



# Consenso Formal de Expertos acerca del protocolo de manejo y cuidados poshospitalarios de la exacerbación grave y muy grave de la EPOC

## Formal Expert Consensus on discharge management protocol for severe and very severe exacerbation of COPD

Rafael de Jesús Hernández-Zenteno,<sup>1</sup> Abelardo Elizondo-Ríos,<sup>2</sup> Robinson Emmanuel Robles-Hernández,<sup>1</sup> Ileri Isadora Thirión-Romero,<sup>1</sup> Rafael F. Páramo-Arroyo,<sup>3</sup> Luis Albrecht Septien-Stute,<sup>4</sup> Catalina Casillas-Suárez,<sup>5</sup> Fernando Morett-Vera,<sup>6</sup> Jonathan Álvarez-Pinto,<sup>7</sup> José Luis Mayorga-Butrón,<sup>8,9</sup> Edgar Zozoaga-Velázquez,<sup>10</sup> Enrique E. Olaya-López,<sup>11</sup> Arturo Cortés-Telles,<sup>12</sup> Alejandra Ramírez-Venegas,<sup>1</sup> Oliver Pérez-Bautista,<sup>13</sup> Jesús J. Vázquez-Cortés,<sup>14</sup> Luis Adrián Rendón-Pérez,<sup>2</sup> Ricardo Lemus-Rangel,<sup>15</sup> Juan Carlos Vázquez-García,<sup>1</sup> Sergio Garza-Salinas,<sup>16</sup> Mario Rodríguez-Vega<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México;

<sup>2</sup>Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México;

<sup>3</sup>Universidad Anáhuac Querétaro. México. Centro de Estudios Clínicos de Querétaro. México;

<sup>4</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México;

<sup>5</sup>Vicepresidenta de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. México. Hospital General de México. Ciudad de México;

<sup>6</sup>Hospital San Javier/Onkimia Guadalajara. Jalisco, México;

<sup>7</sup>Hospital San Javier/Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México, México.

Hospital Valentín Gómez Farías. Guadalajara, Jalisco, México;

<sup>8</sup>Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México;

<sup>9</sup>Ibero American Agency for Development & Assessment of Health Technologies (A 2DAHT). México;

<sup>10</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social. México;

<sup>11</sup>Hospital Español de México. Ciudad de México;

<sup>12</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán,  
Instituto Mexicano del Seguro Social Bienestar. Mérida, Yucatán, México;

<sup>13</sup>Médica Sur. Ciudad de México;

<sup>14</sup>Hospital Ángeles de las Lomas. Ciudad de México;

<sup>15</sup>Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano de Seguro Social. Ciudad de México;

<sup>16</sup>Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud «Dr. Ignacio Santos», Tecnológico de Monterrey. Nuevo León, México.

### Correspondencia:

**Dr. Rafael de Jesús Hernández Zenteno**

Clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Bronquiectasias,  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

**Correo electrónico:** rafherzen@yahoo.com.mx

Recibido: 07-VIII-2024; aceptado: 27-I-2025

**Citar como:** Hernández-Zenteno RJ, Elizondo-Ríos A, Robles-Hernández RE, Thirión-Romero II, Páramo-Arroyo RF, Septien-Stute LA et al. Consenso Formal de Expertos acerca del protocolo de manejo y cuidados poshospitalarios de la exacerbación grave y muy grave de la EPOC. Neumol Cir Torax. 2024; 83 (3):184-205 <https://dx.doi.org/10.35366/119444>

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



**RESUMEN. Introducción:** la enfermedad pulmonar obstructiva crónica contribuye de manera alarmante en la mortalidad a nivel mundial. Las exacerbaciones agudas graves (que requieren hospitalización) y muy graves (que requieren cuidados intensivos) son eventos relevantes por su impacto en la calidad de vida y en la supervivencia. Las diferentes guías internacionales proponen recomendaciones para el manejo hospitalario de las exacerbaciones, pero hay necesidad de establecer lineamientos para el protocolo del manejo poshospitalario. El objetivo y la importancia de este consenso es establecer y ofrecer recomendaciones para incluir dentro del protocolo de alta de la exacerbación grave y muy grave con la finalidad de disminuir el riesgo de recaída, readmisión y muerte a corto y largo plazo. **Material y métodos:** un Consenso Formal de Expertos fue elaborado por iniciativa de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax en colaboración con la Agencia Iberoamericana de Desarrollo y Evaluación de Tecnologías en Salud. Se integró un Grupo de Desarrollo por expertos clínicos multidisciplinarios y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. Se empleó la metodología de Panel Delphi modificado, se estableció un nivel de acuerdo  $\geq 70\%$  por escala de Likert en cada recomendación. **Resultados:** se integraron nueve preguntas clínicas que reflejaron las brechas en la práctica clínica en el manejo al egreso de una exacerbación. El Panel Delphi muestra que la totalidad de las recomendaciones alcanzaron el nivel de acuerdo ( $> 70\%$ ). La pregunta 1 y 5 mostraron una media  $< 8.0$  y el resto una media  $> 8.0$  a la primera ronda del panel (tres preguntas con  $> 90\%$ ). **Conclusiones:** ahora contamos con recomendaciones que dan orientación y aportan información sobre las controversias para integrar un protocolo de alta adecuado.

**Palabras clave:** exacerbación aguda de la EPOC, protocolo de alta de la EPOC, consenso de alta de la EPOC.

#### Abreviaturas:

ACIP = Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices*).  
 ADO = edad, disnea y obstrucción del flujo aéreo (*Age, Dyspnea, and airflow Obstruction*).  
 BODE = índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio (*Body-mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise*).  
 BTS = Sociedad Británica de Tórax (*British Thoracic Society*).  
 CAT = cuestionario de evaluación de EPOC (*COPD Assessment Test*).  
 CEI = corticosteroides inhalados.  
 CODEX = comorbilidad, obstrucción, disnea y exacerbaciones graves previas (*Comorbidity, Obstruction, Dyspnea, and previous severe Exacerbations*).  
 COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019 (*COronaVirus Disease 2019*).  
 CR = cociente de riesgos.  
 DM = diferencia de medias.  
 DOSE = disnea, obstrucción, tabaquismo y exacerbación (*Dyspnea, Obstruction, Smoking, and Exacerbation*).  
 EAPOC = exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 ECA = estudio clínico aleatorio.  
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 FF = furoato de fluticasona.  
 GD = Grupo de Desarrollo.  
 GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Mundial para EPOC).  
 GPC = Guía de Práctica Clínica.  
 HR = *hazard ratio*.  
 HZ = herpes zóster.  
 IC95% = intervalo de confianza de 95%.

**ABSTRACT. Introduction:** chronic obstructive pulmonary disease alarmingly contributes to mortality worldwide. Severe (requiring admission) and very severe (requiring intensive care) acute exacerbation are relevant events due to their impact on quality of life and survival. Different international guidelines propose recommendations for the in-hospital management of exacerbations, but there is a need to establish guidelines for discharge management protocol. The objective and importance of this consensus is to establish and offer recommendations to be included in a discharge protocol for severe and very severe exacerbation in order to reduce the risk of relapse, readmission or death in short and long term. **Material and methods:** a formal Consensus of experts was elaborated as an initiative of the Mexican Respiratory Society (*Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax*) in collaboration with the Ibero-American Agency for the Development and Assessment of Health Technologies. A Development Group was created of multidisciplinary clinical experts and methodologists with experience in systematic reviews and clinical practice guidelines. The Modified Delphi Panel methodology was used, an agreed level was established at  $\geq 70\%$  by Likert score for each recommendation. **Results:** nine clinical questions were integrated that reflected the gaps in clinical practice in the management at discharge of exacerbation. The Delphi Panel shows that all recommendations reached a level of consensus ( $> 70\%$ ). Question 1 and 5 showed a mean  $< 8.0$  and the rest a mean  $> 8.0$  at the first panel round (three questions reached  $> 90\%$ ). **Conclusion:** we now have recommendations that provide guidance and information on controversies to integrate an appropriate discharge protocol.

**Keywords:** acute exacerbation of COPD, discharge protocol for COPD, discharge consensus for COPD.

LABA = beta-agonista de acción prolongada (*Long-Acting Beta-Agonist*).  
 LACE = duración de la estancia, gravedad de la admisión, comorbilidades y visitas a urgencias durante los últimos seis meses (*Length of stay, Acuity of admission, Co-morbidities, and Emergency visits during last six months*).  
 LAMA = antagonista muscarínico de acción prolongada (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*).  
 MITT = terapia triple con múltiples inhaladores (*Multiple Inhaler Triple Therapy*).  
 mMRC = escala modificada del Consejo de Investigación Médica (*modified Medical Research Council*).  
 NICE = *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención del Reino Unido).  
 OMS = Organización Mundial de la Salud.  
 PaCO<sub>2</sub> = presión arterial de dióxido de carbono.  
 PCV = vacuna neumocócica conjugada (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*).  
 PEARL = admisiones previas, disnea prolongada, edad, insuficiencia cardíaca derecha e insuficiencia cardíaca izquierda (*Previous admissions, Extended dyspnea, Age, Right-sided heart failure, and Left-sided heart failure*).  
 PPSV = vacuna antineumocócica polisacárida (*Pneumococcal PolySaccharide Vaccine*).  
 QIV = vacuna tetravalente contra la influenza (*Quadrivalent Influenza Vaccine*).  
 RACE = readmisión, gravedad de la admisión, comorbilidades y visitas a urgencias durante los últimos seis meses (*Readmission, Acuity of admission, Co-morbidities, and Emergency visits during last six months*).

RM = razón de momios.

RP = rehabilitación pulmonar.

RR = riesgo relativo.

RS = revisión sistemática

RS = revisión sistemática.

SABA = beta-agonista de acción corta (*Short-Acting Beta-Agonist*).

SAMA = antagonista muscarínico de acción corta (*Short-Acting Muscarinic Antagonist*).

SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*).

SGRQ = *Saint George's Respiratory Questionnaire* (Cuestionario Respiratorio de Saint George).

SITT = triple terapia fija (*Single Inhaler Triple Therapy*).

Tdap = tétanos, difteria y tosferina (*Tetanus, diphtheria and pertussis*).

TT = triple terapia.

UMEC = umeclidinio.

VEF<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en un segundo.

VI = vilanterol.

VSR = virus sincitial respiratorio.

## INTRODUCCIÓN

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAEPOC) son los episodios más importantes en el curso clínico de la enfermedad.<sup>1</sup> El reporte GOLD 2025<sup>2</sup> define «la EAEPOC como el evento caracterizado por el aumento de los síntomas, disnea, tos y/o esputo, que empeora en menos de 14 días y es frecuentemente asociado con incremento de la inflamación local y sistémica causada por infección, contaminación u otro mecanismo que dañe los pulmones». Su relevancia estriba en el impacto que ocasiona a nivel local (amplificación de la inflamación, alteraciones en la relación ventilación-perfusión, hiperinflación pulmonar), aumento de la inflamación sistémica (comorbilidades, mayor riesgo cardiovascular, daño musculoesquelético y neurocognitivo, afectación en la calidad de vida), en el incremento en el uso de los recursos para la salud por costos directos e indirectos, así como en el incremento en la mortalidad a corto y largo plazo.<sup>3-5</sup> Es una de las principales causas de mortalidad a nivel global, ya que se ha reportado que tan sólo en 2019, más de tres millones de personas fallecieron de la enfermedad.<sup>2,5</sup> La carga global de la enfermedad se espera que aumente en los siguientes años debido a los cambios demográficos y la continua exposición a los factores de riesgo bien establecidos.<sup>2,5</sup> Un reporte de la OMS estableció a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como la tercera causa de muerte en el mundo, casi el 90% de las muertes en personas menores de 70 años y en países de ingreso mediano y bajo. A nivel mundial, de 2007 a 2017 se observó un incremento de 15.5% en la prevalencia de la EPOC.<sup>5</sup> Algunas revisiones sistemáticas reportan una prevalencia mundial de EPOC que oscila en un rango de 7.6% en 2004 a 11.4% en 2014,<sup>6,7</sup> siendo ésta más alta en el sexo masculino, en áreas urbanas y en países

de ingreso alto.<sup>5</sup> El tabaquismo está asociado en 70% de los casos de EPOC en países de ingreso alto y de 30-40% en países de ingreso mediano y bajo,<sup>8</sup> donde la contaminación ambiental constituye un factor de riesgo más importante.

La presentación clínica de las exacerbaciones suele ser heterogénea, variando en niveles de gravedad y en fenotipo, requiriendo una valoración clínica cuidadosa y extensa para su manejo.<sup>9</sup> A diferencia de una exacerbación leve (se resuelve con broncodilatador de rescate) y de la moderada (se maneja de manera ambulatoria porque no hay dificultad para respirar), la exacerbación grave es la que requiere hospitalizarse debido a compromiso respiratorio (insuficiencia respiratoria hipoxémica) y la exacerbación muy grave requiere de manejo avanzado de la vía aérea en cuidados intensivos (por acidosis respiratoria).

Los distintos fenotipos descritos de las exacerbaciones de la EPOC (por su gravedad, frecuencia, complejo de síntomas, temporalidad), están determinados por endotipos inflamatorios: T2, T1 o T17, de acuerdo con la respuesta predominante eosinofílica, neutrofílica o paucigranulocítica, y que se asocian a diferentes desencadenantes etiológicos como infecciones bacterianas, infecciones virales o conteo elevado de eosinófilos en sangre; representan el 55, 29 y 28%, respectivamente, del total de las exacerbaciones.<sup>9</sup> Las infecciones virales producen más inflamación y duran más tiempo; sin embargo, existen otros detonantes de la EAEPOC (en 50-70%), como son la contaminación ambiental, las deficiencias en el apego a la medicación, los cambios de clima, la ansiedad, la insuficiencia cardíaca derecha (hipertensión pulmonar) y el reflujo gastroesofágico.<sup>9-12</sup> Es difícil distinguir clínicamente los distintos fenotipos, pero con ayuda de biomarcadores es posible hacer la diferencia, aunque no están plenamente validados.<sup>9</sup> El incremento de eosinófilos totales en sangre periférica ha mostrado ser el único biomarcador confiable y aceptado para las exacerbaciones.<sup>13,14</sup>

Las diferentes guías de práctica clínica (GPC)<sup>1,2,4,15</sup> describen detalladamente cómo se clasifica la EAEPOC, su manejo ambulatorio y hospitalario; pero en el manejo de estos pacientes en la etapa de transición hospital-domicilio, encontramos muchas lagunas y necesidades no resueltas para el médico de primer contacto o para el mismo especialista.

El objetivo de este consenso de expertos es desarrollar recomendaciones basadas en evidencia científica y en la experiencia de líderes expertos en el manejo de pacientes con EPOC que han presentado una exacerbación y han sido dados de alta a su domicilio con la finalidad de disminuir los riesgos y complicaciones en ese período crítico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este documento se llevó a cabo de acuerdo a un modelo de desarrollo general de un consenso formal de expertos<sup>16</sup>

que consta de las siguientes etapas: confirmación del grupo de expertos, documento de alcances/preguntas clínicas, búsqueda/revisión de la literatura, consenso de recomendaciones vía Panel Delphi y la revisión del documento final. Estas etapas se describen a continuación.

El Grupo de Desarrollo elaboró de manera consensuada una lista de preguntas clínicas para ayudar a la toma de decisiones clínicas en el manejo de los pacientes que han sido dados de alta domiciliaria de una exacerbación grave.

Los documentos del Consenso Formal de Expertos requieren ser desarrollados a través de un método sistematizado para incluir la mejor evidencia disponible y fusionar la mejor experiencia clínica. Un grupo de desarrollo (GD) integrado por expertos en el diagnóstico y manejo de la EPOC se reunió para funcionar de manera multicolaborativa e interdisciplinaria, con una amplia trayectoria académica y clínica en diversas especialidades como neumología, urgencias y cuidados intensivos; también se incluyeron expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de revisiones sistemáticas (RS) y GPC. El GD se reunió en diversas ocasiones a través de plataformas en línea, para acordar el plan de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de alcances generales del consenso y la lista de preguntas clínicas estructuradas.

El 28 de agosto del 2023 se llevó a cabo una reunión de presentación de la metodología general con la finalidad de acordar el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas estructuradas. Durante varias semanas se efectuaron reuniones periódicas a distancia videoasistidas a través de plataformas electrónicas, con la finalidad de consensuar y analizar los resultados de las búsquedas sistematizadas y la redacción de las recomendaciones iniciales. Se definió de manera consensuada el documento de alcances en donde se acordaron las características de la población incluida a tratar, así como las características de la población que no sería considerada en el documento. El documento de alcances establece el marco general para el desarrollo del trabajo. Se establecieron las preguntas clínicas que abordan e identifican brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo con los miembros del grupo de desarrollo. Se propuso que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la identificación de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea el proyecto.

Se ensamblaron algoritmos y estrategias validadas internacionalmente para la identificación exhaustiva de la evidencia científica. Se identificaron y emplearon en las estrategias de búsqueda los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, por sus siglas en inglés) para obtener una estrategia de búsqueda sensible y específico considerando la población de pacientes con una exacerbación de EPOC grave o muy grave que requirió hospitalización. Se buscaron revisiones sistemáticas y estudios clínicos controlados

para responder preguntas sobre alternativas terapéuticas, estudios de prueba diagnóstica para responder preguntas sobre precisión diagnóstica de las distintas alternativas para llevar a cabo diagnóstico; y finalmente, estudios de casos y control, así como cohortes prospectivas y retrospectivas para responder preguntas sobre factores de riesgo y factores pronósticos. Se buscó en PubMed, Embase, Colaboración Cochrane, SciELO, Artemisa y en Google Scholar, y no se estableció un límite de años para la publicación.

### Consenso Formal de Expertos

El proceso de recabar la opinión de todos los expertos que formaron parte del GD se llevó a cabo bajo la conducción de un Panel Delphi modificado. Se les hizo llegar una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas sugeridas por el GD, las cuales se colocaron en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey - <https://es.surveymonkey.com>). Se solicitó a los expertos que adjudicaran una calificación utilizando una «Escala de Likert» de acuerdo al nivel que tuvieron con el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas compuesta por un límite inferior de 1 y uno superior de 9; el número 1 determina que el experto está «Totalmente en desacuerdo» con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está «Totalmente de acuerdo»; en esa misma forma, una puntuación de 5 (a mitad de la escala de Likert) correspondería a estar indiferente. En esta escala de 1-9 los niveles de desacuerdo se presentan en color rojo pasando por amarillo, tonos de verde y los niveles de acuerdo se presentan en colores de azul.<sup>13-18</sup> Se solicitó a todos los miembros del GD incluyeran un argumento clínico asociado a su respuesta cuantitativa con la finalidad de poder hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel de acuerdo satisfactorio entre los expertos. De las respuestas en la escala de Likert se calculó la media, mediana, desviación estándar y el porcentaje de consenso para cada una de las recomendaciones. Se estableció como nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de al menos 70% de respuestas en el rango de 7 a 9 en la Escala de Likert. Los miembros del GD llevaron el control de la interacción entre los participantes, procesando la información y filtrando el contenido relevante, además de modificar las recomendaciones de acuerdo con los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a la siguiente ronda del Panel Delphi y volver a ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa.<sup>16-19</sup>

Los miembros del GD se reunieron de manera reiterada mediante las plataformas a distancia para revisar la evidencia que responde a cada una de las preguntas clínicas. Tanto la evidencia científica analizada, como la experiencia clínica



del GD y la relación riesgo/beneficio fueron consideradas para la redacción de las recomendaciones, en donde fuimos especialmente cuidadosos para evitar ambigüedades. Se tomaron en cuenta las características organizacionales y los recursos con los que se cuentan, tanto en hospitales públicos como privados en nuestro país. Una vez que se concluyó el Panel Delphi se llegó a un consenso de las recomendaciones clínicas.<sup>16-19</sup>

## RESULTADOS

### Recomendaciones clínicas y evidencia científica

#### Pregunta 1:

***¿Cuáles son los criterios de alta hospitalaria de pacientes con exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?***

#### Recomendación

Recomendamos cumplir con los criterios contenidos en el listado de verificación (*Figura 1*), estos criterios reflejan la mejoría y las condiciones apropiadas del paciente para ser egresado confiablemente. Estas recomendaciones están respaldadas por las diferentes sociedades respiratorias en relación al egreso hospitalario, son básicamente sobre los cuidados domiciliarios, y existe una necesidad de contar con criterios definidos a la mano para decidir el alta. Los documentos internacionales establecen algunos criterios en común. A continuación, se enumeran los criterios propuestos por distintos grupos de investigación y los propuestos por este grupo de trabajo; cabe señalar que no es forzoso cumplir en temporalidad todos los criterios, ya que unos tardan más que otros en conseguirse, pero mayor cantidad de criterios ganados refleja mayor estabilidad, mejor seguimiento y menos temor de un reingreso. Los criterios y recomendaciones pueden tener su peso específico dependiendo de cada paciente o circunstancia (*Figura 2*).

#### Texto de soporte y análisis

Las GPC GOLD 2025<sup>2</sup> establecen que a la fecha no existen estándares universalmente aceptados que establezcan el tiempo y criterios de alta de pacientes hospitalizados (*Figura 2*). Sin embargo, la evidencia soporta el hecho de que los riesgos de mortalidad de pacientes con exacerbaciones se asocian a edad incrementada, presencia de acidosis respiratoria, necesidad de soporte ventilatorio y comorbilidades como ansiedad y depresión.<sup>2</sup> Por lo que sugerimos, además de corroborar la estabilidad respiratoria y hemodinámica, al momento del alta, evaluar y, en su caso, tratar antes del egreso la depresión y/o ansiedad (*Tabla 1*).

Una RS publicada por Ospina y colaboradores en 2017<sup>20</sup> tuvo como objetivo evaluar la eficacia de distintas estrategias de cuidados poshospitalización por exacerbación de la EPOC. Se ha identificado que una proporción importante de pacientes no reciben la información de programas bien establecidos de manejo, fallan en recibir las vacunas adecuadas, no reciben el manejo terapéutico óptimo y no establecen tratamientos formales de abandono del hábito tabáquico. Los autores incluyeron 14 estudios clínicos, de los cuales cuatro fueron ECA (estudios clínicos aleatorios). Los elementos que fueron incluidos en los distintos programas fueron: asegurar la correcta técnica de inhalación (nueve estudios), estrategias individuales de manejo farmacológico (ocho estudios), evaluación y referencia a terapia de rehabilitación (ocho estudios), asegurar el seguimiento (ocho estudios) y referencia a un programa de cesación de hábito tabáquico (siete estudios).<sup>20</sup> Los resultados de los metaanálisis muestran que de los cuatro ECA se disminuyó la tasa de readmisión hospitalaria en 20% con las estrategias de programas de alta (riesgo relativo [RR] 0.80; IC95% 0.65-0.99). Este porcentaje se incrementa en los estudios observacionales (rango -6.11 a -48.5%).<sup>20</sup> Sin embargo, respecto a los desenlaces secundarios, no se pudo demostrar con la implementación de estos programas una disminución de la mortalidad a largo plazo (RR 0.74; IC95% 0.43-1.28), así como los valores del Cuestionario Respiratorio de Saint George (SGRQ, por sus siglas en inglés) (diferencia de medias [DM] 1.84; IC95% -2.13-5.8).<sup>20</sup>

#### Pregunta 2:

***¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a readmisión hospitalaria?***

#### Recomendación

Tomar en cuenta los factores de riesgo descritos en la *Tabla 2*, porque han demostrado tener un valor predictivo para las readmisiones hospitalarias.

#### Texto de soporte y análisis

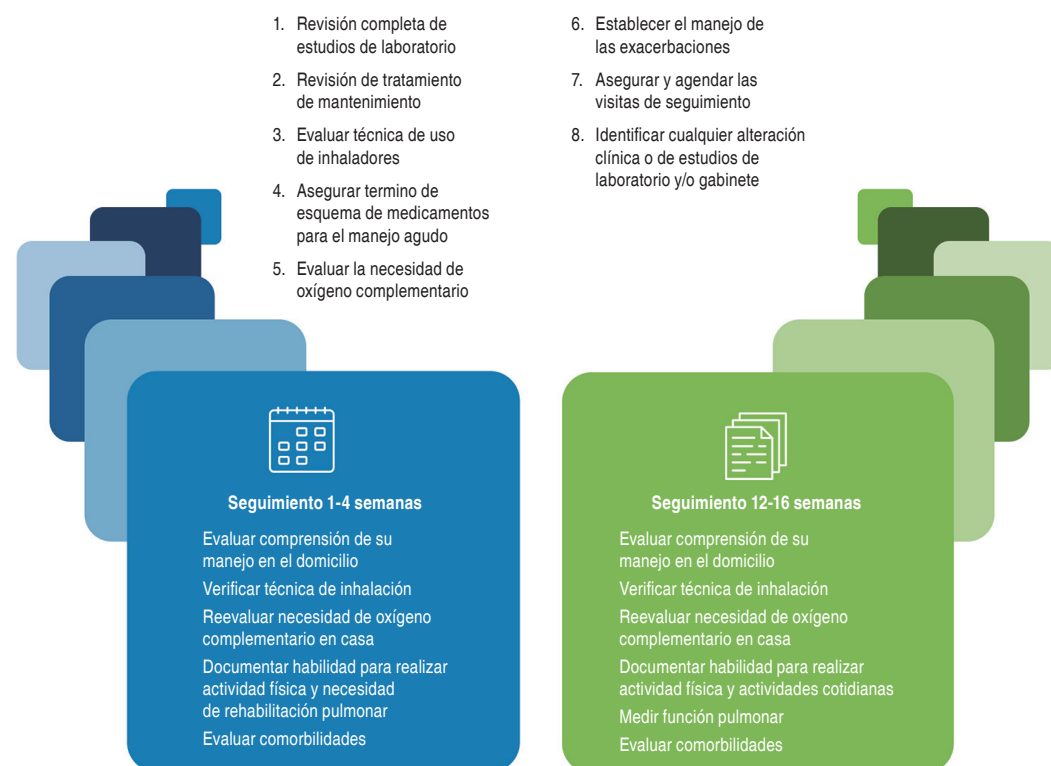
Los pacientes con EPOC tienen altas tasas de readmisión que pueden ser hasta de 50%, por lo que identificar a los pacientes que tienen riesgo incrementado de readmisión es un objetivo importante del manejo. Se han publicado muchos estudios que han evaluado los distintos factores de riesgo asociados a la readmisión hospitalaria en pacientes con EPOC. Una revisión sistemática publicada por Chow y asociados en 2023<sup>21</sup> tuvo como objetivo evaluar los predictores de readmisión e incluyeron 242 estudios con 16,471,096 participantes. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los predictores que se asociaron de manera significativa fueron: características del paciente (género masculino, hospitalización previa, comorbilidades, pobre

### Lista de verificación para egreso de pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC

	Sí	No
Gasometría arterial u oximetría normal o en niveles similares a los previos de la exacerbación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revisión completa de todos los parámetros clínicos y de laboratorio, es decir, estabilidad de la enfermedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprobar terapia de mantenimiento y comprensión de indicaciones de manejo en casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No requiere broncodilatadores de acción corta con una frecuencia menor a cada cuatro horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El paciente es capaz de caminar por la habitación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El paciente es capaz de comer y dormir sin frecuentes despertares debidos a la disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Correcto uso de la medicación por parte del paciente y/o del cuidador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Garantía de la continuidad asistencial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Descartar depresión y/o ansiedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figura 1:** Lista de verificación para egreso.

Recomendaciones propuestas por las diferentes sociedades respiratorias en relación al egreso hospitalario. Estos criterios incluyen básicamente cuidados domiciliarios ya que existe una necesidad de contar con criterios claros para decidir el alta. Los documentos internacionales establecen algunos criterios en común reflejados en esta lista de verificación. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



**Figura 2:**

GOLD 2025 - Criterios de alta y recomendaciones de seguimiento.<sup>2</sup>

Modificado de: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Bethesda: GOLD Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>

**Tabla 1:** Parámetros de egreso de acuerdo a los distintos lineamientos internacionales.

Parámetro	NICE	ATS	TSANZ	GOLD	GesEPOC	SMNCT
Gasometría arterial u oximetría normal o en niveles similares a los previos de la exacerbación	XXX				XXX	XXX
Revisión completa de todos los parámetros clínicos y de laboratorio, es decir, estabilidad de la enfermedad.	XXX		XXX	XXX	XXX	XXX
Comprobar terapia de mantenimiento y comprensión de indicaciones de manejo en casa	XXX	XXX	XXX		XXX	XXX
Broncodilatadores de acción corta con una frecuencia inferior a las cuatro horas cada cuatro horas			XXX		XXX	XXX
El paciente es capaz de caminar por la habitación		XXX	XXX		XXX	XXX
El paciente es capaz de comer y dormir sin frecuentes despertares debidos a la disnea			XXX	XXX	XXX	XXX
Correcto uso de la medicación por parte del paciente y/o del cuidador	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
Garantía de la continuidad asistencial	XXX	XXX		XXX	XXX	XXX
Haber evaluado y, en su caso tratado, depresión y/o ansiedad						XXX
Restablecer el tratamiento broncodilatador de mantenimiento	XXX					

Esta tabla sintetiza los criterios considerados en diversos lineamientos internacionales para decidir el egreso de los pacientes con EPOC hospitalizados por una exacerbación de la enfermedad.

ATS = *American Thoracic Society* (Sociedad Americana de Tórax). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. GesEPOC = Guía Española de la EPOC. GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Mundial para EPOC). NICE = *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención del Reino Unido). SMNCT = Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. TSANZA = *Thoracic Society of Australia and New Zealand* (Sociedad de Tórax de Australia y Nueva Zelanda).

estado físico evidenciado por SGRQ elevado ( $> 50$  puntos), sedentarismo y uso de oxígeno suplementario), hospitalización previa (tiempo de estancia, uso de corticosteroides (CES), y uso de ventilación mecánica), marcadores de laboratorio y función pulmonar (anemia, bajos valores de volumen espiratorio forzado en un segundo [VEF<sub>1</sub>  $< 30\%$  p], eosinófilos totales en sangre elevados ( $> 200$  cél/mm<sup>3</sup>), cociente neutrófilos/linfocitos  $> 7$ , presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) elevada ( $> 45$  mmHg), bicarbonato elevado  $> 25$  mEq/L) y características específicas al egreso (oxígeno domiciliario y egreso a cuidados a largo plazo o clínicas especializadas). Otros factores bien identificados de readmisión son la presencia de comorbilidades, exacerbaciones ( $\geq 2$ ) y hospitalizaciones previas ( $\geq 1$ ), uso de corticosteroides sistémicos y estancia hospitalaria prolongada para readmisión a los 30 y 90 días.<sup>21,22</sup>

De acuerdo a GOLD 2025<sup>2</sup> y en concordancia a lo reportado por Chow y colaboradores,<sup>21</sup> los principales factores de readmisión son: comorbilidades, exacerbaciones previas ( $\geq 2$ ), hospitalización ( $\geq 1$ ) y estancia hospitalaria prolongada.<sup>2</sup> En la misma línea, en el 2023 Ruan y asociados<sup>23</sup> publicaron un metaanálisis de 46 estudios donde –además de identificar los mismos factores de riesgo ya comenta-

dos– la presencia de comorbilidades como diabetes *mellitus* y específicamente comorbilidades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca e hipertensión se asociaron con mayor riesgo de readmisiones hospitalarias (38%) en el siguiente año; por otro lado, la obesidad fue identificada como un factor protector.<sup>23</sup> La combinación específica de insuficiencia cardíaca y osteoporosis se asocia a peores desenlaces clínicos probablemente manejado por un incremento en la respuesta inflamatoria sistémica.<sup>24</sup> En este mismo estudio, nivel de actividad física bajo, disfunción de musculoesquelético y síndrome de fragilidad fueron otros factores asociados a peores desenlaces clínicos y a una tasa de readmisión mayor (Tabla 2).<sup>23</sup>

#### *Biomarcadores asociados a readmisiones en EPOC*

- Proteína C reactiva (PCR) persistentemente elevada  $>10$  mg/L ( $> 14$  días después de la exacerbación).<sup>25</sup>
- Eosinófilos: la presencia de eosinófilos elevados ( $> 200$  cél/ $\mu$ L) se ha asociado consistentemente con un incremento en las readmisiones hospitalarias a corto plazo (30 días) con una razón de momios (RM) de al menos de

3.59, así como readmisiones hospitalarias por cualquier otra causa ajena al EPOC (RM 2.32) e intervalos más cortos entre cada una de las exacerbaciones y readmisiones (RM 2.78), sin tener una asociación estadísticamente significativa en los días de estancia intrahospitalaria.<sup>26</sup>

- Marcadores de disfunción miocárdica: los dos marcadores de disfunción miocárdica aguda que se han evaluado en el contexto de EPOC estable y una exacerbación de EPOC son troponina I y péptido B natriurético, siendo los niveles elevados de troponina I los que se han asociados con peores desenlaces clínicos. Un nivel de troponina I por arriba del punto de corte de referencia al momento del ingreso hospitalario se asocia a mayor número de readmisiones hospitalaria por exacerbación de EPOC a 90 y 180 días, así como a incremento en desenlaces adversos de mortalidad por todas las causas o eventos cardiovasculares relevantes (excepto infarto al miocardio) con un cociente de riesgos (CR) de 2.88.<sup>27</sup>

### Modelos predictivos de readmisión hospitalaria

Las escalas de predicción clínica con múltiples variables no son nuevas en EPOC y han demostrado su utilidad a lo largo del tiempo en múltiples estudios clínicos. Estas escalas permiten conocer la severidad de la enfermedad, predecir futuras exacerbaciones y también, ahora, riesgo de readmisión hospitalaria a corto, mediano o largo plazo. Estas escalas cuyos nombres son acrónimos en inglés (en todas

ellas se describen los significados en inglés) son representadas por: ADO (riesgo de exacerbaciones: *Age, Dyspnea, airflow Obstruction*), BODE (severidad de la enfermedad: *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*), DOSE (severidad de la enfermedad: *Dyspnea, Obstruction, Smoking, and Exacerbation*), CODEX (riesgo de exacerbaciones: *Comorbidity, Obstruction, Dyspnea, and previous severe EXacerbations*), PEARL (readmisión a tres meses: *Previous admissions, Extended dyspnea, Age, Right-sided heart failure, and Left-sided heart failure*), CORE the COPD-REadmission (readmisión a 12 meses: *eosinophil count, lung function, triple inhaler therapy, previous hospitalization, and neuromuscular disease*), RACE (readmisión a 30 días: *Readmission, Acuity of admission, Co-morbidities, and Emergency visits during last six months*), LACE (*Length of stay, Acuity of admission, Co-morbidities, and Emergency visits during last six months*). En la mayoría de las escalas, la variable que más peso tiene al combinarla con el resto y que se repite en prácticamente todos los ensayos clínicos es la historia de exacerbaciones u hospitalizaciones previas. Algunas escalas clínicas utilizan biomarcadores como los eosinófilos (CORE) y algunas otras comorbilidades (CODEX o PEARL).<sup>28,29</sup>

### Posibles intervenciones para reducir tasa de readmisiones

Así como se han identificado factores de riesgo para readmisiones, también se han propuesto en diversos estudios<sup>30,31</sup>

**Tabla 2:** Factores asociados a un riesgo incrementado para presentar una nueva exacerbación.

Factores propios del paciente	Factores clínicos asociados al paciente	Factores asociados a la gravedad de la enfermedad	Biomarcadores
Edad avanzada (> 65 años)	Más de dos comorbilidades	VEF <sub>1</sub> bajo (< 30%)	Eosinofilia > 200 cél/μL
Género masculino	Cáncer	Exacerbación moderada o grave en los últimos 12 meses	PCR > 10
Desnutrición	Diabetes	Falla respiratoria hipercapnia	Troponina I y BNP elevados
Actividad física disminuida	Insuficiencia cardíaca	Gravedad de la enfermedad al ingreso (GOLD 1 versus 4)	PaCO <sub>2</sub> > 45
SGRQ > 50	Depresión y ansiedad	Puntaje elevado en escalas multidimensionales (BODE, ADO, CODEX)	HCO <sub>3</sub> > 25
Clase funcional mMRC 3-4	Disfunción muscular/osteopenia		

Esta tabla sintetiza los distintos factores asociados a un riesgo incrementado para presentar una nueva exacerbación. Factores de riesgo asociados a readmisión. Las variables de mayor peso son la historia de exacerbaciones previas (sobre todo moderadas o graves) y el ingreso hospitalario previo. La elevación persistente de biomarcadores (eosinófilos, proteína C reactiva) traduce inflamación de la vía aérea y se asocia a mayor riesgo de readmisión. La utilización de escalas de predicción clínica permite estratificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo y probablemente se puedan ver beneficiados de intervenciones tempranas identificadas en documentos previos y enlistadas en éste para lograr mejores desenlaces con estos pacientes.

ADO = *Age, Dyspnea, and airflow Obstruction* (edad, disnea y obstrucción del flujo aéreo). BODE = *Body-mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise* (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio). CODEX = *Comorbidity, Obstruction, Dyspnea, and previous severe EXacerbations* (comorbilidad, obstrucción, disnea y exacerbaciones graves previas). GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Mundial para EPOC). HCO<sub>3</sub> = Bicarbonato. mMRC = Escala modificada del *British Medical Research Council*. PaCO<sub>2</sub> = Presión arterial de dióxido de carbono. PCR = proteína C reactiva. BNP = *Brain Natriuretic Peptide* (péptido natriurético cerebral). SGRQ = *Saint George's Respiratory Questionnaire* (Cuestionario Respiratorio de Saint George). VEF<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en un segundo.



medidas preventivas que pueden ayudar a disminuir la tasa de readmisiones. Dichas medidas se resumen enseguida:

1. Diagnóstico temprano.
2. Tratamiento óptimo para EPOC estable.
3. Manejo específico de comorbilidades y de los factores de riesgo (exposiciones).
4. Identificación temprana y manejo adecuado de exacerbaciones.
5. Establecer planes de acción individuales.
6. Prevención de infecciones bacterianas y virales.
7. Rehabilitación pulmonar temprana.

Se han incorporado y evaluado una gran cantidad de programas hospitalarios para disminuir los índices de readmisión de pacientes egresados de una exacerbación que requirió hospitalización. En 2021, Press y colaboradores<sup>32</sup> publicaron los resultados de un programa implementado en Estados Unidos en distintos hospitales. Los elementos que componen los distintos programas tienen algunas similitudes, en particular, que han sido liderados por profesiones de la salud capacitados en la enfermedad, medicamentos y educación al paciente; así como visitas y seguimiento estrecho en las semanas siguientes al alta. Algunos de estos programas han reportado disminuciones del 23% al 15% de readmisión hospitalaria. Estos programas incorporan: 1) un régimen de medicamentos inhalados apropiado, 2) un mes de medicamentos inhalados, 3) educación personalizada en el uso de inhaladores, 4) instrucciones para realizar en casa con educación para el paciente y cuidadores y 5) seguimiento a las dos semanas.<sup>32</sup>

### Pregunta 3:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos tipos de broncodilatadores y esteroides nebulizados en el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la EPOC?**

### Recomendación

**Los broncodilatadores de corta acción y corticoesteroides nebulizados son seguros y eficaces en el tratamiento de pacientes posterior a una exacerbación grave, sobre todo en pacientes con deterioro cognitivo, neuromuscular o en aquellos que no alcancen 30 L/min de flujo inspiratorio; ya que se disminuyen las visitas médicas y los reingresos hospitalarios, se recomiendan administrarse en promedio hasta 30 días mientras el paciente se recupera o aprende a usar correctamente sus dispositivos para inhalar; sin embargo, su uso no es suficiente para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC y no deberían de utilizarse como monoterapia. Por lo que se deberá utilizar un dispositivo adecuado para cada**

**paciente en particular de forma individualizada con beta 2 agonistas de larga acción/anticolinérgicos muscarínicos de larga acción (LABA/LAMA) y, en caso de requerirlo, el uso de corticosteroides inhalados (CEI), incluso con el uso de aerocámaras para su administración que no son inferiores a la terapia nebulizada.**

### Texto de soporte y análisis

La vía inhalada es considerada la ruta de administración preferida en el tratamiento de EPOC debido a la alta concentración local que se puede lograr en la vía aérea, teniendo mayor eficacia y menores efectos adversos sistémicos comparado con otro tipo de vías de administración. El depósito del medicamento inhalado podría afectarse por factores asociados a la partícula o al paciente: geometría de la vía aérea, presencia de humedad, tamaño de partícula, procesos patológicos que alteran la permeabilidad de la vía, patrones de respiración y mecanismos de aclaramiento pulmonar. Por lo tanto, estos factores podrían influir en la efectividad terapéutica de las terapias inhaladas. El tamaño de la partícula constituye uno de los determinantes más importantes para el depósito pulmonar, siendo el tamaño óptimo las partículas entre 1-5  $\mu$ m; aunque, partículas medianas (alrededor de 3  $\mu$ m) podrían tener la mayor eficacia para broncodilatación en comparación con partículas más pequeñas. Dispositivos con partículas mayores a > 5  $\mu$ m tendrán menor efectividad y están asociados a mayor depósito orofaríngeo con disminución del depósito pulmonar.<sup>33</sup>

De acuerdo con una encuesta estructurada integral, en general el 77% de los pacientes y cuidadores prefiere la terapia nebulizada en pacientes con EPOC en términos de una inhalación más sencilla, sensación de bienestar, reducción de visitas al médico y hospitalizaciones. Por otro lado, otras dos encuestas globales publicadas por Sharafkhaneh y asociados<sup>34</sup> y Barta y colaboradores<sup>35</sup> observaron que la terapia nebulizada ofrece una mejor respiración y control de síntomas en 95 y 59%, respectivamente. Es importante tomar en cuenta que en ambos casos se determinó una reducción de hospitalización (Figuras 3 y 4).

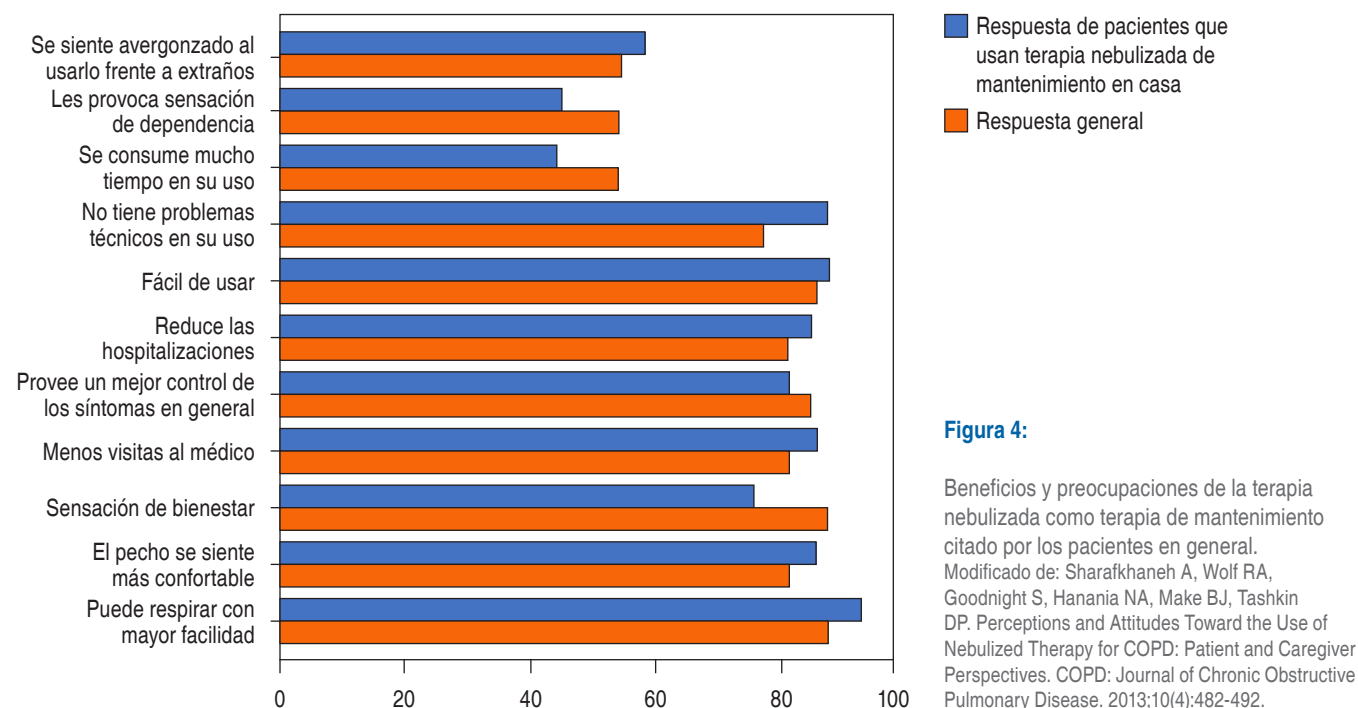
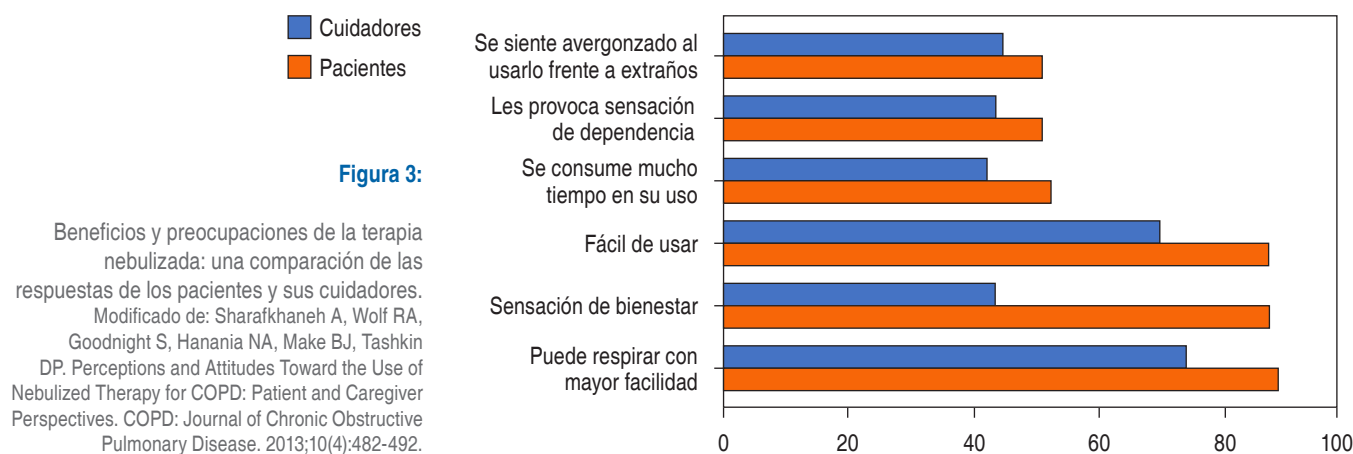
Instituciones de mucho prestigio internacional, como el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Británica de Tórax (BTS, por sus siglas en inglés), han establecido programas de cuidado domiciliario como los antes descritos. En donde la terapia nebulizada y la educación para el uso de los inhaladores es piedra angular de los mismos.<sup>36</sup> Un estudio publicado por Maietta y colegas<sup>37</sup> en 2023 evaluó un protocolo de cuidado domiciliario compuesto por un régimen apropiado de medicamentos inhalados, dosis de 30 días de medicamentos, educación a los pacientes y cuidadores, y una cita a los 15 días de

seguimiento. Los reingresos disminuyeron a los 30 días de 49 a 30% ( $p = 0.003$ ).<sup>37</sup>

Es importante tomar en cuenta que los pacientes posteriores a una exacerbación deben generar un flujo inspiratorio pico (FIP) que se ve comprometido por el desgaste muscular, resultado de la hiperinflación, hipoxemia y atrofia muscular. Al tener comprometido el FIP, la terapia nebulizada tiene un papel importante en el tratamiento broncodilatador y esteroide para el manejo poshospitalario de los pacientes egresados posterior a una exacerbación grave de la EPOC.<sup>38</sup>

Parikh y colaboradores publicaron en 2016 un estudio clínico que comparó un programa de cuidado en casa de pacientes egresados del hospital por exacerbación de

EPOC.<sup>39</sup> El estudio se llevó a cabo en un centro hospitalario universitario en Estados Unidos y los desenlaces evaluados fueron días de hospitalización, índice de readmisión y costos hospitalarios. Los protocolos de cuidados domiciliarios incluyeron distintos medicamentos inhalados. En general, los medicamentos considerados para el uso domiciliario fueron anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), CEI/beta 2 agonistas (budesonida/formoterol, albuterol) y otros medicamentos sistémicos, corticosteroides sistémicos (prednisona, metilprednisolona) y antibióticos en pacientes con esputo purulento. Los resultados del estudio mostraron un total de 44 pacientes (22 protocolo y 22 grupo control) y los desenlaces reportaron una disminución significativa de los



índices de readmisión a los 30 días (9.1% protocolo versus 54.4% grupo control,  $p = 0.001$ ) y a los 60 días (22.7% protocolo versus 77% grupo control,  $p = 0.0003$ ). Los costos erogados por el servicio de salud también disminuyeron de forma significativa en los pacientes del grupo de protocolo.<sup>39</sup>

Otro estudio publicado por Zafar y asociados, evaluó otro protocolo de egreso en pacientes con exacerbaciones de EPOC.<sup>40</sup> Los autores entrevistaron pacientes con readmisión después de una exacerbación de EPOC y un grupo multidisciplinario creó un protocolo de egreso para estos mismos pacientes. Los autores reportaron que las fallas más prevalentes en los pacientes que reingresaron fueron: deficiente técnica de inhalación, falta de seguimiento a corto plazo del paciente e instrucciones de educación al paciente subóptimas. Los resultados de incorporar un protocolo de egreso (educación, régimen de medicamentos inhalados apropiado, entrega de medicamentos inhalados para 30 días y cita de seguimiento) registró disminución de la tasa de readmisión a los 30 días de 22.7 a 14.7%.<sup>40</sup>

La terapia nebulizada es una alternativa atractiva a los dispositivos de mano y ha sido la base de la terapia inhalada para los cuidados intensivos y agudos. La evidencia publicada recientemente sugiere que la eficacia de los medicamentos administrados vía nebulizada es similar a la observada con otros dispositivos, dado que los nebulizadores no requieren coordinación del paciente para la inhalación o alguna otra técnica especial para la inhalación. Los dispositivos de nebulización tienen un particular beneficio en pacientes con deterioro cognitivo, neuromuscular o ventilatorio. Es una estrategia de administración inhalada adecuada en los pacientes con EPOC en cualquiera de los paneles de tratamiento.<sup>41</sup> Sin embargo, en México solamente contamos con broncodilatadores de acción corta (SAMA, SABA, SABA/SAMA) y corticosteroides en presentaciones para nebulizar. Mientras que en otras partes del mundo se pueden encontrar opción de LABA/LAMA para nebulizar, con lo que pueden llevar a cabo un tratamiento eficaz y completo para el paciente con EPOC.<sup>33</sup>

Se deben de considerar las características del paciente, combinación de drogas, así como sus preferencias y satisfacción para realizar una recomendación en el uso de dispositivos para el tratamiento en pacientes con EPOC.<sup>34,38</sup>

#### Pregunta 4:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los corticosteroides sistémicos para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?**

#### Recomendación

**Los corticosteroides sistémicos son administrados habitualmente durante la hospitalización, por su eficacia**

**es parte del tratamiento estándar, y son completados generalmente antes del egreso, por lo que ya no son necesarios continuarlos o reiniciar otro curso durante el período poshospitalario, a menos que el paciente no haya completado el esquema intrahospitalario y tenga que cumplirlo en casa.**

**Los corticosteroides (prednisona oral o su equivalente) en un esquema acortado de cinco a 10 días en una dosis de 30-40 mg/día han demostrado disminuir el tiempo de recuperación, mejoran la función pulmonar, la oxigenación, se asocian con menos fracasos al tratamiento y disminuyen los efectos adversos. Tampoco está recomendado continuar un esquema de dosis de reducción o duración prolongada al egreso y tampoco se recomiendan como parte del esquema terapéutico en pacientes estables.**

#### Texto de soporte y análisis

Los corticosteroides son comúnmente utilizados para reducir la inflamación y mejorar los síntomas en pacientes con EAEPOC,<sup>2</sup> impactan favorablemente en la fase poshospitalaria. La eficacia y seguridad de los corticosteroides para el manejo hospitalario de la EAEPOC grave han sido evaluadas en varios ensayos clínicos, metaanálisis y guías de práctica clínica.

Una RS publicada por Walters y colaboradores en 2014<sup>42</sup> con la colaboración Cochrane demostró que el tratamiento con corticosteroides se asoció a una disminución de la falla al tratamiento en más de la mitad con una media de 14 días de tratamiento en pacientes con exacerbación aguda. Los autores incluyeron 16 estudios clínicos (1,787 participantes) que compararon corticosteroides con placebo y cuatro estudios (298 participantes) que compararon corticosteroides orales con parenterales.<sup>42</sup> Los autores encontraron evidencia de moderada calidad que demostró disminución de recaída a un mes con el tratamiento con corticosteroides (CR 0.78, IC95% 0.63-0.97); sin embargo, la mortalidad a 30 días no mostró disminución asociada al tratamiento con corticosteroides en 12 estudios (RM 1.00, IC95% 0.60-1.66).<sup>42</sup> Las pruebas de función pulmonar, el VEF<sub>1</sub> primordialmente, mostraron beneficio con la terapia sistémica (diferencia de medias [DM] de 140 mL, IC95% 90-200 mL) medido a las 72 horas; sin embargo, esta mejoría no se mantuvo en el tiempo. Hubo más eventos adversos con los corticosteroides (RM 2.33, IC95% 1.59-3.43) y el riesgo de hiperglucemia también se incrementó (RM 2.79, IC95% 1.86-4.19).<sup>42</sup>

El utilizar esquemas prologados incrementó la probabilidad de que se produjera un evento adverso (hiperglucemia, infecciones, aumento de peso o insomnio) asociado con el tratamiento con corticosteroides.<sup>42</sup>

En el estudio REDUCE, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad,<sup>43</sup> realizado en cinco hospitales universitarios suizos, se administró a los participantes 40 mg de prednisona diaria durante cinco o 14 días en un diseño doble ciego controlado con placebo. Los índices de riesgo para recaídas en 180 días fueron de 0.95 y 0.93 en los análisis por intención de tratar y por protocolo, respectivamente, cumpliendo el criterio de no inferioridad. Se observaron tasas de recaídas similares en ambos grupos, con una diferencia de -1.2%.<sup>43</sup> El grupo de corto plazo recibió una menor dosis acumulada de prednisona. Los resultados muestran que la duración del tratamiento con cinco días de prednisona en pacientes con EAEPOC no resulta en un desempeño clínico inferior en comparación con el tratamiento convencional de 14 días, además de reducir los efectos adversos y hospitalizaciones a los 30 días.<sup>44-47</sup>

### Pregunta 5:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de la triple terapia (TT) para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?**

### Recomendación

**Se recomienda el inicio de la TT inhalada en los primeros 30 días en todos los pacientes que serán egresados después de una hospitalización por EAEPOC grave o muy grave, independientemente de sus características clínicas previas, observándose mayor beneficio en aquellos con eosinófilos > 150 células/mL con cualquier tratamiento previo; incluso en aquellos casos con antecedentes de neumonías documentadas, tuberculosis pulmonar y eosinófilos < 100 células/mL, sobre todo ante comorbilidades de tipo cardiovascular si la condición clínica lo permite. Siempre corroborar el adecuado uso y entendimiento del dispositivo.**

### Texto de soporte y análisis

Dos estudios de metaanálisis en red soportan adecuadamente esta evidencia en eficacia y seguridad para la recomendación.<sup>48,49</sup> Las guías de EPOC recomiendan escalar a la TT (CEI/LABA/LAMA) después de dos exacerbaciones moderadas o de una exacerbación grave de EPOC en el año previo.<sup>2</sup> Sin embargo, el tiempo justo de iniciarlo en quienes y en qué tiempo no está esclarecido, aunque sí hay información acerca de su efecto en algunos desenlaces trascendentes. No se dispone de una comparación directa con la broncodilatación dual en el manejo inmediato poshospitalización, pero asumimos que como en la EAEPOC se usa en cierta forma TT (corticosteroides y/o corticosteroide nebulizado, SABA/SAMA nebulizado), el dilema es cómo seguir después del egreso hospitalario.<sup>2</sup>

En un estudio de cohorte retrospectivo en Estados Unidos en 2022,<sup>50</sup> se evaluó el impacto del inicio rápido ( $\leq 30$  días) contra el inicio tardío (31-180 días) de un tratamiento con triple terapia fija (SITT, por sus siglas en inglés) a base de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol (FF/UMEC/VI), posterior a una exacerbación moderada o grave de EPOC, con base en un registro de recetas expedidas donde se comparó el beneficio (reducción de exacerbaciones, costos y readmisiones); el inicio temprano de SITT tuvo significativamente tasas más bajas en total de exacerbaciones por paciente-año (0.98 versus 1.23; RR 0.79, IC95% 0.65-0.94), exacerbación moderada (0.86 versus 1.03; RR 0.84, IC95% 0.69-0.99) y exacerbaciones graves (0.11 versus 0.20; RR 0.57, IC95% 0.37-0.79), comparados con los que iniciaron de manera tardía. También el costo de los recursos de salud por todas las causas y relacionados a la EPOC fueron más bajos significativamente en los iniciadores tempranos.<sup>50</sup>

En otro estudio más reciente efectuado en Estados Unidos,<sup>51</sup> con una metodología muy similar en 24,770 pacientes a quienes se les prescribió cualquier tipo de TT, fija (SITT) o múltiple/abierta (MITT con dos o tres dispositivos); lo importante era que debían tener dos exacerbaciones moderadas o una grave en los últimos 12 meses. Los pacientes se estratificaron en tres grupos de acuerdo con su índice de exacerbación y tiempo de inicio de TT ( $\leq 30$  días, 31-180 días y 181-365 días). Se encontró que por cada mes de retraso en el inicio de TT, se asoció a 11 y 7% de incremento del riesgo de cualquier EAEPOC y de EAEPOC grave, respectivamente, (RM 1.11, IC95% 1.10-1.13 y 1.07, 1.05-1.08), también a un aumento de 4.3% (IC95% 3.9-4.6%) en el número de EAEPOC, a un incremento de 1.8% (IC95% 1.3-2.3%) en costos totales y 2.1% (IC95% 1.6-2.6%) de costos relacionados con la EPOC. Evidencia IIb.<sup>51</sup>

En un tercer estudio que comparó los mismos grupos de intervención, pero en España,<sup>52</sup> una cohorte retrospectiva ( $n = 4,625$ ) observacional de la vida real, sobre la base de datos del Registro Nacional de Salud, con cualquier tipo de TT (SITT o MITT); los pacientes con SITT mostraron mayor adherencia en el tratamiento (CR 1.37, IC95% 1.22-1.53), más reducción de EAEPOC (CR 0.68, IC95% 0.61-0.77), más bajo riesgo de mortalidad por todas las causas (CR 0.67, IC95% 0.63-0.71), y reducción significativa de los costos de atención comparado con el grupo MITT. La adherencia con cualquier tipo de TT se relacionó a protección contra las EAEPOC. Evidencia IIb.<sup>52</sup>

En Japón otro estudio de cohorte retrospectiva ( $n = 1,012$ ) y el estudio EROS ( $n = 2,409$ ) evaluaron el impacto del inicio rápido (0-30 días) frente al tardío (31-180 días) y muy tardíos (181-365 días) de la TT después de una EAEPOC moderada o grave, de pacientes de una base de datos que iniciaron SITT (FF/UME/VIL o budesonida/glicopirronio/formoterol [BUD/GLI/FOR]) o MITT. Los iniciadores tempranos de TT tuvieron mayor tiempo libre de EAEPOC (DM 0.77, IC95% 0.64-0.93);



con una tasa de 1.52 (1.39, 166); en los tardíos de 2.00 (1.92, 2.09); y en los muy tardíos de 2.30 (2.20, 2.40); y menor utilización de los recursos sanitarios y menor costos directos por todas las causas y relacionados con la EPOC. Entre más retraso en el inicio de la TT se asoció a mayor tasa del 5% de EAEPOC. En los pacientes con EAEPOC grave, el inicio tardío de TT dio lugar a un aumento significativo de los reingresos por todas las causas a los 90 días (DM 42.1% versus 30.6%;  $p = 0,0329$ ). Evidencia IIb.<sup>53,54</sup>

Aunado a lo anterior, y haciendo una comparación indirecta de la triple terapia fija (SITT) o mixta múltiple/abierto (MITT), se realizó un estudio retrospectivo donde se comparó (BUD/GLI/FOR) versus el inicio de MITT, enfocado a reducción de mortalidad y primer evento cardiovascular grave. Los pacientes que iniciaron la SITT tuvieron una reducción de la mortalidad del 18% (hazard ratio [HR] 0.82 [0.75, 0.91]) y una reducción del riesgo de 12% (0.88 [0.83, 0.93]) para un evento cardiovascular grave versus los pacientes con MITT.<sup>55</sup>

#### Pregunta 6:

***¿Cuál es la eficacia y seguridad de la administración de oxígeno suplementario para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y a través de qué dispositivo?***

#### Recomendación

**Se prescribirá cuando el paciente no ha alcanzado los niveles aceptables de oxemia ( $\geq 88\%$  de saturación de oxígeno o una  $\text{PaO}_2 \geq 55$  mmHg en reposo y al aire ambiente), en aquellos que desaturan con el esfuerzo físico rutinario (oxigenoterapia nocturna y durante esfuerzos); y desde luego, los pacientes que ya lo usaban previamente a la exacerbación. Se evaluará su requerimiento entre una a cuatro semanas después y, si es necesario, entre las semanas 12 y 16. Entre 40 a 80% de los pacientes no lo necesitarán a largo plazo. Sobre el tipo de dispositivo para la administración de oxígeno, así como la cantidad de flujo y horas al día se extrapolan de los estudios realizados en pacientes con EPOC estable con hipoxemia grave crónica. El flujo será aquel que mantenga una saturación de oxígeno entre 88-92%.**

#### Texto de soporte y análisis

La mayor parte de las indicaciones para el uso de oxígeno domiciliario en los pacientes con EPOC se realiza posterior a una hospitalización (oxígeno a corto plazo).<sup>56</sup> Un grupo de pacientes al egreso hospitalario (un 29%) habrán retornado a sus niveles basales de saturación de oxígeno. En una cohorte retrospectiva de 659 pacientes con EPOC<sup>57</sup> con seguimiento

de 90 días posterior a su egreso hospitalario, más del 80% de ellos ya no presentaban hipoxemia en reposo ( $\text{SpO}_2 > 88\%$  en reposo), por lo tanto, ya no requerían la continuidad de la terapia con oxígeno domiciliario a largo plazo.<sup>56</sup> En otro estudio retrospectivo que evaluó a 205 sujetos en su mayoría con diagnóstico de EPOC, que requirieron la indicación de oxígeno posterior a su egreso hospitalario, 40% de ellos ya no cumplieron criterios para continuar con oxígeno domiciliario a 30 días de su seguimiento.<sup>58</sup>

Se debe revalorar la continuidad de oxígeno suplementario al mes y a los tres meses (a través de la medición de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso o por medio de gasometría arterial), debido a que las guías de tratamiento de oxígeno a largo plazo no aplicarán a la mayoría de los pacientes con EPOC que requirieron uso de oxígeno domiciliario posterior a su egreso hospitalario, sin beneficios clínicos para aquellos ya sin evidencia de hipoxemia en reposo y con incremento de costos.<sup>2</sup>

La administración de oxígeno puede realizarse a través de varios dispositivos, en forma de gas comprimido contenido en cilindros estacionarios o portátiles, oxígeno líquido, concentradores estacionarios o portátiles;<sup>59</sup> sin embargo, la mayor cantidad de evidencia con respecto a la dosis y tiempo de uso de oxígeno domiciliario se ha generado en pacientes con EPOC estable que presentan hipoxemia grave crónica, siendo la recomendación su uso por un período de 15 a 24 horas al día con un flujo suficiente para obtener metas de saturación entre 88 a 90%.<sup>60,61</sup>

En un estudio retrospectivo se encontró que aquellos pacientes que a su egreso hospitalario contaban con menor  $\text{PaO}_2$  tenían mayor posibilidad de requerir oxígeno domiciliario a largo plazo (RM 0.90, IC95% 0.84-0.96); en otro estudio realizado en el seguimiento de pacientes con EPOC que tuvieron la indicación de oxígeno a corto plazo, en su gran mayoría secundario a una exacerbación, aquellos que requerían continuar con el oxígeno por más de 32 días y presentaban mayor grado de obstrucción tenían mayor posibilidad de requerir oxígeno domiciliario a largo plazo.<sup>62</sup>

La supervivencia a un año en sujetos que requirieron a su egreso hospitalario tratamiento con oxígeno a corto plazo fue de 56%. En otro estudio de seguimiento se menciona que la asociación riesgo/protección no fue significativa después de ajustar por edad, función pulmonar y otros confusores como comorbilidades, disnea y oxigenación (CR 1.57, IC95% 0.87-2.81).<sup>62</sup>

#### Pregunta 7:

***¿Cuál es la eficacia y seguridad de la rehabilitación pulmonar temprana para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y disminuir el riesgo de readmisión?***



### Recomendación

**Sin duda, se recomienda el inicio lo más temprano de un programa personalizado y supervisado de rehabilitación pulmonar (RP) desde antes del egreso una vez que el paciente sea capaz o su condición lo permita, con duración de al menos seis semanas y de ahí por tiempo indefinido, ya que la RP es considerada como una estrategia terapéutica no farmacológica que abarca educación e intervención conductual, que tiene como principales beneficios mejorar:**<sup>2,63,64</sup>

**La capacidad pulmonar:** a través de ejercicios específicos y técnicas de respiración, ayuda a aumentar la capacidad de los pulmones para tomar oxígeno y eliminar dióxido de carbono.

**La resistencia física:** incluye ejercicios aeróbicos y de resistencia que ayudan a fortalecer los músculos respiratorios y mejorar la resistencia general.

**Los síntomas:** al mejorar la respuesta inflamatoria, disminuyen los síntomas como la disnea, la fatiga y la tos crónica.

**La calidad de vida:** al aumentar la capacidad funcional y reducir los síntomas, permite a las personas llevar una vida más activa y participar en actividades diarias con mayor comodidad.

**Educación, nutrición y apoyo:** también brindan educación sobre la enfermedad pulmonar, técnicas de manejo y estrategias para evitar exacerbaciones y a mejorar la sarcopenia.

**Reducción de hospitalizaciones:** ayuda a prevenir exacerbaciones graves y reducir la necesidad de hospitalización.<sup>65,66</sup>

### Texto de soporte y análisis

La revisión de la literatura en estudios controlados, así como de metaanálisis relacionados con RP en pacientes con EPOC, especialmente aquellos que han sufrido de exacerbaciones que ameritan hospitalización, han demostrado mejorar los desenlaces en términos de calidad de vida, mejora en la capacidad ejercicio, disminución de disnea, abatimiento de costos de atención y recursos en salud, pero sin reflejar cambios significativos en función pulmonar y mortalidad.<sup>65-68</sup>

En pacientes con EPOC que han sido hospitalizados por una exacerbación moderada o grave existen programas personalizados de RP temprana intrahospitalaria (sugeridos a iniciar tan pronto el paciente sea capaz), los cuales han demostrado reducir los días de hospitalización y acelerar el proceso de recuperación de la función pulmonar, mejorar de calidad de vida y disminuir las readmisiones hospitalarias comparativamente con programas de rehabilitación después de ser egresado, por lo que la recomendación actual

es iniciar el programa de rehabilitación en forma temprana. Sin embargo, si debido a factores de infraestructura y de recursos en salud no se dispone de programas de rehabilitación intrahospitalario, se recomienda que sean iniciados a la brevedad una vez egresados.<sup>69-71</sup>

Dentro de los protocolos de RP, como el sugerido por la Sociedad Americana del Tórax, que son determinados por el tipo y gravedad de la enfermedad pulmonar, la presencia de comorbilidades, disponibilidad de recursos en salud, etcétera, en los que en términos generales recomiendan programas de rehabilitación supervisados al menos de seis semanas para, posteriormente, continuar con la terapia en casa con la implementación de estrategias bien definidas. Algunos programas tienen una duración al menos de seis meses y el paciente es monitorizado en las consultas médicas subsecuentes.<sup>72</sup>

Una situación a señalar es que en nuestro medio carecemos de suficientes centros de RP y de personal hospitalario entrenado para llevarla a cabo; además, de falta de programas con objetivos y parámetros de evaluación homogéneos que nos ofrezcan información confiable de la respuesta a la intervención.<sup>73</sup>

### Pregunta 8:

**¿Quiénes se quedan con la TT de manera permanente y quiénes con broncodilatación dual?**

### Recomendación

A falta de estudios diseñados para contestar esta pregunta, pero con la evidencia que existe al momento, parece ser que la mayoría de los pacientes seguirán la TT por tiempo indefinido, dado que el inicio rápido en los primeros 30 días de la EAEPOC protege del riesgo de exacerbaciones posteriores y reduce el uso de recursos y costos sanitarios.<sup>50-53</sup> Por otro lado, la terapia dual tiene una tasa similar de reingreso hospitalario que la monoterapia. Quienes no podrían continuar por más de tres meses con la TT y continuarían con doble broncodilatador o terapia dual (LABA/LAMA) serían los casos con contraindicaciones para el uso de CEI (neumonías previas documentadas, falta o rechazo de vacunación contra neumococo, tuberculosis previa, eosinófilos séricos  $< 100 \text{ cél}/\mu\text{L}$ ), y se suspendería el CEI a la brevedad una vez que han alcanzado estabilidad clínica. Siempre verificar el uso correcto y la técnica de inhalación adecuada del dispositivo. Esta pregunta se redondea con las recomendaciones de la Pregunta 5.

### Texto de soporte y análisis

Las EAEPOC que requieren hospitalización representan una enorme carga económica de la enfermedad. En el

escenario ambulatorio, existe evidencia sólida que justifica el uso de la TT en los casos con exacerbaciones recurrentes.

Los casos que mantienen una terapia dual (LABA/LAMA) o monoterapias al egreso hospitalario luego de una exacerbación, muestran una tasa similar de reingreso. Los casos que usan monoterapia tienen mayor riesgo de reingreso, particularmente, cuando permanecen hospitalizados entre 7-14 días. Por tanto, se deben impulsar el uso de mejores estrategias terapéuticas al egreso hospitalario luego de una EAEPOC.<sup>74</sup>

En el seguimiento a 12 meses después de una exacerbación grave de la EPOC, por cada 30 días de retraso en el inicio de la TT, se incrementó 13% (OR 1.13, IC 95% 1.11-1.15) el riesgo de cualquier exacerbación y 10% en el riesgo de exacerbaciones graves (OR 1.10, IC 95% 1.08-1.12). Del mismo modo, se observaron incrementos significativos en los costos generales de atención por enfermedad y propiamente los costos derivados de la atención de los casos con EPOC.<sup>75</sup>

El inicio de SITT mostró menor tasa de reingresos a hospital, menor frecuencia de exacerbaciones subsecuentes y los costos por persona-año relacionados con la EPOC fueron significativamente más bajos, particularmente, cuando se inicia la estrategia terapéutica dentro de los primeros 30 días al egreso del hospital por una exacerbación moderada-grave.<sup>76</sup>

Uno de los factores poco explorados que contribuyen al riesgo de exacerbaciones es la falta de una adecuada técnica de inhalación de los diferentes dispositivos empleados para el tratamiento de la EPOC. En un ensayo no asignado al azar, la implementación de estrategias enfocadas en disminuir el riesgo de errores en la técnica de inhalación de los pacientes con EPOC al egreso hospitalario mediante educación, brindar una guía por escrito sobre la selección y uso correcto del dispositivo y la evaluación de la técnica de inhalación durante la estancia en hospital y previo al egreso, se observó que, comparado con el grupo control (tasa de errores de 61.2%), el grupo que se intervino con la propuesta tuvo una tasa de error de 21% (reducción absoluta de 40% en el riesgo de errores en la técnica de inhalación).<sup>77</sup>

### *Terapia triple en estudios de vida real*

Estudio DACCORD: los resultados fueron mejores con terapia doble versus triple; sin embargo, habrá que tomar en cuenta que el 70% de los casos no tuvieron exacerbaciones. Por lo que los pacientes que egresan del hospital por una exacerbación siempre tendrán que salir con TT.<sup>78</sup>

La TT es mejor en pacientes con  $VEF_1 < 50\%$ , muy sintomáticos (CAT > 10 puntos mMRC 2 o más), más de dos exacerbaciones moderadas o una severa, eosinofilia

3% o más de 300 células/ $\mu$ L, pérdida significativa de la función pulmonar y pacientes recién egresados del hospital.<sup>78</sup>

### **Pregunta 9:**

***¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos esquemas de vacunación para la disminución del riesgo de futuras exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y disminuir el riesgo de readmisión?***

### *Recomendación*

**Todos los pacientes con EPOC deben de recibir todas las vacunas recomendadas de acuerdo con las directrices locales pertinentes y administrarse lo más pronto posible (Tabla 3); ya que al menos el 70% de las exacerbaciones de la EPOC son de origen infeccioso, con virus respiratorios identificados en aproximadamente el 30% de los casos. Las tasas de vacunación siguen siendo subóptimas en esta población y las exacerbaciones de la EPOC se asocian con el empeoramiento y progresión de la enfermedad.**

### *Texto de soporte y análisis<sup>79,80</sup>*

El pronóstico de los pacientes con EPOC depende, en gran medida, de la frecuencia de las exacerbaciones y una de las causas más frecuentes de ellas son las infecciones respiratorias. Las vacunas son medidas preventivas efectivas en pacientes con enfermedades respiratorias incluidos aquellos con EPOC, porque disminuyen las exacerbaciones y hospitalizaciones; sin embargo, y a pesar de esto, su uso en estos pacientes está lejos de ser óptimo.

A continuación, se presenta la evidencia de la eficacia de las vacunas en los pacientes con EPOC.

### *Vacuna contra neumococo*

El neumococo es responsable de la mayoría de las neumonías adquiridas en la comunidad en > 60 años y con factores de riesgo, también es el causante de las exacerbaciones agudas de la EPOC.

Hay dos opciones de vacuna, la polisacárida (conocida como PPSV 23) que se aplica cada cinco años y las vacunas conjugadas (PCV13, PCV15 y PCV20) que son permanentes (una vez en la vida), ya que producen una respuesta inmune dependiente, tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T, generando así una memoria inmunológica y un efecto más duradero. La vacuna neumocócica es conjugada en pacientes con EPOC<sup>79,80</sup> porque, además, las cepas que contienen son las más agresivas.

La eficacia comparativa de la vacunación antineumocócica con PPSV23 y PCV13 en pacientes con EPOC se

evaluó en un estudio de cohorte de cinco años. Al primer año, ambas vacunas redujeron significativamente la tasa de neumonía. Pero hubo una mayor diferencia a los cinco años después de la vacunación. La neumonía se registró en 47% de los pacientes del grupo PPSV23 frente 3.3% de los sujetos del grupo PCV13 ( $p < 0.001$ ) con resultados similares en las exacerbaciones de la EPOC (81.3 frente a 23.6%,  $p < 0.001$ ). Los ensayos controlados aleatorios para evaluar el efecto de la vacunación secuencial con PSV13 y PPSV23 en la EPOC aún son escasos.<sup>81</sup>

La vacunación con PPSV23 ha demostrado tasas efectivas de reducción del riesgo en exacerbaciones agudas (54%), neumonía (53%) y hospitalizaciones relacionadas (46%) en pacientes con EPOC. Se ha visto que las combinaciones con otras vacunas (vacuna trivalente contra la gripe estacional) mejoraron la eficacia general de la prevención.

### Vacuna contra influenza

Los pacientes con EPOC pertenecen a la población con alto riesgo para infección por influenza de acuerdo con los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y la OMS, por lo que se recomienda la vacunación anual contra influenza y las vacunas que contengan virus muertos o vivos inactivados.<sup>2</sup>

En cuanto a la prevención de la hospitalización relacionada con la gripe en los pacientes con EPOC, la vacunación contra la gripe muestra una eficacia de hasta el 38%.

Existe un efecto protector promedio moderado de la prevención de este tipo de infecciones hospitalarias y ambulatorias. El efecto en pacientes no vacunados inmunizados en las temporadas anteriores fue de 24%, mientras que la eficacia de la vacunación de la temporada actual, independientemente de las dosis anteriores, fue de hasta 40%. Desafortunadamente, la eficacia de la vacunación en pacientes mayores de 65 años con EPOC es probablemente menor y previene sólo el 22-43% de hospitalizaciones asociadas a la gripe.<sup>81</sup>

La vacuna disminuyó significativamente la utilización de los recursos de salud (hospitalización) para pacientes moderados (RM 0.22, IC95% 0.09-0.51), pacientes severos (RM 0.19, IC95% 0.08-0.44) y muy graves (RM 0.15, IC95% 0.05; 0.50), en comparación con los pacientes leves (RM 0.51, IC95% 0.20-1.26). Redujo las visitas a urgencias para pacientes moderados (RM 0.33, IC95% 0.14-0.77), graves (RM 0.22, IC95% 0.10-0.52) y muy graves (RM 0.72, IC95% 0.10-0.88), en comparación con pacientes leves (RM 0.64, IC95% 0.30-1.37). Y finalmente redujo la incidencia de insuficiencia respiratoria en comparación con pacientes leves, mostrando que la vacunación contra la gripe es más

**Tabla 3:** Síntesis de esquemas de vacunación recomendados internacionalmente en pacientes a los que se ha dado de alta de una exacerbación grave o muy grave.

Vacunación para EPOC estable		
Vacuna	Evidencia	Dosis
Se recomienda vacuna contra influenza en personas con EPOC	B	Anual
Los CDC recomiendan vacuna antineumococo en pacientes con EPOC	B	Una dosis de PCV20 o una dosis de PCV15 seguida de una vacuna PPSV23. PPSV23 cada cinco años
La OMS y los CDC recomiendan vacuna contra SARS-CoV-2 (COVID-19)	B	Esquema de inmunización básica y refuerzos anuales
Los CDC recomiendan la vacuna contra virus sincial respiratorio (VSR) en personas mayores de 60 años y/o enfermedad cardíaca o pulmonar crónica	A	Dosis única
Los CDC recomiendan vacunación contra Tdap (dTdap/dTPa) para proteger contra <i>pertussis</i> a personas con EPOC	B	Dosis única en aquellos que no fueron vacunados en la adolescencia
Los CDC recomienda vacuna contra Zoster para proteger contra herpes a personas con EPOC de más de 50 años	B	Dos dosis de vacuna recombinante con separación de 2 a 6 meses.

Esta tabla sintetiza los criterios considerados en diversos lineamientos internacionales para el empleo de distintas opciones de inmunización contra diversos microorganismos respiratorios.

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. OMS = Organización Mundial de la Salud. PCV = *Pneumococcal Conjugate Vaccine* (vacuna neumocócica conjugada). PPSV = *Pneumococcal PolySaccharide Vaccine* (vacuna antineumocócica polisacárida). Tdap = *Tetanus, diphtheria and pertussis* (tétanos, difteria y tosferina).

efectiva en pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave, que en aquellos con obstrucción leve.<sup>78,82</sup>

#### *Vacunación conjunta de vacuna contra neumococo e influenza*

La aplicación de ambas vacunas el mismo día (neumococo: PCV15, PCV20 o PPSV23) y de influenza (QIV) en pacientes adultos ha demostrado un efecto protector sinérgico, al ser inmunogénicas y seguras, además de reducir el riesgo de exacerbación aguda de EPOC, neumonía y hospitalizaciones.<sup>2,82</sup>

#### *Vacuna contra SARS-CoV-2 (COVID-19)*

El COVID-19 representa una amenaza grave para los pacientes con EPOC. Desafortunadamente, no hay estudios que investiguen la eficacia de la vacuna contra la COVID-19 explícitamente en pacientes con EPOC, el impacto contra la tasa de exacerbaciones.<sup>79</sup>

Algunos estudios de casos y controles sugieren que las vacunas de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) son muy efectivas para varios desenlaces relacionados con la COVID-19 en pacientes con enfermedades crónicas. La eficacia fue alta para prevenir la infección sintomática, la hospitalización, la enfermedad grave y la muerte en personas con enfermedades crónicas, tal eficacia disminuyó en comparación con los controles sanos. En estos datos no hubo oportunidad de analizar la población con EPOC.<sup>80</sup>

Recién se encontró que la eficacia con dos dosis de la vacuna (Corona Vac) contra la mortalidad, la hospitalización y las complicaciones graves relacionadas con la COVID-19 fue de 77% (IC95% 74-80%), 18% (IC95% 6-23%) y 29% (IC95% 12-43%), respectivamente; mientras que para el régimen de dos dosis de BNT162b2, fue de 92% (IC95% 91-94), 33% (IC95% 30-37%) y 57% (IC95% 45-66%), respectivamente. El beneficio fue mejor para los mismos desenlaces con un régimen de tres dosis de CoronaVac (94, 40 y 71%) y BNT162b2 (98, 65 y 83%). La administración de una cuarta dosis de cualquiera de las vacunas mostró efecto positivo adicional, concluyéndose que las vacunas contra COVID-19 lograron una eficacia de moderada a alta.<sup>83</sup>

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

El VSR es uno de los agentes que con más frecuencia causa infecciones respiratorias en niños, pero también en adultos > 60 años; muchas personas mayores, abuelos que conviven con sus nietos (en este sentido) es causa de exacerbación en pacientes con EPOC. Desde 2023 ya se cuenta con la vacuna contra VSR, sumándose al arsenal de vacunación para las enfermedades respiratorias crónicas.<sup>79,80,82</sup>

Esta vacuna se basa en la proteína F bivalente de prefusión del virus respiratorio sincitial y la vacuna de proteína F de prefusión para personas de 60 años o más por recomendación del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de la CDC y la Comisión Europea. Los adultos con mayor riesgo de enfermedad grave por VSR incluyen adultos con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, con compromiso inmunológico y aquellos que viven en hogares de ancianos o centros de atención a largo plazo.<sup>2</sup>

#### *Vacuna contra pertussis*

La EPOC puede aumentar el riesgo y la gravedad de la infección por tosferina. En un estudio retrospectivo, la incidencia de tosferina entre las personas > 50 años con EPOC tenían un riesgo 2.32 veces mayor de contraer tosferina, lo que resultó en aumentos significativos en la utilización de los recursos de atención médica y en los costos médicos directos en torno al evento de tosferina.<sup>79,80</sup>

De acuerdo con las recomendaciones de los CDC, se recomienda la indicación de la vacuna contra la tosferina para los pacientes con EPOC. Ésta viene incluida en una vacuna triple que, además, contiene para la difteria y el tétanos (Tdap); generalmente se administra en la infancia, por lo tanto, no es habitual indicar esta vacuna en pacientes con EPOC recién diagnosticados. La vacuna tiene una vigencia de 10 años aproximadamente en promedio, pero es importante tenerla en cuenta en el caso de pacientes previamente no vacunados o en estos pacientes en riesgo a manera de refuerzos.<sup>79,80</sup>

#### *Vacuna contra herpes zóster (HZ)*

Se estima que una de cada tres personas no vacunadas desarrollará HZ a lo largo de su vida. El aumento del riesgo de HZ se atribuye a un deterioro de la inmunidad mediada por las células, como se observa en la inmunosenescencia relacionada con la edad o en los individuos inmunocomprometidos.<sup>79,80</sup>

El riesgo de HZ en pacientes con EPOC aumenta hasta 2.8 veces. Debido a la disregulación inmune que se encuentra en la EPOC, exhibe un mayor riesgo de desarrollarlo, amplificado por el efecto inmunosupresor de los esteroides inhalados o sistémicos. El HZ impacta en un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares. La presencia de comorbilidades cardiovasculares en EPOC subraya la importancia de la vacunación contra el HZ en este grupo de pacientes, aunque no hay datos que demuestren explícitamente su efectividad, pero debido a su mayor riesgo de HZ, recomendamos fuertemente la vacunación, incluso cuando son menores de 50 años.<sup>79,80</sup>

Cabe señalar que, a pesar de la eficacia y seguridad de las diferentes vacunas en grupos de población mayor o con



enfermedades pulmonares crónicas, las tasas de vacunación entre ellos siguen siendo muy bajas, por lo que se han sugerido estrategias para fortalecer este rubro. Una de ellas es educar e informar a los médicos de primer contacto sobre los beneficios de tener un esquema de vacunación completo, tanto en el adulto mayor como en pacientes con neumopatías crónicas o enfermedades cardiovasculares, entre quienes el riesgo de complicaciones y muerte es mayor que en la población general. Otras han desarrollado programas de vacunación en individuos que cursan algún internamiento (ya sea hospitalario o en la sala de emergencias) inmunizando a los pacientes contra influenza y neumococo (siempre y cuando no exista contraindicación para llevarlo a cabo) con resultados favorables, por lo que, esperamos que al paso del tiempo las tasas de vacunación sean más altas y disminuya el riesgo de exacerbaciones, hospitalización y muerte, sobre todo en el grupo de pacientes con EPOC.<sup>79,80,82</sup>

## NIVEL DE CONSENSO

Los resultados del Panel Delphi muestran que la totalidad de las recomendaciones alcanzaron un nivel mínimo de consenso, estipulado al inicio por arriba del 70%. Solamente las preguntas 1 y 5 mostraron una media < 8.0 y el resto de las recomendaciones mostraron un promedio > 8.0 en la primera ronda del Panel Delphi. Las preguntas 4, 6 y 7 alcanzaron porcentajes «de acuerdo» por arriba de 90% (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

Este documento acerca del consenso era muy necesario porque las preguntas desarrolladas no se contemplan en las guías de práctica clínica dedicadas a la EPOC; existe muy poca información sobre algún protocolo de alta de este tipo de pacientes y, además, no se discuten de manera profunda

**Tabla 4:** Resultados Panel Delphi. Estadística del Panel Delphi modificado.

Preguntas	Media ± desviación estándar	Mediana	Porcentaje de consenso
Pregunta 1: ¿Cuáles son los criterios de alta hospitalaria de pacientes con exacerbación grave de la EPOC?	7.80 ± 1.87	8.5	89
Pregunta 2: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a readmisión hospitalaria?	8.20 ± 1.32	9	89
Pregunta 3: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos tipos de broncodilatadores y esteroides nebulizados en el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la EPOC?	8.30 ± 1.37	9	85
Pregunta 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los corticosteroides sistémicos para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la EPOC?	8.70 ± 0.56	9	95
Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la broncodilatación dual versus triple terapia para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la EPOC?	7.90 ± 1.79	9	80
Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos dispositivos para la administración de oxígeno suplementario para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la EPOC?	8.30 ± 1.28	9	90
Pregunta 7: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la rehabilitación pulmonar temprana para el manejo poshospitalario de la exacerbación grave de la EPOC y disminuir el riesgo de readmisión?	8.50 ± 1.17	9	90
Pregunta 8: ¿Quiénes se quedan con la triple terapia de manera permanente y quiénes con broncodilatación dual?	8.10 ± 1.35	9	85
Pregunta 9: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos esquemas de vacunación para la disminución del riesgo de futuras exacerbaciones de la EPOC y disminuir el riesgo de readmisión?	8.40 ± 1.30	9	85

Se calculó la media, desviación estándar y el recorrido de los rangos intercuartiles, así como el porcentaje de acuerdo entre los miembros del Grupo de Desarrollo. Se estableció 70% como porcentaje adecuado de consenso. No fue necesario conducir una segunda ronda de Panel Delphi, ya que se obtuvo un nivel adecuado de consenso en la primera.

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



esos vacíos de información que los médicos encuentran en este período crítico de la enfermedad. Esto le da mucha originalidad al documento y dentro de las fortalezas está precisamente que sus recomendaciones están elaboradas por un grupo de expertos siguiendo la metodología del Panel Delphi que redondea toda esta evidencia vertida sobre las preguntas clave, originándose una respuesta, en lo posible, puntual, razonada, práctica, aplicable, breve y concisa. Creemos que este consenso también abrirá otro segmento de las guías de EPOC para las otras versiones venideras.

Dentro de las posibles debilidades es, tal vez, que se hallan omitido algunas otras inquietudes en el manejo de este tipo de pacientes en esa fase de transición hospital-domicilio; la escasa información en población latinoamericana y que la información con la que se cuenta, en ocasiones, tiene baja evidencia para poder formalizar una recomendación, pero ello dará oportunidad para retomar actualizaciones posteriores.

## CONCLUSIONES

Las preguntas clínicas de relevancia que se contestan con la evidencia encontrada, son suficientes para poder emitir las recomendaciones. En algunas de las preguntas en donde no había tanta información, el Panel Delphi fue de valor para poder aterrizar de manera adecuada ciertas recomendaciones; por lo que consideramos y concluimos que por fin contamos con recomendaciones que dan orientación y aportan información sobre las controversias para integrar un protocolo de alta adecuado que ayude a mejorar los desenlaces en nuestros pacientes en la transición hospital-domicilio, respecto a la calidad de vida y disminuir el riesgo de nuevas exacerbaciones y la mortalidad asociada.

**Agradecimientos:** con especial gratitud a Vanessa Escárcega, quien de forma eficiente realizó la logística de las sesiones, la invitación y recordatorio a los participantes.

**Financiamiento:** este consenso fue financiado con el apoyo de la Farmacéutica AstraZeneca, quien no participó en ninguna etapa de la elaboración del mismo y respetando la autonomía de los objetivos académicos y científicos de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran haber recibido honorarios como parte de su participación en este consenso.

**Contribución de los participantes:** todos los autores participaron en la organización, logística, diseño, concepción, búsqueda de información, desarrollo, análisis, revisión y redacción del manuscrito.

## REFERENCIAS

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1700214. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Available in: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
- Cortés-Telles A, Cureño Arroyo JA, Elizondo Ríos A, Hernández Zenteno R, Carranza Martínez J. Impacto de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exacerbaciones en la EPOC. *Respirar.* 2023;15(2). Disponible en: <https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/113>
- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, *et al.* Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022;378:e069679. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>
- Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, *et al.*; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020415. Available in: <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
- Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523-532. doi: 10.1183/09031936.06.00124605.
- [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, Christenson SA, Bon J, Donaldson GC, *et al.* Phenotypes, etiologies, and endotypes of exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(10):1026-1041. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1748so>
- Naranjo L, Torres-Duque CA, Colodenco D, Lopardo G, Rodríguez P, Agra de Albuquerque-Neto A, *et al.* Highlights of an Expert Advisory Board on Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AE-COPD) in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1919-1929. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s261258>
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, *et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31(4):869-873. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00111707>
- Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2003;48(12):1204-1213; discussion 1213-1215.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-442. Available in: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00106-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00106-x)
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, *et al.* Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523-525. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0235le>

15. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno R de J, Pérez-Padilla JR, Cano-Salas M del C, Fernández-Vega M, Salas-Hernández J, *et al.* Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. GUÍA MEXICANA DE EPOC, 2020. Neumol Cir Torax. 2019;78(Suppl 1):4-76. Available in: [dx.doi.org/10.35366/NTS191A](https://doi.org/10.35366/NTS191A)
16. Mayorga BJL, Velasco HL, Ochoa CFJ. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015;14(6):329-334. Available in: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-guias-practica-clinica-basadas-evidencia-S1665920115001182>
17. Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: a narrative review. Medicine (Baltimore). 2023;102(7):e32829. Available in: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032829>
18. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: how to decide its appropriateness. World J Methodol. 2021;11(4):116-129. Available in: <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i4.116>
19. García G, Bergna M, Vázquez JC, Cano Salas MC, Miguel JL, Celis Preciado C, *et al.* Severe asthma: adding new evidence – Latin American Thoracic Society. ERJ Open Res. 2021;7(1):00318-02020. Available in: <https://doi.org/10.1183/23120541.00318-2020>
20. Ospina MB, Mrklas K, Deuchar L, Rowe BH, Leigh R, Bhutani M, *et al.* A systematic review of the effectiveness of discharge care bundles for patients with COPD. Thorax. 2017;72(1):31-39. Available in: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208820>
21. Chow R, So OW, Im JH, Chapman KR, Orchanian-Cheff A, Gershon AS, *et al.* Predictors of readmission, for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:2581-2617. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s418295>
22. Lin P, Shen C, Li Q, Huang Y, Zhou J, Lu Y, *et al.* A systematic review and meta-analysis of chronic obstructive pulmonary disease in asia: risk factors for readmission and readmission rate. BMC Pulm Med. 2024;24(1):388. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03203-6>
23. Ruan H, Zhang H, Wang J, Zhao H, Han W, Li J. Readmission rate for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2023;206:107090. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107090>
24. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. ERJ Open Res. 2020;6(2):00325-02019. Available in: <https://doi.org/10.1183/23120541.00325-2019>
25. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, *et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. Eur Respir J. 2007;29(3):527-534. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00092506>
26. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. Chest. 2017;151(2):366-373. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.003>
27. Kallis C, Kaura A, Samuel N, Mulla A, Glampson B, O'Gallagher K, *et al.* The relationship between cardiac troponin in people hospitalised for exacerbation of COPD and Major Adverse Cardiac Events (MACE) and COPD readmissions. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:2405-2416. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s432166>
28. Lau CS, Siracuse B, Chamberlain RS. Readmission after COPD exacerbation scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1891-1902. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s136768>
29. Fakhraei R, Matelski J, Gershon A, Kendzerska T, Lapointe-Shaw L, Kaneswaran L, *et al.* Development of multivariable prediction models for the identification of patients admitted to hospital with an exacerbation of COPD and the prediction of risk of readmission: a retrospective cohort study using Electronic Medical Record Data. COPD. 2023;20(1):274-283. Available in: <https://doi.org/10.1080/1542555.2023.2242493>
30. Njoku CM, Alqahtani JS, Wimmer BC, Peterson GM, Kinsman L, Hurst JR, *et al.* Risk factors and associated outcomes of hospital readmission in COPD: a systematic review. Respir Med. 2020;173:105988. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105988>
31. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Duong-Thi-Thanh V, Craig T, Nguyen-Nhu V. Clinical approaches to minimize readmissions of patients with COPD: a narrative review. Curr Respir Med Rev. 2023;19(1):12-23. Available in: <https://doi.org/10.2174/1573398X18666220903121800>
32. Press VG, Myers LC, Feemster LC. Preventing COPD readmissions under the hospital readmissions reduction program: how far have we come? Chest. 2021;159(3):996-1006. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.008>
33. Barjaktarevic IZ, Milstone AP. Nebulized therapies in COPD: past, present, and the future. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1665-1677. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s252435>
34. Sharafkhaneh A, Wolf RA, Goodnight S, Hanania NA, Make BJ, Tashkin DP. Perceptions and attitudes toward the use of nebulized therapy for COPD: patient and caregiver perspectives. COPD. 2013;10(4):482-492. Available in: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.773302>
35. Barta SK, Crawford A, Roberts CM. Survey of patients' views of domiciliary nebuliser treatment for chronic lung disease. Respir Med. 2002;96(6):375-381. Available in: <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1292>
36. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jul. (NICE Guideline, No. 115). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542426/>
37. Maietta P. COPD Care Bundle in Emergency Department Observation Unit Reduces Emergency Department Revisits. In: Acute critical care. European Respiratory Society; 2023. p. PA3582.
38. Mahler DA. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(7):1103-1107. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201702-156ps>
39. Parikh R, Shah TG, Tandon R. COPD exacerbation care bundle improves standard of care, length of stay, and readmission rates. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:577-583. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s100401>
40. Zafar MA, Panos RJ, Ko J, Otten LC, Gentene A, Guido M, *et al.* Reliable adherence to a COPD care bundle mitigates system-level failures and reduces COPD readmissions: a system redesign using improvement science. BMJ Qual Saf. 2017;26(11):908-918. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2017-006529>
41. Cano-Salas MC, Castañón-Rodríguez RP, Toral-Freyre SC, León-Molina H, García-Bolaños C, Arroyo-Hernández M, *et al.* Consenso 2020 en Terapia Nebulizada en México. Consenso formal de expertos en terapia nebulizada en México. Neumol Cir Torax. 2021;80(Suppl: 1):s6-s47. Available in: <https://dx.doi.org/10.35366/98506>

42. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9):CD001288. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001288.pub4>
43. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term versus conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2223-2231. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5023>
44. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1941-1947. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejm199906243402502>
45. Woods JA, Wheeler J, Finch C, Pinner N. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:421-430. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s51012>
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Available in: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
47. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2618-2625. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmoa023161>
48. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, et al. Efficacy and safety of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate versus other triple combinations in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2021;38(6):3089-3112. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01703-z>
49. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenas M, Risebrough NA, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(9):3957-3978. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02231-0>
50. Mannino D, Bogart M, Germain G, Huang SP, Ismaila AS, Laliberté F, et al. Benefit of prompt versus delayed use of single-inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:491-504. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s337668>
51. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, Portillo E, Strange C, Staresinic A, et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: a real-world analysis of clinical and economic outcomes among patients initiating triple therapy following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:329-342. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s347735>
52. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest*. 2022;162(5):1017-1029. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.033>
53. Czira A, Akiyama S, Ishii T, Wood RP, Camidge LJ, Wallis H, et al. Benefit of prompt versus delayed initiation of triple therapy following an exacerbation in patients with COPD in Japan: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2933-2953. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s419119>
54. Strange C, Tkacz J, Schinkel J, Lewing B, Agatep B, Swisher S, et al. Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, among patients with COPD: results from the EROS (US) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2245-2256. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s432963>
55. Pollack M, Rapsomaniki E, Anzueto A, Rhodes K, Hawkins NM, Vogelmeier CF, et al. Effectiveness of single versus multiple inhaler triple therapy on mortality and cardiopulmonary risk reduction in COPD: the SKOPOS-MAZI study. *Am J Med*. 2024;138(4):650-659. e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.11.007
56. Eaton TE, Grey C, Garrett JE. An evaluation of short-term oxygen therapy: the prescription of oxygen to patients with chronic lung disease hypoxic at discharge from hospital. *Respir Med*. 2001;95(7):582-587. Available in: <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1106>
57. Spece LJ, Epler EM, Duan K, Donovan LM, Griffith MF, LaBedz S, et al. Reassessment of home oxygen prescription after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. A potential target for deimplementation. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):426-432. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.202004-364oc>
58. Khor YH, Wong R, McDonald CF. Post-hospitalization short-term oxygen therapy: use of a clinical management pathway and long-term follow-up. *Respir Care*. 2019;64(3):272-278. Available in: <https://doi.org/10.4187/respcare.06303>
59. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-398. Available in: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
60. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AYM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):e121-e141. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608st>
61. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70 Suppl 1:i1-i43. Available in: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206865>
62. Soumagne T, Maltais F, Corbeil F, Paradis B, Baltzan M, Simao P, et al. Short-term oxygen therapy outcomes in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1685-1693. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s366795>
63. Alharbi MG, Kalra HS, Suri M, Soni N, Okpaleke N, Yadav S, et al. Pulmonary rehabilitation in management of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus*. 2021;13(10):e18414. Available in: <https://doi.org/10.7759/cureus.18414>
64. Chen X, Xu L, Li S, Yang C, Wu X, Feng M, et al. Efficacy of respiratory support therapies during pulmonary rehabilitation exercise training in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):389. Available in: <http://doi.org/10.1186/s12916-024-03605-7>
65. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005305. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005305.pub4>
66. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9201):362-368. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)07042-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)07042-7)



67. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, *et al.* Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):154. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0718-1>
68. Moore E, Palmer T, Newson R, Majeed A, Quint JK, Soljak MA. Pulmonary rehabilitation as a mechanism to reduce hospitalizations for acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2016;150(4):837-859. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.038>
69. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, *et al.* Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):324-330. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1014oc>
70. Clini EM, Crisafulli E, Costi S, Rossi G, Lorenzi C, Fabbri LM, *et al.* Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med.* 2009;103(10):1526-1531. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.011>
71. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1608-1613. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9908022>
72. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, *et al.* Defining modern pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society Workshop report. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):e12-e29. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.202102-146st>
73. Habib GM, Rabinovich R, Divgi K, Ahmed S, Saha SK, Singh S, *et al.* Systematic review of clinical effectiveness, components, and delivery of pulmonary rehabilitation in low-resource settings. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):52. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41533-020-00210-y>
74. Bogart M, Leung GYH, Cyhaniuk A, DiRocco K. Inpatient admissions and re-admissions in medicare beneficiaries initiating umeclidinium/vilanterol or tiotropium therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:439-450. Available in: <https://doi.org/10.2147/copd.s436654>
75. Evans KA, Pollack M, Portillo E, Strange C, Touchette DR, Staresinic A, *et al.* Prompt initiation of triple therapy following hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in the United States: an analysis of the PRIMUS study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(12):1366-1377. Available in: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.12.1366>
76. Ismaila AS, Rothnie KJ, Wood RP, Banks VL, Camidge LJ, Czira A, *et al.* Benefit of prompt initiation of single-inhaler fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (FF/UMEC/VI) in patients with COPD in England following an exacerbation: a retrospective cohort study. *Respir Res.* 2023;24(1):229. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02523-1>
77. Grandmaison G, Grobety T, Dumont P, Vaucher J, Hayoz D, Suter P. An in-hospital intervention to reduce the proportion of misused inhalers at hospital discharge among patients with COPD: a non-randomised intervention study. *Swiss Med Wkly.* 2024;154:3394. Available in: <https://doi.org/10.57187/s.3394>
78. Worth H, Buhl R, Crieé CP, Kardos P, Mailander C, Vogelmeier C. The "real-life" COPD patient in Germany: the DACCORD study. *Respir Med.* 2016;111:64-71. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.12.010>
79. Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev.* 2023;32(169):230034. Available in: <https://doi.org/10.1183/16000617.0034-2023>
80. Kodde C, Sander LE. Impfen bei pneumologischen Erkrankungen - Teil 2: RSV, Pneumokokken, Pertussis und Herpes Zoster [Vaccinations in pulmonary diseases - part 2: herpes zoster, RSV, pneumococcal infection and pertussis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(22):1372-1376. Available in: <https://doi.org/10.1055/a-2372-1157>
81. García-Ordóñez MA, Alvarez-Hurtado F, Cebrián-Gallardo JJ, López-González JJ, Franquelo-Vega M, Martínez-González J, *et al.* Community-acquired bacteremic pneumonia in the elderly. *An Med Interna.* 1999;16(7):345-348.
82. Li Y, Zhang P, An Z, Yue C, Wang Y, Liu Y, *et al.* Effectiveness of influenza and pneumococcal vaccines on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respirology.* 2022;27(10):844-853. Available in: <https://doi.org/10.1111/resp.14309>
83. McMenamin ME, Nealon J, Lin Y, Wong JY, Cheung JK, Lau EHY, *et al.* Vaccine effectiveness of one, two, and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(10):1435-1443. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00345-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00345-0)