no fumadores seguidos por dos años.	HR 1.33 (1.11 a 1.59) HR 0.86 (0.71 a 1.03)
Simoni M, 2007	Estudio de Corte Transversal	Alguna exposición a un esposo/compañero fumador Alguna exposición al humo de cigarrillo en el sitio de trabajo.	Autorreporte de diagnóstico por un medico de asma, enfisema o bronquitis crónica. Síntomas de bronquitis crónica (por lo menos 3meses/año	Estudio poblacional en mujeres italianas no fumadoras	2,195 mujeres no fumadoras	Exposición al humo de cigarrillo tanto en la casa como en el trabajo 2.24 (1.40 a 3.58) 1.52 (1.07 a 2.15)
Dayal H, 1994	Estudio de Casos y Controles	Exposición actual doméstica a humo de cigarrillo de segunda mano.	Autorreporte de asma, bronquitis crónica o enfisema	Estudio poblacional de 4200 casas en Filadelfia.	219 casos de no fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva; 657	Altos niveles de exposición al humo de cigarrillo de segunda mano (>1 paquete/día) 1.86; 1.2 a 2.86

					controles pareados por edad, género y barrio.	
Jindal SK, 2005	Estudio de Corte Transversal	Si vivió alguna vez con un fumador (como adulto, en la infancia)	Autorreporte de síntomas de bronquitis crónica (definición estándar)	Muestra basada en la población de adultos de 35 o más años que viven en India	26,627 no fumadores (o <1 año de fumar)	Expuestos alguna vez a humo de cigarrillo 1.398 (1.213 a 1.612) Solo en la infancia 1.276 (0.927 a 1.756) Solo como adultos 1.625 (1.366 a 1.934) Ambos 1.201 (0.989 a 1.459)
Sezer H, 2006	Estudio de Casos y Controles	Si vivió con un fumador regular por lo menos durante 10 años.	Diagnóstico de EPOC (criterios no especificados)	Mujeres Turcas diagnosticadas con EPOC en una clínica pulmonar universitaria y controles pareados.	74 mujeres no fumadoras con EPOC (que nunca han trabajo) y 74 controles pareados por la misma área de captación	Duración de vivienda con el fumador: 10-19 años 1.188 (0.576 a 5.675) 20-29 años 2.461 (0.826 a 7.331) 30+ años 4.957 (1.654 a 14.855)
Leuenberger P, 1994	Estudio de Corte Transversal	Autorreporte de exposición al humo de cigarrillo en la casa o en el trabajo durante los últimos 12 meses	Bronquitis crónica (definición estándar)	Estudio SAPALDIA – Estudio poblacional de adultos de Suiza entre los 18-60 años	4197 no fumadores	1.65 (1.28 a 2.14)
			Bronquitis (tos usual o flema)			1.59 (1.17 a 2.14)
Iribarren C, 2001	Estudio de Corte Transversal	Autorreporte de exposición al humo de cigarrillo en la casa, espacios pequeños diferentes a la casa, grandes áreas bajo techo (promedio de número de	Autorreporte de diagnóstico de enfisema por parte de un médico	Chequeos de salud multifásicos en Kaiser Norte de California entre 1979-1985 en San Francisco o Oakland	42,721 no fumadores desde los 15 años.	Cualquiera vs Ninguno 1.60 (0.78 a 3.42) Pesado vs ninguno: 3.02 (1.22 a 7.34)
			Autorreporte de tos crónica			Cualquiera vs ninguno: 1.22 (1.00 a 1.49)

		horas/semana en cada sitio) Total computado de duración semanal (horas/semana)				Pesado vs ninguno: 1.60 (1.22 a 2.10)
Robbins A, 1993	Cohorte Prospectiva	Autorreporte de exposición acumulada en la casa y el trabajo	Autorreporte de bronquitis crónica (definición estándar)	Estudio AHSMOG – Muestra basada en la población de Adventistas del séptimo día que viven en California de 25 o más años examinados en 1977 y 1987	3914 no fumadores	Solo en la infancia: 1.15 (0.71 a 1.84) Solo como adultos: 1.27 (0.86 a 1.83) Ambos: 1.71 (1.27 a 2.27)
			Enfermedad obstructiva de la vía aérea (asma, bronquitis crónica o enfisema)			Solo en la infancia: 1.09 (0.69 a 1.79) Solo como adultos: 1.28 (0.90 a 1.79) Ambos: 1.72 (1.31 a 2.23)
Berglund 1999	Cohorte Prospectiva	Alguna exposición al humo de cigarrillo en la casa o en el trabajo (por lo menos 1 hora/día por lo menos durante un año) Años trabajando o viviendo con un fumador	Obstrucción de la vía aérea VEF1/VFC <65% or VEF1% <75%	Estudio AHSMOG – Seguimiento en 1993	1391 miembros de la cohorte que fueron seguidos y tenían espirometría No fumadores actuales ni previos fueron aceptados.	1.44 (1.02 a 2.01) Años viviendo o trabajando con un fumador fueron “no significativos”
Maziak W, 2005	Estudio de Corte Transversal	Puntaje acumulado basado en la exposición en la casa, en el trabajo, síntomas irritativos sensitivos, etc.	Tos crónica recurrente Autorreporte de diagnóstico de bronquitis crónica/ enfisema por un médico VEF1	Muestra basada en la población de adultos entre los 18-65 años que viven en Aleppo, Siria.	2038 participantes 1118 no fumadores actuales.	Nivel leve: 1.3 (0.8 a 1.9) Alto 1.9 (1.2 a 2.9) 1.1 (0.5 a 2.2) 1.2 (0.5 a 2.7) Hombres

						Leve: -47 (-215 a 122) Alto: 34 (-141 a 209) Mujeres Leve: -88 (-165 a -11) Alto: -59 (-137 a 19)

Biomasa:

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Población	Tamaño del efecto e intervalos de confianza
Dossing et al 1994	Estudio de Casos y controles definido por enfermedad	Exposición a madera sin medición directa	VEF1/CVF <70% y VEF1<70% de lo predicho; <15% o <250ml de reducción absoluta de VEF1 posterior a la inhalación de 200 µg de salbutamol	Adultos con EPOC	50 casos y 71 controles	OR 17.42 (10.58 a 28.68)
Dennis et al 1996	Estudio de Casos y controles definido por enfermedad	Exposición a madera y gasolina. Sin medición directa	VEF1/CVF <70% y VEF1<70% de lo predicho	Mujeres de 35 años o más con EPOC	104 casos y 104 controles	OR 3.92 (1.7 a 9.1)
Orozco-Levi et al 2006	Estudio de Casos y controles definido por enfermedad	Exposición a madera, carbón o ambos. Se reporta la duración de la exposición	VEF1/CVF <70% y VEF1<80% de lo predicho. <12% de cambio en el VEF1 posterior a la inhalación de 400 µg de salbutamol	Mujeres mayores de 50 años con EPOC	60 casos (hospitalizados) y 60 controles	Madera OR .8 (0.6 a 6.0), Carbón OR 1.5 (0.5 a 4.6)), Ambos: OR 4.5 (1.4 a 14.2)
Regalado et al 2006	Estudio de corte transversal	Exposición a biomasa y gases. PM10 medido por 1h mientras cocinaban.	Criterios de GOLD para diagnóstico de EPOC	Mujeres adultas no fumadoras	Biomasa 778, Gas 67 sujetos	Biomasa OR 1.5 (0.5 a 4.3)
Liu et al 2007	Estudio de corte transversal	Exposición a biomasa, carbón y gas licuado del	Criterios de GOLD para diagnóstico de	Adultos de 40 o más años	Biomasa 1306, Carbón 172, Gas licuado del	Biomasa: OR 1.72 (1.27 a 2.35)

		petróleo. Medida de So2, NO2, CO y PM10 directamente.	EPOC	Mujeres no fumadoras de 40 a más años	petróleo 1808 Biomasa 744, Carbón 90, Gas licuado del petróleo 995.	Carbón: OR 1.55 (0.74 a 3.22), GLP: referencia Biomasa: OR 3.11 (1.63 a 5.94) Carbón: 2.77 (0.83 a 9.26), GLP: Referencia
Zhong et al 2007	Estudio de corte transversal	Exposición a biomasa. Sin medición directa	Criterios de GOLD para diagnóstico de EPOC	Adultos de 40 o más años	10661 (nunca expuestos), 9584 alguna vez expuestos	OR 1.35 (1.20 a 1.52)
Caballero et al 2008	Estudio de corte transversal	Exposición a madera por más de 10 años. Sin medición directa	VEF1/CVF <70% posterior al broncodilatador (200 µg de salbutamol)	Adultos de 40 o más años	2175 (no expuestos); 3364 (alguna vez expuestos)	OR 2.42 (2.0 a 2.92) (expuestos por 10 años o más)
Xu et al 2007	Estudio de casos y controles definidos por exposición a combustible sólido y cigarrillo	Exposición a electricidad/ gas, carbón, leña/ paja Sin medición directa	Diagnóstico en el hospital	Adultos de 35 o más años	1743 casos, 1743 controles.	Carbón: OR 1.32 (0.79 a 2.20) Leña / Paja: OR 0.71 (0.46 a 1.10)
Chapman et al 2005	Cohorte retrospectiva (Cambio a estufa de chimenea)	Exposición a carbón Sin medición directa	Diagnóstico en el hospital	Estudio realizado en población de China	20453 sujetos	OR 5.15 (4.62 a 5.74)
Sezer et al 2004	Estudio de casos y controles definido por diagnóstico de EPOC	Exposición a biomasa Sin medición directa	Diagnóstico en el hospital	Mujeres no fumadoras de 38 o más años	74 casos de EPOC y 74 sujetos sanos.	Mujeres expuestas a biomasa por 30 años o más: OR 6.61 (2.17 a 20.18)
Ekici et al 2005	Estudio de casos y controles definido por tipo de combustible	Exposición a biomasa y gas licuado del petróleo Sin medición directa	Criterios del BMRC (British Medical Research Council) para diagnóstico de bronquitis crónica y obstrucción crónica de la vía aérea definida por VEF1/CVF <70	Mujeres no fumadoras de 40 o más años	Biomasa (casos): 397 Gas licuado del petróleo (Control): 199	OR 2.5 (1.4 a 4.0)

Kiraz et al 2003	Estudio de casos y controles definido por tupo de combustible	Exposición a biomasa y gas licuado del petróleo Sin medición directa	ATS y BRMC	Mujeres adultas	Biomasa: 242 y no-biomasa: 102	OR 28.9 (8.7 a 95.9)

Exposición Ocupacional:

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Población	Tamaño del efecto e intervalos de confianza
Korn et al., 1987	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos, gases/humos	VEF1/CVF < 60%	Estudio poblacional de seis ciudades en los estados unidos	8515 sujetos	OR 1.53 (1,17-2,08)
Viegi et al, 1991	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos, gases y humos.	VEF1/CVF <70%	Estudio poblacional del área Po delta en el norte de Italia	763 sujetos de sexo masculino	OR 1.45
Fishwich et al, 1997	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos, gases y humos.	VEF1/CVF <75% y síntomas de bronquitis crónica	Estudio poblacional en cuatro áreas de Nueva Zelanda (ECRHS)	1132 sujetos.	OR 3.13 (1.07-9,12)
Sunyer et al, 1998.	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos, gases/humos; matriz de exposición laboral (exposición alta vs baja)	VEF1/CVF <70%	Estudio poblacional en cinco áreas en España (ECRHS)	1735 sujetos	OR 3.0 (1.0-9-4) para exposición alta a polvo mineral.
Krzyzanowski et al, 1986	Cohorte Longitudinal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos	Tasa de disminución en VEF1	Estudio poblacional en Cracow, Polonia.	1824 sujetos	Disminución acelerada en VEF1 con exposición a polvos.
Humerfelt et al, 1993	Cohorte Longitudinal	Auto reporte de exposición ocupacional a 11 agentes aerotransportados (polvos, gases, vapores y humos)	Tasa de disminución en VEF1	Estudio poblacional en Bergen, Noruega	951 sujetos	Disminución acelerada en VEF1 con exposición a gas de dióxido de azufre y humos de metales.
Bakke et al, 1991	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a 11 agentes aerotransportados (polvos, gases, vapores y humos)	Limitación al flujo de aire (VEF1/CVF < 0.70 y VEF1 <80% de lo predicho)	Estudio poblacional en Noruega	1512 sujetos	Exposición ocupacional a polvo de cuarzo y asbestos fue asociada con limitación al flujo de aire.
Xu et al, 1992	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos, gases/humos	VEF1, VEF1/CVF, FEF 25-75	Estudio poblacional en Beijing, China	3606 sujetos	Exposición a polvo fue asociada con una disminución en VEF1, VEF1/CVF y FEF 25-75; exposición a gases/humos con disminución de VEF1 y CVF.

de Meers et al, 2001	Cohorte de corte transversal	Matriz de exposición ocupacional	VEF1, VEF!/CVF	Estudio poblacional en Holanda (ECRHS)	1906 sujetos	Exposición a polvo orgánico fue asociada con disminución en VEF1, -63ml (-118, -8); exposición a polvo mineral con disminución en VEF1/CVF, -1.1% (-1.8, -0.3)
Jaén et al, 2006	Cohorte de corte transversal	Auto reporte de exposición ocupacional a polvos, gases y humos	VEF1, VEF1/CVF, FEF 25-75	Estudio población en un área urbana-industrial de Cataluña, España.	497 sujetos	Exposición a polvos, gases o humos >15 años fue asociada con VEF1 -80ml (-186, -26); VEF1/CVF, -1,7% (-3.3, -0.2); FEF 25-75, -163 ml (-397, -71)
Hnizdo et al, 2002	Cohorte de corte transversal	Auto reporte del trabajo más largo y codificación estándar de ocupación e industria	EPOC (VEF1/CVF <0.70 y VEF1 <80% de lo predicho)	Estudio poblacional en Estados Unidos NHANES III	9823 sujetos	OR para EPOC fueron aumentados para múltiples ocupaciones e industrias
Matheson et al, 2005	Cohorte de corte transversal	Auto reporte del trabajo más largo y codificación estándar de ocupación; matriz de exposición ocupacional.	EPOC (VEF1/CVF <0,70 con producción crónica de esputo o DLCO <80% de los predicho y disnea)	Estudio poblacional en Australia	1232 sujetos	OR 2.70 (1.39-5.23) para exposición a polvo biológico.
Boggia et al, 2008	Cohorte Prospectiva	Auto reporte de vapor, polvo o humo con revisión experta de clasificación del trabajo por confirmación.	EPOC (Bronquitis crónica clásica más VEF1/CVF <0.70 y VEF1 <80% de lo predicho)	Programa de supervisión de trabajo basada en la población italiana.	2734 hombres	OR de exposición ocupacional 2.62 (2.02 a 3.41)
Weinmann et al, 2008	Casos y controles	Auto reporte ocupacional de exposición asociado a revisión de expertos.	Diagnóstico de EPOC basados en un algoritmo validado	Kaiser Permanente del Noreste	388 casos con EPOC, 356 controles pareados.	OR de exposición a cualquier polvo, gas, vapor, sensibilizadores, solventes orgánicos o emisiones de diesel 1.5 (1.1-2.1)
Blanc et al, 2008	Casos y controles	Auto reporte VGDF en el trabajo más largo; matriz de exposición laboral	EPOC (por uso de servicios de la salud); subconjunto con estadio de GOLD 2 o mayor	Miembros del plan de salud Kaiser Permanente del Norte de California	1202 adultos con EPOC pareados con 302 controles.	VGDF (Vapores, gases, polvo y humos): OR, 2.11 (1.59 a 2.82). Categoría de la matriz de exposición ocupacional más alta vs la más baja: OR 2,27 (1.46 a 3.52)

Tuberculosis

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del Factor de Riesgo	Desenlace evaluado	Características de base de la población	Población	Tamaño del efecto e intervalos de confianza
Baig et al 2010	Serie de casos	Cuestionario (autorreportado). Cambios en la radiografía de tórax	VEF1/CVF post broncodilatador	Pacientes referidos con tuberculosis en el pasado, Cambios en la radiografía de tórax y disnea.	47	55,3% de obstrucción, 14,8% mixto (obstructivo/restrictivo)
Chan-Yeung et al 2007	Casos y controles	Cuestionario (autorreportado).	VEF1/CVF post broncodilatador	Pacientes con diagnóstico de EPOC de forma consecutiva	289 (casos)	No se encontró asociación con análisis multivariado
Pasipanodya et al 2007	Casos y controles prospectivo	Cultivo para tuberculosis	VEF1/CVF pre broncodilatador	Pacientes con cultivos positivos para tuberculosis que completaron 20 semanas de tratamiento	121 (casos)	Casos: 15% de obstrucción y 13% mixto (obstructivo/restrictivo) Controles: 3% y 1% respectivamente
Govender et al 2011	Casos y controles	Cuestionario (auto-reportado).	VEF1/CVF	Pacientes con EPOC que iban a la clínica	110 (casos)	OR rango 7.7–8.1 (dependiendo del modelo)
Vargha 1983	Cohorte (seguimiento a 15 años)	Historia Clínica	VEF1/CVF	Pacientes dado de alta como curados entre 1958-1959	99	Después de 15 años en pacientes medicamente tratados, 52% tenían obstrucción (34,8% sin obstrucción inicial desarrollaron una nueva obstrucción y 12% con obstrucción inicial presentaron pruebas de función pulmonar normales)
Willcox and Ferguson 1989	Cohorte retrospectiva (Promedio de seguimiento 5.6 años)	Historia Clínica Radiografía de Tórax	VEF1/CVF y/o Volumen residual >120% de lo predicho	Todos los pacientes tratados por tuberculosis en la clínica	71	68% tenían obstrucción, los pacientes jóvenes presentaban una razón VEF1:CVF significativamente menor y un volumen residual mayor comparada con los controles

						pareados
Plit et al 1998	Cohorte prospectiva (seguimiento 6 meses)	Cultivo para tuberculosis y radiografía de tórax	VEF1/CVF	Pacientes hospitalizados con el primer episodio de tuberculosis.	74	Posterior a la finalización del tratamiento, 28% (n=21) presentaban obstrucción, 62% (n=13) de esos eran nuevos
Radovic et al 2011	Cohorte prospectiva (seguimiento a seis meses)	Cultivo para tuberculosis y radiografía de tórax	VEF1/CVF post broncodilatador	Pacientes con Tuberculosis cavitatoria recientemente diagnosticada con pruebas de función pulmonar iniciales normales	40	Posterior a la finalización del tratamiento, 35% de los pacientes desarrollaron una nueva obstrucción a la vía aérea.
Snider et al 1971	Estudio de corte transversal	Historia clínica	VEF1/CVF	Pacientes a la salida de hospitalización	1403	Obstrucción en 23%, Mixto (obstructivo/restrictivo) en 19%
Ramos et al 2006	Estudio de corte transversal	Historia clínica y radiografía de tórax	No definido	Casos de Tuberculosis compleja referidos que tenían pruebas de función pulmonar	43	Obstrucción en 24%, Mixto (obstructivo/restrictivo) en 34%
Chung et al 2011	Estudio de corte transversal	Cultivo para tuberculosis	VEF1/CVF	Pacientes sin cultivos positivos de tuberculosis en quienes se hicieron pruebas de función pulmonar posterior al tratamiento para tuberculosis	115	Obstrucción en 48,6%, Mixto (obstructivo/restrictivo) en 9,3%
Gothi et al 2007	Estudio de corte transversal	Historia Clínica	VEF1/CVF post broncodilatador	Pacientes referidos para investigación de CAO	268	77,7% de bronquiolitis obliterante se presentó debido a Tuberculosis previa.
Girdler-Brown et al 2008	Estudio de corte transversal	Cuestionario (autoreportado).	VEF1/CVF pre broncodilatador	Trabajadores despedidos	610	De los pacientes con EPOC, 45% habían tenido o tenían actualmente Tuberculosis.
Lam et al 2010	Estudio de corte transversal	Cuestionario (autoreportado). Radiografía de tórax	VEF1/CVF pre broncodilatador y el límite inferior de lo normal	Estudio de Cohorte poblacional en Guangzhou	8066	OR 1.37 (1.13–1.67)

Menezes et al 2007	Estudio de corte transversal (multicéntrico)	Cuestionario (autoreportado).	VEF1/CVF post broncodilatador	Muestreo en múltiples etapas.	5571	OR 2.33 (1.50–3.62)
Caballero et al 2008	Estudio de corte transversal (multicéntrico)	Cuestionario (autoreportado).	VEF1/CVF post broncodilatador	Muestreo en múltiples etapas.	5539	OR 2.94 (1.58–5.49)
Lamprecht et al 2011	Estudio de corte transversal (multicéntrico)	Cuestionario (autoreportado).	VEF1/CVF post broncodilatador y el límite inferior de lo normal	Muestreo basado en la población, solo no fumadores	4291	Mujeres: OR 1.47 (0.69–3.12) Hombres: OR 1.65 (0.43–6.34)
Idolor et al 2011	Estudio de corte transversal	Cuestionario (autorreportado).	VEF1/CVF post broncodilatador	Muestreo en múltiples etapas aleatorizado	722	OR 6.31 (2.67–15.0)
Lee et al 2011	Estudio de corte transversal	Solamente radiografía de tórax	VEF1/CVF pre broncodilatador y el límite inferior de lo normal	Muestreo en múltiples etapas, estratificado y agrupado.	3687	OR 2.56 (1.84–3.56)

Anexo 10

Matriz de socialización

Alcances, objetivos, preguntas y desenlaces

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
1	Andrés Olaya	Novartis		Favor realizar emailing para conocer la evolución del desarrollo de las guías, cronograma si es posible	2	Alcances, objetivos, preguntas y desenlaces	1
2	Jaqueline Pavía	Neumóloga de la Fundación Santa Fe		¿Qué tipo de estudios serán incluidos?	1	Alcances, objetivos, preguntas y desenlaces	1
3	Andrea Espinosa	Glaxo SmithKline		¿Quisiera saber por qué no hay pregunta económica relacionada con el tratamiento farmacológico?	1	Alcances, objetivos, preguntas y desenlaces	2: Teniendo en cuenta el alcance y objetivo de la guía y consideraciones de prioridad y respuesta clínica de validez y consistencia se considero realizar la evolución económica en la pregunta de prevención.

4	Victoria Molina	Sociedad Colombiana de Fisioterapia		El presente documento recoge el análisis y las propuestas de modificación o ampliación de la Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EPOC en población adulta, elaborado por el grupo de expertos de la Asociación Colombiana de Fisioterapia. Esperamos que este documento aporte a las discusiones interdisciplinares que nos permitan ampliar los análisis y construir guías integrales en nuestro país. Título: Ampliar el título de la guía incluyendo la rehabilitación. Título sugerido: Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Rehabilitación y seguimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en población adulta. Justificación: Con el fin de posibilitar la discusión y aporte interdisciplinar es necesario contar con una definición más amplia de la EPOC. Se propone la siguiente definición: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se caracteriza por la obstrucción no reversible de la vía aérea, con un curso crónico, progresivo en el que la alteración del intercambio gaseoso produce disfunción sistémica, con la consecuente reducción de la capacidad y tolerancia para la actividad física, conduciendo a deficiencias funcionales, nutricionales y psicológicas con lo cual el paciente presenta un notorio compromiso en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) y restricción en la participación social alterando la calidad de vida. Preguntas complementarias: A continuación se presentan las preguntas necesarias para dar cuenta del trabajo y la discusión interdisciplinar. Cada pregunta se presenta con parte de la evidencia científica disponible en la literatura.	2	Alcances, objetivos, preguntas y desenlaces	2. Se realizo una reunión con los representantes del la sociedad colombiana de fisioterapia, se reviso cada punto expuesto, las implicaciones en alcances y objetivos, se acepto la incorporación de la rehabilitación en el titulo, con respecto a los otros puntos algunos estaban incorporados en la preguntas de la guía y otros salían del alcance de la misma.

				Preguntas relacionadas con prevención: ¿Cuáles son las estrategias más efectivas para la prevención primaria de la EPOC? Preguntas relacionadas con el diagnóstico: Dentro de las diferentes herramientas de evaluación, ¿Cuál o cuáles tendrían el mejor rendimiento para la medición del impacto de la severidad de la enfermedad y el impacto en el estado de salud en la condición física, calidad de vida y capacidad funcional del paciente con EPOC? Preguntas relacionadas con el seguimiento: ¿Cuáles son los test y medidas de mejor desempeño en el seguimiento funcional y de calidad de vida del paciente con EPOC? Preguntas relacionadas con el tratamiento: ¿Cuales son las estrategias no farmacológicas que mejoran la calidad de vida e incrementan la participación física y emocional del paciente con EPOC? Pregunta Económica: ¿Cuáles estrategias no farmacológicas son costo efectivas en el tratamiento del paciente con EPOC?			

* Categoría o tipo de opinión

1. Edición (ortografía, redacción)
1. Solicitud de aclaración de términos
2. Aporte
3. Comentarios positivos
4. Comentarios negativos

**Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión

- Documentos posibles: definición de alcance y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces críticos, recomendaciones, primera versión de la GPC, versión final de la GPC y sus productos: Versión larga, corta o versión para pacientes.
- Capítulo o paso metodológico al que pertenece la opinión según la presente Guía Metodológica

1. Anexos
2. Glosario
3. Introducción

***Resultados de la evaluación de la opinión

1. Incluida
2. No incluida

Anexo 11

Formato de reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC

Momento dentro del desarrollo de GPC	Estrategias para la participación de pacientes. Describa el método utilizado	Resultado. Resuma brevemente la información encontrada	Incorporación. Describa si la información fue o no incorporada a los contenidos de la GPC. En dónde fue incorporada y/o las razones para no hacerlo
1. Definición del alcance de una guía de práctica clínica	Consulta	Los pacientes fueron convocados a la socialización de alcances y objetivos.	
2. Formulación de preguntas	Participación:	Los pacientes participaron en la reunión de presentación de preguntas previa a la socialización en la cual dieron sus aportes e intereses.	Se incorporaron las sugerencias de los pacientes sobre las intervenciones en interés en las preguntas.
3. Identificación y graduación de desenlaces	Participación activa en la reunión	La participación activa de los pacientes consistió en la graduación de desenlaces según la metodología GRADE y la discusión sobre sus valores y preferencias en el momento de discutir los desenlaces a evaluar	Se incorporaron las sugerencias de los pacientes sobre los desenlaces que debían ser incluidos en el proceso de graduación y su votación se tuvo en cuenta para la graduación de los desenlaces.
4. Formulación de recomendaciones	Participación activa en todas las reuniones de generación de recomendaciones	Se realizó la evaluación de los valores y preferencias de los pacientes en todas las recomendaciones de la guía, a continuación se exponen las opiniones y aportes de los pacientes durante las reuniones que llevaron a realizar cambios importantes en las recomendaciones.	
		Al evaluar la exposición ocupacional a gases, vapores y humos consideran que es necesario evaluar que muchas personas expuestas no hacen parte de una empresa entonces no se puede hacer la recomendación solo como política de salud ocupacional porque muchos son trabajadores independientes y aún así presentan esa exposición.	Se decide que la recomendación sobre exposición a polvos, gases y/ humos no se va a limitar a las personas dentro de una empresa sino para todas las personas expuestas a polvos, gases y /o humos.
		Al evaluar el efecto de las técnicas que aumentan la presión al final de la espiración frente a la propuesta de especificar los dispositivos los pacientes expresaron sus preferencias	Se decidió recomendar el uso de técnicas (incluidos los dispositivos) que aumentan la presión al final de

		por dejar el campo abierto y no limitar a ciertos dispositivos que puede que no estén disponibles en todos los sitios del país.	la espiración sin poner un límite a la técnica o dispositivo que se pueda utilizar.
		Con respecto a la rehabilitación, expresaron sus preferencias sobre especificar las características mínimas que deberían tener los programas de rehabilitación pulmonar.	Se decide escribir en la recomendación sobre rehabilitación pulmonar, la duración mínima y la importancia de continuar el ejercicio en casa.
		Con respecto a la suplementación nutricional consideraron que no se debería limitar la recomendación a los pacientes con desnutrición dado que hay pacientes que todavía no estén en este punto y si se podrían beneficiar de un suplemento nutricional.	Se aceptaron las preferencias de los pacientes y se consideró sugerir la administración de suplementos nutricionales de forma individualizada en los pacientes con la EPOC estable
		Al evaluar la evidencia sobre la vacunación para neumococo se encontró que presentaba un efecto significativo en menores de 65 años, los pacientes expusieron que para ellos sería muy importante que se le pueda ofrecer la vacunación para todos los pacientes con EPOC así sean mayores o menores de 65 años, dado que si bien el efecto no es claro en los mayores de 65 años, es una política pública la vacunación contra neumococo para toda la población mayor de 65 años.	Se consideró recomendar la vacunación contra neumococo para todos los mayores de 65 años y sugerirla en los menores de 65 años.
5. Revisión de los documentos preliminares de una guía de práctica clínica	Consultas Entrega de documentos	Se enviaron documentos por correo electrónico con los resúmenes de las recomendaciones. Se les entregó en cada reunión de generación de recomendaciones un paquete con el resumen de la calificación de la evidencia y se explicó la forma de interpretar la información.	
6. Construcción del documento de información para pacientes	Reunión presencial	Se realizó una reunión con los pacientes para definir los temas que iban a ser incluidos en la guía de pacientes, donde ellos expresaron que querían que se incluyera de forma clara en la guía los siguientes temas: Definición de la EPOC, diagnóstico diferencial, para qué sirven los medicamentos y cómo se usan los inhaladores, qué cosas aparte de fármacos debe recibir el paciente, qué tipo de controles necesita, qué tipo de exámenes se	Se decidió incluir todas las preguntas mencionadas por los pacientes en la guía para pacientes y cuidadores

		necesitan y cada cuánto se recomiendan, qué vacunas se recomiendan, cómo debe hacerse la rehabilitación, cómo se deben hacer los oficios de la casa o el ejercicio, cómo se lleva el oxígeno al volar en avión, cómo se lleva el oxígeno a hacer ejercicio, cuándo se debe consultar a urgencias	
7. Formulación de indicadores e implementación	Consulta	Se tomaron en cuenta los valores y preferencias de los pacientes para cada recomendación como factor importante para la priorización de las recomendaciones para la implementación	Fueron priorizadas las recomendaciones

Anexo 12

Matriz de socialización

Reunión de socialización de recomendaciones.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
1	Alberto Rizo G, MD, PhD	Consultor Independiente	arg.saludpublica@gmail.com	1. En la sesión del pasado 31 de Julio en la U. Javeriana, hice un comentario sobre EPOC y residencia en poblaciones de altitud > 2.500 mts. Creo que se impone al menos un párrafo en donde se mencione/documente el efecto que tiene el residir en ciudades ubicadas a mas de 2000 mts sobre el nivel del mar y la hipoxia + poli-globulia. 2. Les recomiendo mirar este enlace (Wikipedia) que indica que casi 30 millones de colombianos habita en ciudades con altitud de 2,000 mts snm o más. Esto equivale al 60% de la población. Con seguridad, estas personas tenemos poliglobulia y la saturación de oxigeno arterial en sangre, presenta una diferencia con la de la población que habita las ciudades de la costa, de los valles o la que habita las faldas de las tres cordilleras. Como no tenemos un estudio de EPOC en estas	2	Recomendaciones	2. Dado que las recomendaciones parten de la mejor evidencia disponible. Con respecto a oxigeno la evidencia de mejor calidad corresponde a la revisión sistemática realizada por la colaboración Cochrane en la cual no se hacen diferenciaciones con respecto a la altura, pero si con respecto a poliglobulia y hipoxia. Consideramos no existe evidencia de calidad suficiente para hacer recomendaciones diferenciales con respecto a la altura pero si con respecto a hipoxemia y

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				poblaciones de mayor altitud, no tenemos argumentos para decir que hay una mayor o menor prevalencia de esta condición. Alerto sobre este hecho para que alguna consideración en referencia sea incluida en el texto de la GPC sobre EPOC que están Uds. preparando.			poliglobulia. (esta última se encuentra dentro de la guía)
2	Yolanda Sandoval Gil	Ministerio de Salud y Protección Social	ysandoval@minsalud.gov.co	Favor incluir en las recomendaciones toda la información presentada en día 31 de enero en la universidad javeriana.	1	Recomendaciones	1. Toda la información presentada en la reunión hace parte del contenido de la guía.
3	Yolanda Sandoval Gil -	Ministerio de Salud y Protección Social	ysandoval@minsalud.gov.co	1. RECOMENDACIÓN GAI. ¿Los pacientes adultos expuestos a tabaquismo, tabaquismo de segunda mano, humo de biomasa, exposición ocupacional o tuberculosis pulmonar están en riesgo de desarrollar EPOC? Comentario. Tabaquismo. Se sugiere incluir el equivalente en número de cigarrillos/día, dado que esta es una cifra de mejor recordación para los pacientes. Tabaquism	1	Recomendaciones	2. *Con respecto al conteo de cigarrillos incluimos las definiciones contempladas en la literatura (Índice de Birkman y numero de paquetes año) tanto en la versión completa de la guía como en la de pacientes se harán las aclaraciones pertinentes para realizar el cálculo el cual es sencillo. *La definición de tabaquismo de

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				o de segunda mano. Se sugiere incluir la definición de este término e incluso los equivalentes como humo ambiental de tabaco 2. RECOMENDACIÓN GAI. ¿Cuáles son los parámetros necesarios para el diagnóstico de la EPOC y diagnostico diferencial? Comentario. Se sugiere enfatizar en la recomendación, que la historia clínica puede convertirse en un instrumento estructurado para la para búsqueda de casos de EPOC, siempre y cuando se incluyan las preguntas de los cuestionarios prediseñados para tamizar a la población de riesgo. 3. RECOMENDACIÓN GAI.. En pacientes adultos con diagnóstico de la EPOC. ¿Cuál o cuáles	2 2		segunda mano esta descrita en la Guía. 2. Es importante dentro del ejercicio clínico la realización una historia clínica que interrogue los elementos señalados para la recomendaciones de signos y síntomas y dentro de la consulta realizar el cuestionario estructurado sugerido por la guía pero dado que este solo tiene validez en pacientes con factores de riesgo, no se puede combinar las recomendaciones. 1.Todas las intervenciones en educación descritas se explicaran de forma clara y

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				son las estrategias no farmacológicas más adecuadas según la gravedad de la EPOC estable? Comentario. Educación. Se sugiere incluir educación sanitaria sobre características de la enfermedad y su evolución, uso de oxígeno y sus dispositivos, vacunación. La educación también a los cuidadores de los pacientes. Rehabilitación pulmonar. Tener en cuenta que esta recomendación no podría ser aplicada en atención primaria, y por lo tanto sería importante recomendar en la GAI los componentes del programa que pueden ser aplicados en el nivel primario de atención en salud. Terapia Respiratoria. Tener en cuenta que en el primer nivel de atención no se dispone de terapeutas, por lo tanto esta recomendación no podría ser aplicada en esas instituciones. Por lo tanto, algunas actividades podría ser realizada por una enfermera o auxiliar de enfermería?			precisa en la guía de pacientes y cuidadores. 2. En la guía se especifican los mínimos necesarios para un adecuado programa de rehabilitación, en caso de no estar disponibles en el primer nivel y ser requeridos por el paciente estos deberán ser remitidos a niveles de mayor complejidad. 2. En la recomendación y la evidencia se especifica cuales

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				Dentro de los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos disponibles para el seguimiento de la EPOC estable, cuál o cuáles son los que tendrían impacto clínico? Consulta Médica Se sugiere que el manejo de los pacientes con la EPOC se realice mediante el trabajo de un grupo interdisciplinario dedicado al cuidado integral de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Si bien esto es lo ideal , y lo colocan como " se sugiere", me parece que esta entidad clínica es muy frecuente y en muy pocas EAPB, se cuenta con una red de IPS, que brinde dicha posibilidad de atención, y además en un grupo importante de casos podrían ser muy bien manejados por médicos generales bien capacitados idealmente apoyados por una red telefónica o virtual de internistas	2		intervenciones de fisioterapia respiratoria son las que han mostrado impacto en los desenlaces de interés y requieren del manejo de fisioterapeutas respiratorios, en caso de ser requeridos por el paciente estos deberán ser remitidos a servicios que cuenten con el profesional. 2. En el plan de atención integral propuesto por la guía se hace precisión sobre el rol del neumólogo y/o internista en caso de no disponibilidad del neumólogo como coordinador de médicos generales con adecuado entrenamiento en el manejo de la EPOC. Pero se debe hacer

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				y/o Neumólogos. Se sugiere la administración de suplementos nutricionales de forma individualizada en los pacientes con la EPOC estable con el fin de mejorar la calidad de vida. Recomendación débil a favor de la intervención Se sugiere realizar la evaluación nutricional en todos los pacientes con la EPOC estable con el fin de individualizar el uso de la suplementación. Lo anterior también es lo ideal pero de nuevo aplica en alguna medida la observación con respecto a la disponibilidad de valoración por Nutricionista y en especial por un profesional que en forma equilibrada pueda definir que tanto se requiere un complemento nutricional comercial , y que tanta diferencia hace con una alimentación natural adecuadamente balanceada. La definición del uso de oxigenoterapia deberá realizarse con medición de gases arteriales. Si bien los	2		la precisión que en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad se considera el manejo debe ser primordialmente por medicina especializada. 2. La guía es elaborada con la mejor evidencia disponible y con importante participación de los valores y preferencias de los pacientes, esta recomendación se construye teniendo en cuenta estos dos elementos

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				gases arteriales " bien tomados y adecuadamente procesados " son mucho más precisos en su información considero que en la mayoría de los momentos de evaluación en la oxigenación , una oximetría de pulso adecamente tomada da buena información y es de mucho mayor acceso en cualquier sitio del país..			mencionados previamente. 2. La evidencia de uso de oxigeno domiciliario no incluye la pulso-oximetría para la formula de inicio, consideramos como grupo esta puede ser muy útil en el seguimiento de los pacientes pero no para el inicio de la terapia con oxigeno.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
4	Dr. Iván Darío Flórez Gómez.	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS	contacto@iets.org.co	Todas las recomendaciones deben estar enumeradas para facilitar la búsqueda y referenciación posterior Todas las recomendaciones además de tener la fuerza de la recomendación, deben estar acompañadas de la calidad de la evidencia. En la siguiente recomendación "Se recomienda intensificar las acciones para la prevención del tabaquismo y fomentar activamente la cesación de tabaco a los sujetos con exposición al mismo". La recomendación debe ser específica, cuáles son las acciones de prevención de tabaquismo que se están recomendando, estas deben ser explícitas. Se recomienda intensificar las acciones para la prevención del tabaquismo y fomentar activamente la cesación de tabaco a los sujetos con exposición a tabaco". Debe especificarse la población, tabaquismo de segunda mano, porque está igual a la recomendación previa de tabaquismo. En la recomendación dirigida a tuberculosos "No existe evidencia que apoye que la Tuberculosis	1 1	Recomendaciones	1.Se realizara este cambio para facilitar la búsqueda 1. Se realizara este cambio para comprensión del lector. 2. Para este punto se remite al lector a la guía Nacional de cesación de tabaco donde se especifica la evidencia de cada acción. 2. Las acciones para prevenir el tabaquismo y la

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				sea un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC, se considera un factor de riesgo para el desarrollo de obstrucción bronquial". Las recomendaciones deben iniciar su redacción con: "se sugiere" o "se recomienda", basados en la fuerza de esta, débil o fuerte, respectivamente. En este caso no es claro cuál es la acción o intervención que se recomienda o no hacer. De acuerdo a la pregunta clínica, sugerimos iniciar con la acción intervención y posteriormente la justificación que es lo que aparece en el texto actual. En la recomendación "Se considera indispensable la realización de Espirometría pre y post broncodilatador para la confirmación del diagnóstico de EPOC". Es necesario modificar la redacción, recordando que la recomendación debe incluir "se recomienda" o "se sugiere", seguido de la intervención. En la recomendación "Se recomienda el empleo del VEF1 post broncodilatador para el diagnóstico de la EPOC. No se encontró evidencia comparando VEF1 pre y post para clasificar la gravedad de la enfermedad o con respecto a mortalidad como			cesación de tabaco se remiten de igual forma a la guía Nacional de cesación de tabaco donde se especifica la evidencia de cada acción. 1. Se ajusto la redacción de la recomendación para la mejor comprensión.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				desenlace". Hay dos recomendaciones en una misma. Una está dirigida al diagnóstico (Uso del VEF1) y otra está dirigida a los mecanismos de clasificación. Deberían estas planteadas como dos recomendaciones independientes cada una con su fuerza y calidad de la evidencia. En la recomendación "Se recomienda el uso de la relación fija VEF1/CVF < 0.70 sobre el Límite inferior de lo normal (LIN) considerando que los sujetos excluidos por el criterio del LIN presentan importantes manifestaciones clínicas y un elevado consumo de recursos sanitarios tanto asistenciales como farmacológicos". Esta recomendación no es clara, dado que no específica para que población, con qué objetivo se ejecuta la intervención, ni cual es desenlace esperado. En la recomendación "Se sugiere que el manejo de los pacientes con la EPOC se realice mediante el trabajo de un grupo interdisciplinario dedicado al cuidado integral de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica". Debería dejarse explícito quienes			1. Se adiciono la palabra "se recomienda" antecediendo a la recomendación. 2. Consideramos hacen parte de la misma recomendación dado que el segundo párrafo corresponde al argumento del uso de VEF1 posbroncodilatador con respecto al prebroncodilatador, y no al uso del VEF1 como diagnostico de forma aislada.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				conforman el grupo interdisciplinario. En la recomendación "Para la evaluación de comorbilidades se sugiere el uso de herramientas como el índice de Charlson o el índice COTE". Recordar que esta herramienta debe brindarse en los anexos de la GPC. Todas las siglas y abreviaturas, deben además estar incluidos al pie de la recomendación, y en abreviaturas de la Guía corta. En la recomendación "La evidencia encontrada no permite recomendar la realización de CAT de forma seriada para el seguimiento de los pacientes con la EPOC". Recordar que la recomendación debe iniciar con se sugiere o se recomienda, o en caso contrario NO se sugiere o NO se recomienda. En la recomendación "Se recomienda la realización de intervenciones en Educación para disminuir el riesgo de admisiones hospitalarias de los pacientes con la EPOC estable". Es necesario especificar las intervenciones educativas que se están recomendado. Las recomendaciones deben ser específicas. El punto de buena práctica "Se			2. Corresponde a la población objetivo de la guía mayores de 40 años especificado en los alcances y objetivos, el objetivo es el diagnostico y los desenlaces corresponden a los casos correctamente diagnosticados. 2. Este se especifica dentro del marco de la guía.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				sugiere que una intervención en educación debe incluir por lo menos una sesión presencial con personal de la salud, refuerzo telefónico mensual y entrega de plan escrito para manejo de exacerbaciones, uso de inhaladores". Revisar si esto es un punto de buena práctica, porque Si esto es lo que se está recomendado debería estar inmenso en la recomendación previa, mas no en un punto de buena práctica clínica. En el punto de buena práctica "Se considera los programas deben tener al menos 4 semanas de duración, pero idealmente entre 6 a 12 semanas, es muy importante la continuidad del programa en casa de forma individual y con la supervisión de familiares y un seguimiento por parte del personal médico y paramédico de forma periódica". Revisar si es también existe un tiempo máximo deberían considerarse en la misma recomendación, hace que sea específico, por otro lado revisar si se puede especificar la periodicidad del seguimiento" En la recomendación relacionada con apoyo psicológico "No hay evidencia			2. Todas la escalas mencionadas en la guía se encuentran en el anexo 8 de la guía y todas la siglas se aclaran previamente en la sección de Siglas. 1. Se realizo el ajuste de redacción.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				para recomendar el apoyo psicológico para mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EPOC estable. Se sugiere hacer búsqueda de depresión y ansiedad en los pacientes con la EPOC y el manejo con apoyo psicológico teniendo en cuenta el impacto en estos desenlaces". Recordar que la recomendación deberá iniciar con el NO se recomienda. Son dos recomendaciones diferentes, deberían tener cada una fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia. En la recomendación "Recomendamos el uso de técnicas (incluidos los dispositivos) que aumentan la presión al final de la espiración para disminuir la frecuencia de hospitalizaciones y posiblemente mejorar la calidad de vida de los pacientes con la EPOC estable". Es importante mencionar las técnicas y dispositivos en la recomendación. En la recomendación "Se recomienda iniciar tratamiento con un ACCA (Bromuro de Ipratropio) o con un BACA, para control de síntomas". Cual Beta agonista de corta acción recomienda la GPC? Las			1. Se integraran las intervenciones descritas en el punto de buena práctica clínica en la recomendación.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				intervenciones recomendadas deben ser específicas. En caso que la efectividad y seguridad sean iguales esto debe ser claro en la recomendación y en el texto de la evidencia a la recomendación En la recomendación "Se recomienda comenzar preferiblemente con un ACCA sobre un BACA, dado su mejor perfil de beneficio en cuanto el control de síntomas, mejoría en la calidad de vida y menor tasa de complicaciones". Dejar en paréntesis el (Bromuro de Ipratropio) como se dejó en la recomendación previa En la recomendación para EPOC moderada "Se recomienda iniciar tratamiento con un ACLA o un BALA, para mejoría de la calidad de vida y obstrucción bronquial". Debe ser explícito cual es el que se recomienda, tanto para los anticolinérgicos de larga acción como para los beta agonistas de larga acción. Si todos son iguales, también debe decirse, y esto debe estar sustentado en el análisis de la evidencia en la Guía larga donde se demuestre que son iguales. En la recomendación para EPOC grave "En pacientes sin			1. Se integrara dentro de la recomendación 1. Se realizo el ajuste de redacción.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				tratamiento previo que se encuentren con la EPOC en el estadio clínico descrito, se recomienda iniciar un ACLA sobre un BALA, dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia". Debe ser explícito cual es el que se recomienda, tanto para los anticolinérgicos de larga acción como para los beta agonistas de larga acción. Si todos son iguales, también debe decirse, y esto debe estar sustentado en el análisis de la evidencia en la Guía larga donde se demuestre que son iguales. En la recomendación para EPOC grave "En los pacientes con la EPOC estable que estaban recibiendo tratamiento con ACLA sin respuesta clínica, se sugiere reemplazar este tratamiento por un tratamiento combinado de BALA y EI, dado el mejor perfil sobre la calidad de vida". Se deben especificar los medicamentos que se recomiendan, tanto los Beta agonistas de larga acción y los esteroides inhalados. Si son iguales, una forma puede ser incluir una tabla con todos ellos, y en la recomendación indicarlo.			2. Sugerimos al lector para mejor comprensión de la recomendación remitirse a la sección de la evidencia a la recomendación.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				En la recomendación para EPOC grave "Se sugiere el inicio de terapia combinada con BALA + EI + ACLA dado el beneficio sobre la obstrucción bronquial, aunque la evidencia no soporta que mejore la tasa de exacerbaciones, hospitalizaciones, síntomas o mortalidad". Es necesario especificar de acuerdo a la evidencia las opciones terapéuticas. En las recomendaciones terapéuticas para EPOC Muy grave, deben hacerse explícitas las opciones terapéuticas, los medicamentos que se recomiendan, tanto para los anticolinérgicos de larga acción como para los beta agonistas de larga acción. Si todos son iguales, también debe decirse, y esto debe estar sustentado en el análisis de la evidencia en la Guía larga donde se demuestre que son iguales. La recomendación "Los pacientes con la EPOC tienen riesgo de empeorar la hipercapnia con la administración de oxígeno. En un paciente con exacerbación de la EPOC se sugiere iniciar oxigeno con FiO2 entre 24-28%". Cambiar la redacción, recordar que se			1. En el país solo existe un beta agonista de corta acción el salbutamol se especificara. 2. Se hizo el cambio en redacción 2. Para esta recomendación se

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				debe iniciar con se sugiere o se recomienda. La recomendación "En pacientes con hipercapnia o enfermedad severa se deben tomarse gases arteriales, o si no se dispone controlar con saturación de oxígeno alrededor de 88% y control clínico de la hipercapnia (estado de conciencia). Cambiar la redacción, recordar que se debe iniciar con se sugiere o se recomienda. La recomendación "Se recomienda el uso de broncodilatadores de corta acción en todos los pacientes con exacerbaciones de la EPOC. La evidencia disponible no apoya el uso preferencial de alguno de los broncodilatadores". Las recomendaciones deben ser específicas y no ambiguas, especificar cual broncodilatador. La recomendación "Se recomienda el uso de antibióticos en todos los pacientes con exacerbación de la EPOC moderadas, graves y muy graves con presencia de esputo purulento para disminuir la falla al tratamiento". Cuál es el tratamiento antibiótico que se recomienda.			está especificando de forma clara que para los desenlaces la calidad de vida y obstrucción se puede iniciar cualquiera de los dos grupos farmacológicos, en la siguiente recomendación se especifica el valor preferencial sustentado en la evidencia de los ACLA. En la guía se sustenta que todos los BALA son iguales en el país solo está disponible indacaterol, toda la evidencia de ACLA corresponde a B. De tiotropio.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				La recomendación "Se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos en los pacientes con exacerbaciones moderadas, graves y muy graves". Es necesario aclarar cuál o cuáles corticosteroides son los que se recomiendan la GPC, a que dosis, y en qué presentación. Las recomendaciones deben ser específicas y no ambiguas. En la recomendación "Dado el aumento claro de los eventos adversos y el no beneficio en el control de síntomas ni en disminuir la falla del tratamiento se recomienda el NO el uso de las metilxantinas en el paciente con exacerbación de la EPOC". Es necesario cambiar la recomendación, debería ser No se recomienda el uso de las metilxantinas			2. Para los siguientes comentarios se aclarara dentro de la recomendación los medicamentos a los que hace mención el grupo farmacológico. 1. Se realizo el ajuste de redacción 1. Se realizo el ajuste de redacción 1. se aclarara dentro

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
							de la recomendación los grupos farmacológicos a los que se hace mención con broncodilatadores. 1. se aclarara dentro de la recomendación los medicamentos a los que hace mención el grupo farmacológico. 2. Los corticoides son un grupo farmacológico con efecto de clase y dosis equivalentes entre ellos, no se recomiendan medicamentos específicos. 1. Se realizo el ajuste de redacción

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
5	José Romero	GlaxoSmithKline Colombia	jose.f.romero@gsk.com	En el documento socializado no encontramos la referencia bibliográfica asociada a cada una de las recomendaciones para poder correlacionarla con el grado de recomendación asignado Sobre la pregunta : ¿Cuál es la estrategia farmacológica más adecuada según la gravedad de la EPOC estable?, en la Recomendación para pacientes con EPOC grave caracterizada por Pacientes con disnea mMRC 3-4 y más de 2 exacerbaciones al año y BODE 5-6 puntos- VEF1 < 50%, >35% o BODEx ≥ 5 puntos - VEF1 < 50%, >35%, se recomienda que "En pacientes sin tratamiento previo que se encuentren con la EPOC en el estadio clínico descrito, se recomienda iniciar un ACLA sobre un BALA, dado su mejor perfil de beneficio sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y complicaciones de la terapia, con recomendación fuerte a favor de la intervención" Consideramos que esta	1.	Recomendaciones	2. A las recomendaciones se adicionara la calidad de la evidencia, las referencias se especifican en los estudios incluidos, excluidos, en el capítulo de la evidencia a la recomendación y las tablas de evidencia GRADE de la guía completa. 2. Se considera el los pacientes que se encuentren en este nivel de gravedad independiente del manejo con broncodilatadores de corta acción para control sintomático o el no estar recibiendo terapia deben recibir manejo con broncodilatadores de larga acción, no existe evidencia que demuestre que el uso previo de broncodilatadores

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				recomendación no está contemplando el escenario de aquellos pacientes que a pesar de recibir otro tipo de tratamientos para la EPOC (Ej. ACCA, BACA o su combinación) se encuentren en este nivel de gravedad Adicionalmente se recomienda que: "En los pacientes con la EPOC estable que estaban recibiendo tratamiento con ACLA sin respuesta clínica, se sugiere reemplazar este tratamiento por un tratamiento combinado de BALA y EI, dado el mejor perfil sobre la calidad de vida con recomendación débil a favor de la intervención. Sobre esta recomendación y para propuestas de estadios o niveles de gravedad donde se incluyen pacientes con alto riesgo de exacerbaciones (≥2 exacerbaciones de EPOC) existen Guías/Documentos de manejo de alta aceptación y difusión como GOLD, ALAT, y GesEPOC que recomiendan considerar el inicio de la terapia con Broncodilatadores de larga acción o la combinación de Broncodilatadores β2 agonistas de larga acción más Corticosteroides inhalados, a			de corta acción influencie la decisión de inicio de broncodilatadores de larga acción en este estadio. 2. Dentro de las guías mencionadas se tuvo en cuenta GesEPOC, dado que tras la evaluación AGREE II las guías ALAT y GOLD no tuvieron una adecuada calificación (Ver anexo 3). Adicionalmente dado que la

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				saber: • Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD o Updated January 2014. Evidence-based guidelines for COPD diagnosis, management, and prevention, with citations from the scientific literature: o "Group D patients have many symptoms and a high risk of exacerbations. The first choice of therapy is inhaled corticosteroid plus long acting beta2 agonist or long-acting anticholinergic, although there are conflicting findings concerning this treatment; support for it mainly comes from short term studies (Evidence B)." Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o "Terapia Doble: Asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada o de un LABA con Esteroides Inhalados o En pacientes con control limitado de los síntomas ó exacerbaciones frecuentes se recomienda el uso de terapia doble… o Asociación de un LABA con Esteroides Inhalados (LABA + EI): Se recomienda su uso en pacientes con enfermedad moderada que presentan exacerbaciones			metodología indicada por la guía de guías no incluía la adopción de recomendaciones de guías sino la generación de recomendaciones, toda la evidencia de la guía parte de la evidencia de revisiones sistemáticas de alta calidad (Ver anexo 7 Tablas GRADE). En las recomendaciones del manejo escalonado, en pacientes en un estadio moderado se recomienda el inicio de un broncodilatador de la larga acción ya sea BALA o ACLA, posteriormente en un estadio grave en caso de venir en manejo con ACLA se sugiere inicio de BALA+IC o terapia triple.

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
				frecuentes (2 o más en el año anterior)." • Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC) o "Tratamiento de la EPOC C: fenotipo agudizador con enfisema Puntos clave: • Los BDLD son el primer escalón terapéutico en pacientes con agudizaciones y fenotipo enfisema. • Cuando los BDLD no son suficientes para el control de los síntomas o de las agudizaciones se puede añadir un CI y, en casos más graves, teofilina. o Tratamiento de la EPOC D: fenotipo agudizador con bronquitis crónica Puntos clave: • Los BDLD son eficaces en la reducción de agudizaciones, pero en pacientes con bronquitis crónica pueden no ser suficientes. En este caso debemos plantear su uso combinado con un fármaco antiinflamatorio."			

* Categoría o tipo de opinión

1. Edición (ortografía, redacción)
1. Solicitud de aclaración de términos

2. Aporte
3. Comentarios positivos
4. Comentarios negativos

**Documento, número de página y Capítulo al que pertenece la opinión

· Documentos posibles: definición de alcance y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces críticos, recomendaciones, primera versión de la GPC, versión final de la GPC y sus productos: Versión larga, corta o versión para pacientes.

· Capitulo o paso metodológico al que pertenece la opinión según la presente Guía Metodológica

5. Anexos
6. Glosario
7. Introducción

***Resultados de la evaluación de la opinión

1. Incluida
2. No incluida