

Educación continua:

ABORDAJE

del paciente

con

EPOC



ASOCIACION ARGENTINA DE
MEDICINA RESPIRATORIA

AstraZeneca 

Educación continua:

ABORDAJE

del paciente

con **EPOC**

Financiación

Este trabajo no fue financiado por ninguna entidad.

El apoyo editorial para la redacción del manuscrito estuvo a cargo de Agencia Médica, bajo la dirección de los autores. Fue financiado por AstraZeneca, sin que la empresa realice aportes intelectuales en el artículo.

Coordinador

Dr. Andrés Echazarreta

Expresidente de la AAMR - Exjefe del Servicio de Neumonología del Hospital San Juan de Dios de La Plata - Director Médico y Jefe de Medicina Respiratoria del Centro Médico Capital de La Plata.

Autores

Dra. Ana María López

Neumóloga del Hospital Privado Universitario de Córdoba - Directora de la Carrera de Especialistas
Docente universitario de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y el Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC).

Dr. Andrés Echazarreta

Expresidente de la AAMR - Exjefe del Servicio de Neumonología del Hospital San Juan de Dios de La Plata - Director Médico y Jefe de Medicina Respiratoria del Centro Médico Capital de La Plata.

Dr. Carlos Manuel Ibarrola

Médico especialista en Medicina Interna y Neumonología - Coordinador del Servicio de Neumonología del Sanatorio Güemes (CABA) - Co-coordinador de la Sección de Inmunología y Enfermedades Obstructivas de la AAMR.

Dr. Carlos Sebastián Wusten

Médico Neumólogo - Jefe del Servicio de Neumonología - Hospital San Martín de Paraná- Coordinador del Consultorio EPOC - Hospital Cullen - (Santa Fe).

Dr. Daniel Colodenco

Director de la Carrera de Especialistas en Neumonología de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Dr. Diego Litewka

Médico Neumólogo (UBA) - Jefe de Sección, Especialidad Neumonología, Hospital J. A. Fernández (CABA).

Dr. Eduardo Giugno

Profesor Adjunto de Neumonología de la Facultad de Medicina (UBA) - Director

de la Carrera de Médico Especialista en Neumonología de la Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Martín Sívori

Médico Clínico y Neumólogo Universitario (UBA) - Doctor en Medicina - Director del Centro Universitario de Neumonología "Dr. Ramos Mejía" Facultad de Medicina (UBA) - Jefe de la Unidad de Neumotisiología, Hospital Dr. J.M. Ramos Mejía, (Buenos Aires).

Dr. Ricardo Del Olmo

Jefe del Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital María Ferrer.

Dr. Santiago Arce

Jefe del Laboratorio de Función Pulmonar, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari (UBA).

Dr. Sergio Arias

Jefe de la División Trabajo en Terreno del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni". ANLIS "Dr. Carlos Malbrán".

Dr. Sergio Zunino

Médico especialista en Medicina Interna y Neumonología (UBA) - Coordinador de la Sección de Inmunología y Enfermedades Obstructivas de la AAMR.

Dr. Walter Mattaruccio

Neumólogo (UBA). Especialista en Clínica Médica. Presidente de la AAMR 2024.

Índice

PRÓLOGO	1
Dr. Walter Mattarucco	
PRÓLOGO	3
Dr. Andrés Echazarreta	
CAPÍTULO 1	5
Epidemiología de la EPOC	
<i>Dres. Sergio Arias y Dr. Andrés Echazarreta</i>	
CAPÍTULO 2	21
Fisiopatología de la EPOC	
<i>Dr. Santiago Arce y Dr. Ricardo Del Olmo</i>	
CAPÍTULO 3	30
Diagnóstico de la EPOC	
<i>Dr. Daniel Colodenco, Dr. Eduardo Giugno y Dr. Sebastián Wustte</i>	
CAPÍTULO 4	45
Tratamiento de la EPOC	
<i>Dra. Ana López y Dr. Martín Sívori</i>	
CAPÍTULO 5	65
Tratamiento de la etapa aguda de la EPOC	
<i>Dr. Sergio Zunino, Dr. Diego Litewka y Dr. Carlos Manuel Ibarrola</i>	
ANEXO 1	76
Cuestionario de la escala modificada de disnea (mMRC)	
ANEXO 2	77
Cuestionario de la <i>COPD Assessment Test</i> (CAT)	
BIBLIOGRAFÍA	78

Prólogo

Dr. Walter Mattarucco

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente la tercera causa de muerte en todo el mundo, sobre todo en los países de bajos ingresos en los que ocurren el 90 % de los fallecimientos. En Argentina, por primera vez tuvimos cifras de prevalencia de la enfermedad gracias al estudio EPOC.AR. Esta tasa alcanza el 14,5 % de las personas mayores de 40 años, pero más preocupante aún es su importante nivel de subdiagnóstico y error diagnóstico. La presencia de EPOC se asoció significativamente con el sexo masculino, la mayor edad, el tabaquismo y el bajo nivel socioeconómico, así como también con el antecedente de tuberculosis.

Durante los últimos años, algunos conceptos acerca de este padecimiento han cambiado. En cuanto a la etiología, se destaca la presencia de otras exposiciones distintas al tabaco (biomasa, marihuana, polución, etc.). En lo que respecta al diagnóstico, además de la espirometría, otras técnicas entran en juego y ponen en jaque a la definición. Finalmente, el tratamiento ha presentado nuevos paradigmas en la última década. La medicina personalizada va ocupando un lugar destacado y se comienza a vislumbrar la idea de que diversos acontecimientos de nuestra vida, incluso desde una edad muy temprana, pueden influir en el posterior desarrollo de EPOC.

Aún con todos los avances médicos y tecnológicos, estamos lejos de alcanzar los objetivos mínimos para el control de la patología: diagnóstico óptimo, tratamiento adecuado y reducción de la morbimortalidad. Esto implica una alta carga económica para el sistema de salud y un padecimiento para la población. Todos conocemos diferentes guías, consensos y estados del arte que nos brindan información acerca de cómo encarar a estos pacientes de la mejor manera, pero, a pesar de ello, el objetivo primario sigue sin cumplirse.

Uno de los inconvenientes para los médicos en general es disponer del tiempo para actualizarse y así obtener datos prácticos y actualizados para enfocar adecuadamente el manejo de los pacientes.

Con este objetivo, durante el 49.º Congreso Argentino de Medicina Respiratoria, que se llevó a cabo en Córdoba en noviembre de 2021, convoqué al Dr. Andrés Echazarreta, expresidente de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) y dedicado al estudio de esta enfermedad, para coordinar el desarrollo de un documento sobre EPOC, quien aceptó gustoso el desafío. En sucesivas reuniones, con el equipo redactor y la sección de Inmunología y Enfermedades Obstructivas de la AAMR, discutimos acerca de los contenidos y el formato del material. Estuvimos de acuerdo en que siguen existiendo incertidumbres: cómo alcanzar un mayor nivel de diagnóstico, cómo adecuar el tratamiento a nuestras posibilidades y cómo lograr que estos elementos estén al alcance de todos.

Al final de la discusión acordamos lo siguiente: “Nos basaremos en las certezas que tenemos hoy acerca de la EPOC”.

En una tercera etapa definimos las características del material. Establecimos que va a estar centrado en conceptos básicos, claros y probados en todos los aspectos, con un sentido práctico, extractado y con conductas sencillas de llevar a la práctica. De esta manera, el contenido puede estar a la mano de cualquier médico en su práctica diaria.

¡Muchas gracias!

Dr. Walter Mattarucco
Presidente de la AAMR

Prólogo

Dr. Andrés Echazarreta

Cuando el Dr. Walter Mattarucco me invitó a participar como coordinador de este proyecto, mis dos mayores preocupaciones fueron, por un lado, determinar los alcances de este texto de la forma más precisa posible y, por otro, acertar en la convocatoria de autores involucrados con el estudio y la atención de pacientes con esta enfermedad respiratoria que constituye una de las patologías no transmisibles más prevalentes. Sobre este último punto, solo agradecer a los quince autores ligados a la sección de Inmunología y Enfermedades Obstructivas de la AAMR que inmediatamente aceptaron el convite con gran entusiasmo. Ellos son los grandes artífices de este trabajo.

En mi caso, debo reconocer que la rápida decisión de involucrarme en esta actividad tuvo fundamentos asistenciales, académicos y de salud pública. Desde el punto de vista asistencial, la EPOC es un desafío en constante revisión, que es padecido por personas de cualquier grupo étnico y condición. No pasa una semana y, ¿por qué no?, un día de consultorio sin que quienes ejercemos la Neumonología no recibamos a algún o alguna paciente con EPOC. Pero, lo que es más importante, los especialistas en Medicina Respiratoria solo atendemos a un bajo porcentaje de los pacientes que sufren la enfermedad, lo cual nos obliga a trabajar para que el conocimiento de esta patología se vuelque en amplios sectores del cuerpo médico. Desde el punto de vista académico, asistimos a un tiempo de incertidumbre acerca de cómo definir, evaluar y tratar la enfermedad. El conocimiento cada vez mayor de los mecanismos involucrados en el desarrollo de las enfermedades respiratorias crónicas en general y de la EPOC en particular ha traído sus beneficios, así como una especulación académica que puede ser sumamente positiva para la reflexión y el avance del abordaje. Sin embargo, tiene un costado no tan útil debido a la incertidumbre que generan los constantes cambios en la caracterización, evaluación y tratamiento de la misma. Asimismo, es escasa la inclusión de la EPOC (y -podríamos decir también- de la mayoría de las enfermedades respiratorias) en la currícula de las Escuelas de Medicina y de los programas de formación de posgrado en Medicina General, lo que dificulta su aprendizaje y reconocimiento posterior. Finalmente, desde la óptica de la salud pública, la ausencia de programas que incluyan a la EPOC, su diagnóstico temprano y correcto tratamiento nos obliga a redoblar esfuerzos para difundir y acercar la enfermedad a los integrantes del equipo de salud y a la población en general. Al mismo tiempo, se busca concientizar a las autoridades sanitarias sobre la importancia trascendente de esta patología como un problema de salud pública que se encuentra cerca o al mismo nivel de las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, el accidente cerebrovascular o la diabetes.

Con este norte, y habiendo propuesto un espacio de Educación Continua en el contexto de la AAMR, presentamos este “Abordaje del paciente con EPOC” de características monográficas y con la intención de rescatar todo aquello que el médico en formación, o aquel ya formado pero lejano a las enfermedades respiratorias y, por qué no, quien se inicia en la Neumonología, debe saber para encarar los desafíos del correcto enfoque de esta enfermedad.

Para ello, hoy contamos con bibliografía de producción nacional que, sumada a la internacional, al destacado equipo de autores y a la colaboración de un grupo de profesionales expertos en comunicación escrita, dotan a este texto de los elementos indispensables para poder realizar nuestro aporte al conocimiento y difusión de la EPOC en nuestro país.

Por último, es preciso agradecer al laboratorio AstraZeneca por el apoyo para llevar adelante el proyecto sin condicionar ninguno de los contenidos, que de forma totalmente libre se vierten en esta primera edición de “Abordaje del paciente con EPOC”.

¡Muchas gracias!

Dr. Andrés L. Echazarreta

Expresidente de la AAMR

Coordinador de “Abordaje del paciente con EPOC”

CAPÍTULO 1

Epidemiología de la EPOC

Dres. Sergio Arias y Andrés Echazarreta

“Our study has disposed of some misconceptions and provided a simpler picture of the natural history of airflow obstruction. New ideas to be tested by prospective epidemiology will now be needed to further our understanding of this common, distressing, and often fatal disorder” [Nuestro estudio ha eliminado algunos conceptos erróneos y ha proporcionado una imagen más simple de la historia natural de la obstrucción del flujo aéreo. Ahora se necesitarán nuevas ideas que puedan ser probadas por la epidemiología prospectiva para mejorar nuestra comprensión de este trastorno común, angustiante y, a menudo, fatal] (*“The Natural History of Chronic Airflow Obstruction”*, Charles Fletcher, Richard Peto).

Enfoque desde la transición demográfica

En el concepto clásico de la transición demográfica, Warren Thompson (uno de sus principales mentores) define como evolución poblacional al cambio de la dinámica de las poblaciones en cada país, con tendencia a la estabilización numérica, a costa de una reducción importante de la mortalidad y un estancamiento de la natalidad.¹ Esta teoría demográfica ha tenido diversos cambios desde su generación en 1929 e, incluso en la actualidad, muchos de sus postulados son puestos en duda; sin embargo, ha servido para explicar y difundir gran parte de la concepción del crecimiento y la dinámica poblacional a nivel mundial a lo largo de la historia.²

En concordancia con la teoría de la transición demográfica, o como consecuencia de ella, en 1971, Abdel Omran estableció la teoría de la transición epidemiológica, dando particular importancia a la situación de la mortalidad como dato epidemiológico. Dentro de esta, estableció que la transición en términos epidemiológicos se da en el cambio de un patrón de mortalidad principalmente por enfermedades infecciosas a un patrón predominante de enfermedades crónicas, rotulada por el autor como la “era de las enfermedades degenerativas y provocadas por el hombre”.³

Los conceptos de transición demográfica y transición epidemiológica han recibido críticas y consideraciones por parte de demógrafos y epidemiólogos, pero son puntos de partida importantes para asimilar el cambio que se produce en los patrones de mortalidad y morbilidad de las comunidades, según la evolución de los patrones económicos y demográficos. Se destaca la importancia creciente que toman las enfermedades crónicas no transmisibles en la medida en que las comunidades acceden a mejores ingresos. En este contexto, en 1990 se originó el estudio mundial sobre carga de enfermedad denominado *Global Burden of Diseases* (GBD), que analiza y evalúa el comportamiento y la evolución de los problemas

de salud, con el agregado de un componente para el análisis de la calidad de vida por medio de los años de vida ajustados por discapacidad (DALY, *Disability-Adjusted Life Years*).^{4,5} A partir de estos estudios sobre la evolución de los problemas de salud en el mundo y el comportamiento de los distintos grupos de afecciones según el crecimiento económico y el desarrollo de cada país, se observa que las enfermedades crónicas toman cada vez mayor relevancia; entre ellas, las enfermedades respiratorias crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), adquieren un papel preponderante.

En un estudio pionero de 1997, Murray y López postularon que, en la continuidad de estos procesos, las muertes por EPOC pasarían a ser la tercera causa de mortalidad a nivel mundial para el año 2020, en comparación con la ubicación como sexta causa en 1990 (Tabla 1).⁶

TABLA 1. PROYECCIÓN DE CAMBIO EN EL ORDEN DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EL MUNDO ENTRE 1990 Y 2020 (ADAPTADA DE MURRAY Y LÓPEZ, 1997)

ENFERMEDADES CONSIDERADAS	RANKING		CAMBIO EN EL ORDEN
	1990	2020 (modelo basal)	
Primeras 15 causas			
Cardiopatía isquémica	1	1	0
Enfermedad cerebrovascular	2	2	0
Infecciones de la vía aérea inferior	3	4	↓1
Enfermedades diarreicas	4	11	↓7
Enfermedades perinatales	5	16	↓11
EPOC	6	3	↑3
Tuberculosis	7	7	0
Sarampión	8	27	↓19
Accidentes de tránsito	9	6	↑3
Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	10	5	↑5
Malaria	11	29	↓18
Lesiones autoinfligidas	12	10	↓2
Cirrosis hepática	13	12	↓1
Cáncer gástrico	14	8	↓6
Diabetes mellitus	15	19	↓4
Fuera de las primeras 15 causas			
Violencia	16	14	↓2
Lesiones por guerras	20	15	↑5
Cáncer hepático	21	13	↓8
VIH	30	9	↓21

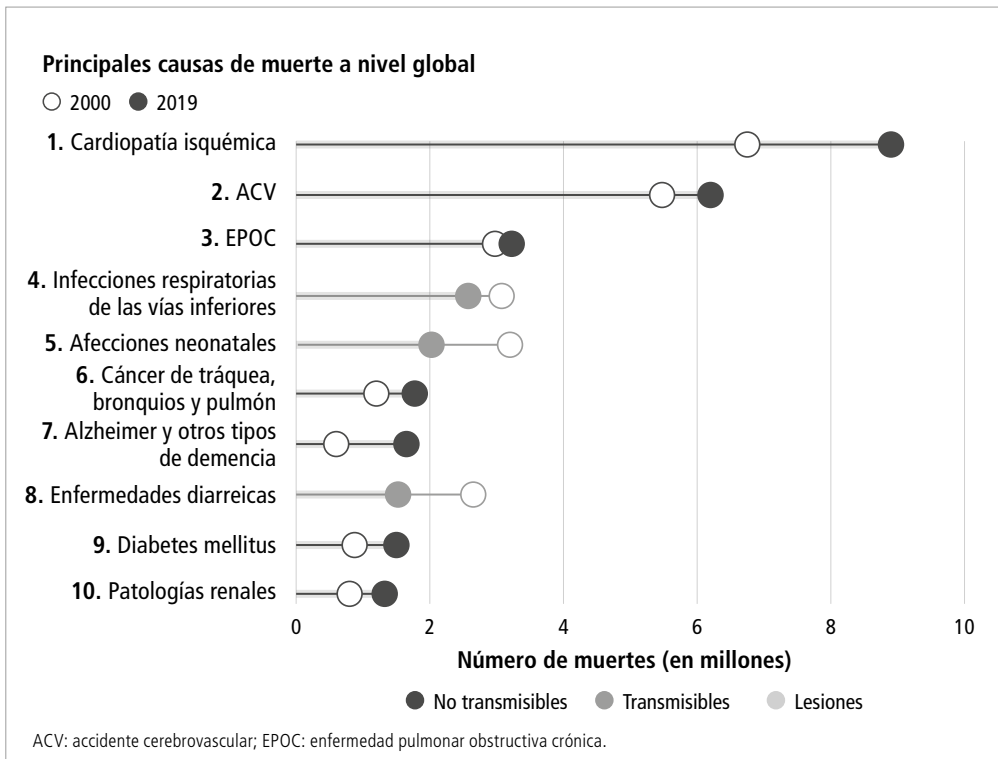
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Desde su inicio en la década de 1990 y en sus posteriores actualizaciones, el proyecto y estudio GBD puso de relieve la importancia que tienen las enfermedades respiratorias en la carga de enfermedad y muerte a nivel mundial. Sobre la base de estos estudios, se realizaron proyecciones y estimaciones de la importancia que

tendrían las enfermedades respiratorias crónicas, y dentro de ellas la EPOC, en la distribución de problemas de salud a nivel mundial. De este modo, se comprobó la importancia creciente de las enfermedades respiratorias en general y de la EPOC en particular, tanto en la mortalidad como en términos del impacto en la condición de vida y la salud general de la población.^{7,8}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Sociedades Científicas de Salud Respiratoria, que aglutinan a los profesionales dedicados al estudio y la atención de la salud respiratoria, se hicieron eco de esta alarma para establecer en el futuro un posicionamiento sobre la necesidad de definir y poner en acción políticas públicas sobre las enfermedades respiratorias crónicas y sobre la EPOC, para así mitigar el peso de estos problemas. La OMS, que forma parte inicial del proyecto GBD, establece que la EPOC es uno de los problemas de salud más trascendentes en el mundo, así como la importancia creciente que tendrá en los próximos años (Figura 1).⁹ La EPOC, que en la perspectiva histórica está sindicada como el quinto grupo de causas de muerte en el 2000 (por debajo de las enfermedades isquémicas del corazón, el infarto de miocardio, las afecciones neonatales y las infecciones respiratorias bajas), se menciona como la tercera causa en volumen de muertes a nivel mundial en 2019. En esta caracterización de las principales causas de mortalidad, la EPOC es responsable del 6 % de todas las muertes a nivel global, poniendo de manifiesto que este complejo patológico tiene una importancia creciente en la evolución de la dinámica epidemiológica y poblacional a nivel mundial.

FIGURA 1. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE ESTIMADAS (Imagen tomada de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>)



En la misma sintonía, el *Forum of International Respiratory Societies* (FIRS) estableció que las “cinco grandes enfermedades respiratorias” debían ser entendidas y atendidas a nivel internacional, lo que incluye a la EPOC, el asma, la tuberculosis, el cáncer de pulmón y las infecciones respiratorias inferiores.¹⁰ El FIRS destaca la relevancia de la EPOC en el contexto ya trascendente de los cinco problemas respiratorios de mayor carga y gravedad en el mundo, con estimaciones de 200 millones de personas que viven con la enfermedad en el mundo y más de 3,2 millones de muertes cada año.¹¹ En este marco internacional de transición demográfica y epidemiológica, la situación del problema en nuestro país está en la misma sintonía que lo postulado para el resto del mundo. Argentina cuenta con algunos sistemas de registro, procesamiento y análisis regulares y periódicos para la evaluación y el análisis de la problemática de las enfermedades respiratorias crónicas en general y de la EPOC en particular. La mortalidad es relevada a partir de los certificados de defunción; por otra parte, el registro de los egresos hospitalarios, con menor cobertura, calidad y actualización que la mortalidad, incluyen también una sección donde se establece la causa de la internación y el diagnóstico al momento del egreso hospitalario. No existen sistemas de registro regulares para conocer la magnitud de la prevalencia e incidencia de los casos de EPOC; sin embargo, se han puesto en marcha métodos de relevamiento de la carga de casos, como un estudio realizado en conjunto por la AAMR y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Emilio Coni” entre 2015 y 2016, que permitió conocer la prevalencia de la EPOC y sus principales características. También se dispone de un procedimiento de relevamiento de factores de riesgo (FR) de la población en relación, principalmente, con enfermedades crónicas, que incluye la evaluación del principal determinante de la EPOC, como es el tabaquismo. Estos estudios, llevados adelante por el Ministerio de Salud de la Nación y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC), se realizan en forma regular y con una periodicidad aproximada de 5 años.

En vista de estos criterios, puede afirmarse que se cuenta con cifras y métodos para establecer la magnitud, las características y, parcialmente, la tendencia del problema de la EPOC en Argentina. Según la información obtenida a través del análisis de los certificados de defunción en nuestro país, en 2021 se produjeron 436.799 muertes a nivel nacional. En la Tabla 2 se sintetiza la información de las muertes de causa respiratoria para este año.

TABLA 2. MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS, POR ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y POR EPOC, INFECCIONES RESPIRATORIAS E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA (ARGENTINA, 2021)

INDICADOR	N.º	%
Muertes totales	436799	
Muertes por causas definidas	411441	94,2 %
Muertes por causas respiratorias	63018	14,4 %
Infecciones respiratorias	34760	8,0 %
Insuficiencia respiratoria	12223	2,8 %
EPOC (> 40 años)	5030	1,2 %

Fuente: Procesamiento propio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Emilio Coni” en base a la información de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Argentina, 2023).

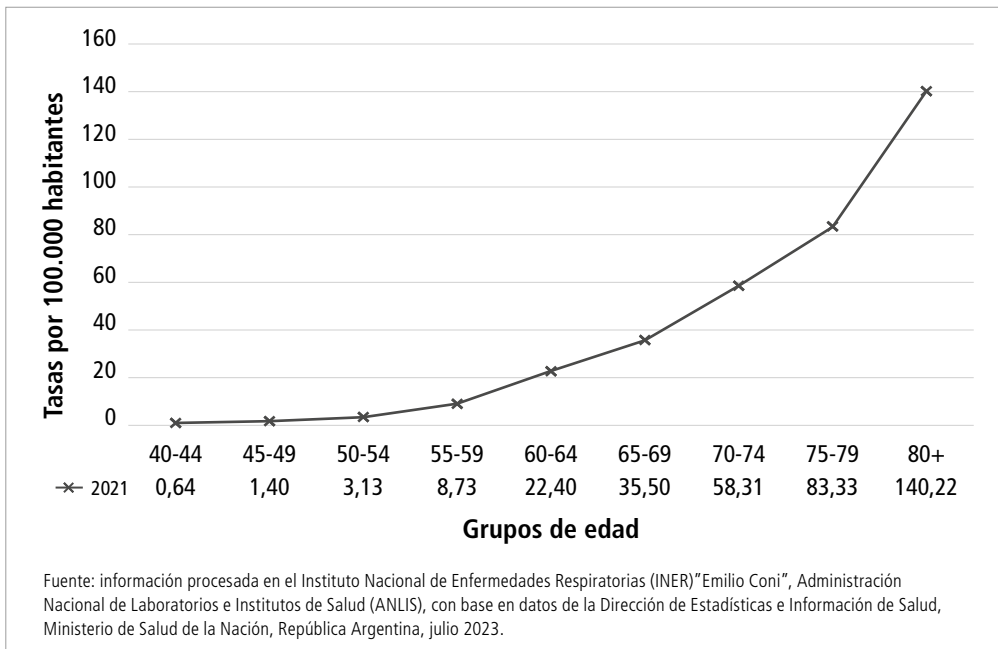
Según esta información, en 2021 se certificaron 5030 muertes como producidas por EPOC en el territorio nacional, lo cual representa el 1,2 % de la mortalidad total en Argentina.

Dentro del espectro de las muertes por causa respiratoria, la EPOC es segunda en importancia después de las infecciones agudas de las vías aéreas inferiores.

Más allá de que el número de muertes registradas por EPOC en Argentina es importante por sí mismo, también es necesario poner en consideración que, probablemente, una cantidad no menor de muertes que tuvieron como causa de certificación una infección (principalmente neumonía) en realidad podrían haber resultado de una complicación o exacerbación de EPOC no registrada oportunamente en el certificado. Lo propio ocurre, incluso en mayor medida, con las muertes certificadas por insuficiencia respiratoria, para las cuales es altamente probable que hayan tenido a la EPOC como patología de base. Por consiguiente, se destaca que la mortalidad por EPOC en nuestro país es importante; a pesar de la relativa buena calidad de certificación de causas de muerte, el número de muertes en Argentina seguramente sea significativamente mayor al registrado en el certificado de defunción.¹²

En un análisis detallado de la mortalidad por EPOC en 2021, se puede destacar que 2893 muertes ocurrieron entre varones (57,8 %) y 2112 se verificaron en mujeres (42,2 %), como se describe en los análisis epidemiológicos de la enfermedad a nivel internacional.^{8,13,14} La mortalidad se incrementa en todos los casos a partir de los 40 años y a medida que aumenta la edad para ambos sexos, en virtud de la necesidad de tiempo de evolución de la enfermedad y del tiempo de exposición necesario para que la patología se exprese y se agrave. En la Figura 2 se detalla el comportamiento de la mortalidad por grupo de edad, tanto en varones como en mujeres. Se reconoce el aumento gradual y constante en función de la mayor edad. El salto de magnitud entre cada grupo etario en términos absolutos se incrementa progresivamente: entre el grupo de 40 a 44 años y el grupo de 45 a 49 años hay un aumento de 0,76 puntos de mortalidad, mientras que la diferencia entre el grupo de 75 y 79 años y el de 80 años y más es de 56,9 puntos. A pesar de esta diferencia destacada en las magnitudes absolutas de mortalidad por grupo de edad, en un análisis de términos relativos la mortalidad se incrementa proporcionalmente más en los grupos etarios más jóvenes que en los mayores. Así, el incremento entre los grupos de 40 y 44 años y el de 45 a 49 años fue de 118 % (poco más del doble), mientras que entre el grupo de 75 y 79 años y el de 80 años y más fue de 68 %.

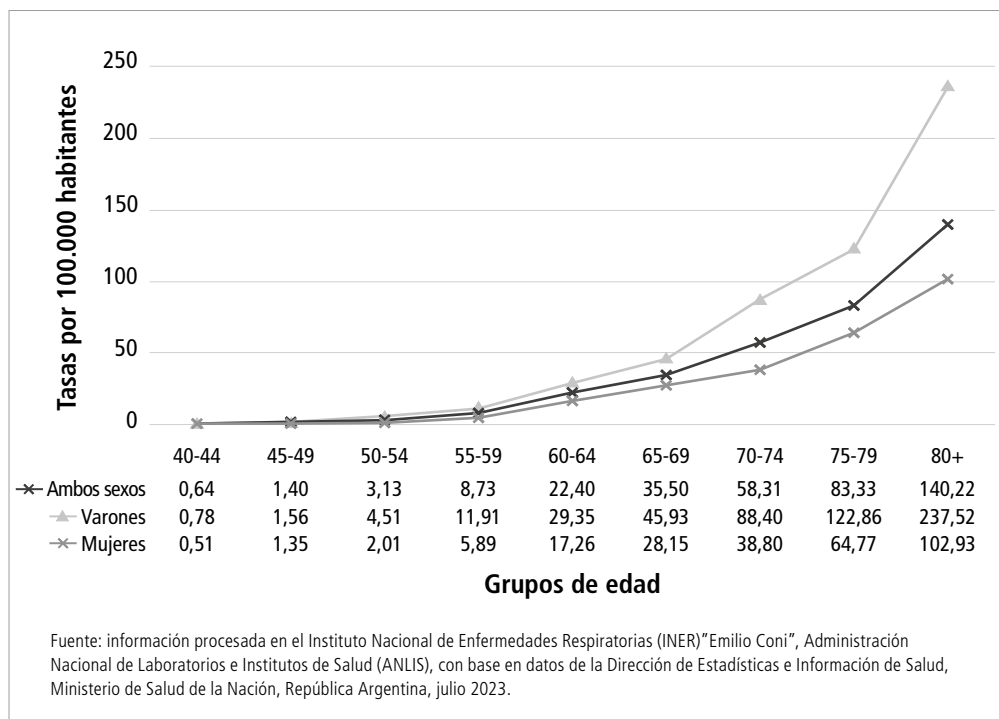
FIGURA 2. MORTALIDAD POR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC, J40-J44, J47) EN POBLACIÓN DE 40 Y MÁS, POR GRUPOS DE EDAD. ARGENTINA, 2021



Respecto del comportamiento de la mortalidad por sexos, también se observan cifras de mortalidad más altas en varones que en mujeres (Figura 3) para todos los grupos de edad. Las magnitudes absolutas de diferencia en la mortalidad son mayores a medida que aumenta la edad, pero en los varones se incrementan en mayor medida que en las mujeres. Mientras que en el grupo de 40 a 44 años la mortalidad de varones era un 54 % más alta que entre las mujeres, en el grupo de 80 años y más esta tasa es un 131 % mayor.

Se puede concluir que, para la EPOC, la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres y se incrementa con la edad, pero, del mismo modo, también aumenta mucho más en hombres que en mujeres.

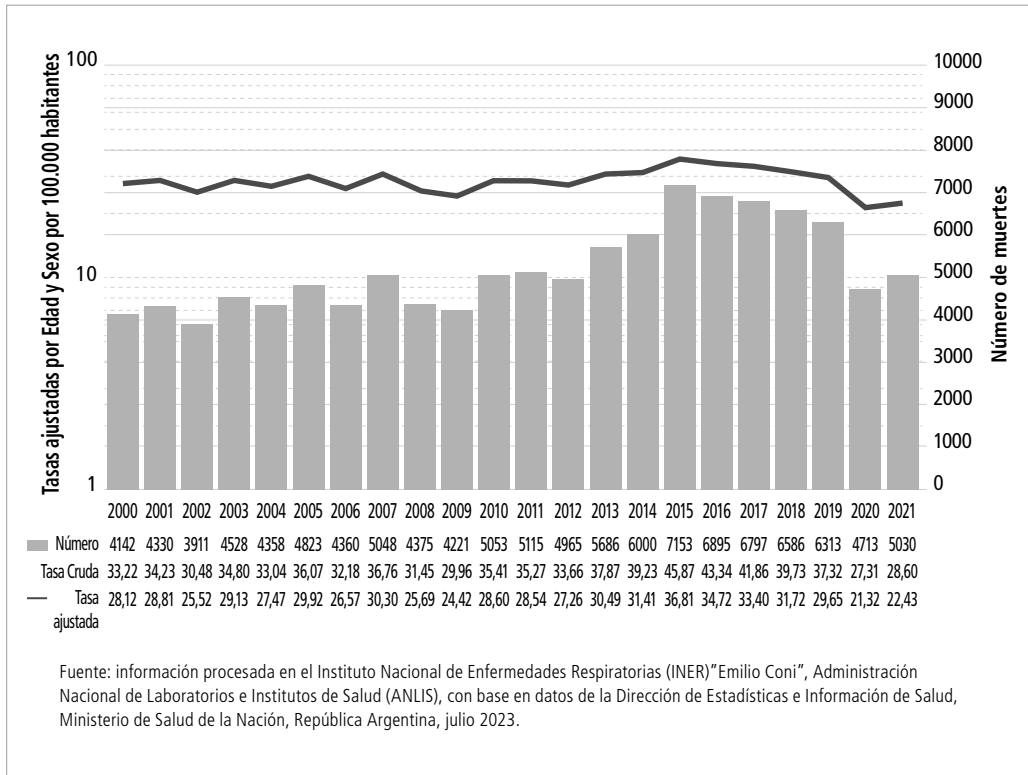
FIGURA 3. MORTALIDAD POR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC, J40-J44, J47) EN POBLACIÓN DE AMBOS SEXOS DE 40 Y MÁS AÑOS, POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO. ARGENTINA, 2021



En la Figura 4 se observa la tendencia de la mortalidad por EPOC para todas las edades y ambos sexos entre 2000 y 2021. Aunque la información podría procesarse al menos desde 1980, la definición de la EPOC ha tenido cambios de gran importancia a lo largo del tiempo, fundamentalmente en los últimos 15 a 20 años. Incluso en la actualidad se producen constantes actualizaciones y nuevas definiciones que modifican el concepto y perturban el análisis del problema a lo largo del tiempo. Se reconoce una tendencia total estable en todo el período entre 2000 y 2021, con una variación anual promedio de 0,11 % (intervalo de confianza del 95 % [IC95]: -0,83 a 1,05). Luego de una etapa inicialmente muy estable entre 2000 y 2012 (tasa de mortalidad de alrededor de 28 muertes por cada

100.000 habitantes), se verifica un aumento de la mortalidad entre 2012 y 2015 de un promedio del 9,75 % anual (IC95: 2,14 a 17,92). A partir de 2015, la mortalidad por EPOC se redujo en un promedio de 4,74 % anual (IC95: -0,54 a -8,76).

FIGURA 4. TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC, J40-J44, J47) EN POBLACIÓN DE 40 Y MÁS AÑOS, AMBOS SEXOS. NÚMERO DE DEFUNCIONES, TASAS CRUDAS Y TASAS AJUSTADAS POR EDAD Y SEXO, POR 100.000 HABITANTES. ARGENTINA, 1980-2021



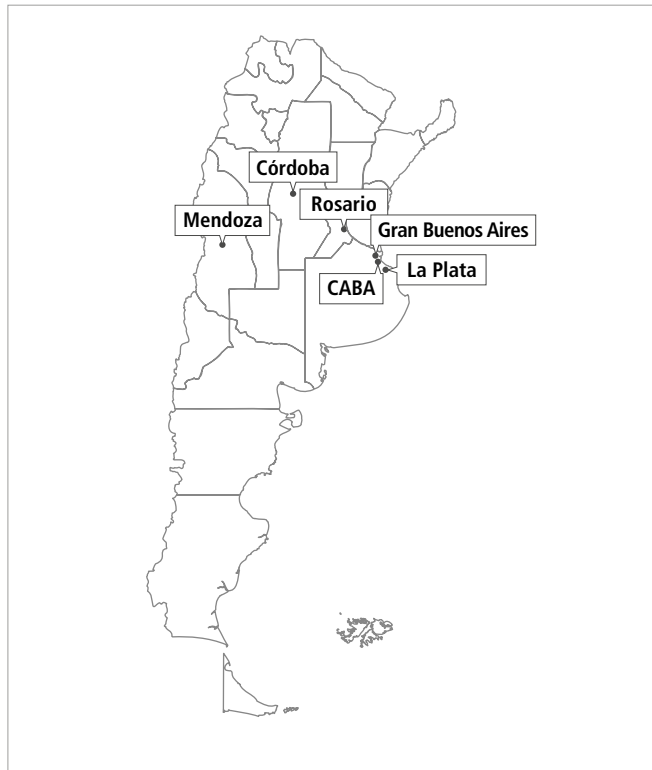
Cabe mencionar que en 2020, y como producto de la pandemia de COVID-19, se produjo un descenso muy importante en la mortalidad, que se empezó a recuperar en 2021 y, probablemente, seguirá en aumento en los próximos años para compensar esa importante reducción a expensas del exceso de mortalidad que produjo la pandemia.

El estudio EPOC.AR

El estudio EPOC.AR¹⁵ fue diseñado por miembros de la AAMR con el asesoramiento de expertos del INER, dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) perteneciente al Ministerio de Salud de la Nación, con el apoyo financiero de una beca educacional

(7SCO117383) del Laboratorio GlaxoSmithKline. Fue un estudio multicéntrico, de corte transversal, realizado entre 2014 y 2016, con una base poblacional seleccionada de forma aleatoria mediante un muestreo por conglomerados en seis centros urbanos de Argentina (La Plata, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, zona norte del Gran Buenos Aires, Córdoba, Mendoza y Rosario; Figura 5).

FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS AGLOMERADOS URBANOS SELECCIONADOS EN EL ESTUDIO EPOC.AR (adaptado de Echazarreta *et al*, 2018)



El objetivo del estudio EPOC.AR consistió en determinar la prevalencia de la EPOC y sus rasgos clínicos relevantes en la población de, al menos, 40 años. Se invitó a participar del estudio a una sola persona por cada hogar seleccionado tras la firma de un consentimiento informado. Los criterios de inclusión y exclusión se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO EPOC.AR¹⁵

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Edad ≥ 40 años
Firma del consentimiento informado
Un solo sujeto por hogar
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Desórdenes mentales o incapacidad para tomar decisiones
Antecedente de cirugía de tórax o abdomen en los últimos 3 meses
Internación en instituciones
Exacerbación de EPOC en curso
Tuberculosis actual
Infecciones respiratorias agudas en el mes previo a la encuesta
Antecedentes de un evento cardiovascular en los últimos 3 meses
Embarazo
Neumotórax activo o reciente
Hemoptisis de origen desconocido
Aneurisma cerebral, torácico o abdominal (riesgo de rotura)
Desprendimiento de retina y/o cirugía ocular en los últimos 3 meses
Otras contraindicaciones para la realización de una espirometría

Se definió la presencia de EPOC en aquellos sujetos que presentaron una espirometría posterior al uso de broncodilatadores (BD) con un índice volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ capacidad vital forzada (VEF_1/CVF) $< 0,7$ y se empleó la clasificación de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) de 2017 para definir el grado de obstrucción y la valoración multidimensional ABCD.¹⁶ Si bien dicha clasificación ha cambiado con el tiempo,¹⁷ conceptualmente contiene parámetros similares: nivel de obstrucción, síntomas (evaluados por la Escala Modificada de Disnea [mMRC, *modified Medical Research Council*] y el cuestionario *COPD Assessment Test* [CAT], detallados en los anexos 1 y 2, respectivamente) y exacerbaciones.¹⁵

Los procedimientos fueron practicados en el hogar de cada sujeto por un/a encuestador/a y un/a técnico/a en espirometrías e incluyeron:

- una encuesta estructurada de 67 preguntas,
- los cuestionarios CAT y mMRC,
- la determinación de la presión arterial y los parámetros antropométricos,
- una espirometría antes y después de 400 μ g de salbutamol administrado con un espaciador.

La población final del estudio con datos clínicos y espirométricos analizables fue de 3469 sujetos (57,9 % mujeres) (Figura 6). La prevalencia global de EPOC fue de 14,5 % (IC95: 13,4-15,7 %) y de 18,4 % en hombres y 11,7 % en mujeres. Se observó un incremento en cada década de la vida, desde 3,2 % en los menores de 50 años hasta 30,4 % en los mayores de 80 años. La prevalencia fue mayor en

aqueños participantes con menor grado de instrucción y menor nivel socioeconómico, sin diferencias significativas entre los distintos aglomerados urbanos. Cuando se aplicó como criterio el límite inferior normal (LIN) para caracterizar la obstrucción espirométrica en lugar de utilizar el índice fijo $VEF_1/CVF < 0,7$, la prevalencia de la EPOC fue del 9,4 % (IC95: 8,4-10,3 %). La reducción se atribuyó fundamentalmente a interpretar como normales por LIN a los pacientes obstructivos por cociente fijo, en especial en los sujetos de mayor edad. La mayor parte de los participantes con EPOC tenían formas leves y moderadas de la enfermedad (Figura 7).¹⁵

FIGURA 6. DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO EPOC.AR (adaptado de Echazarreta *et al*, 2018)

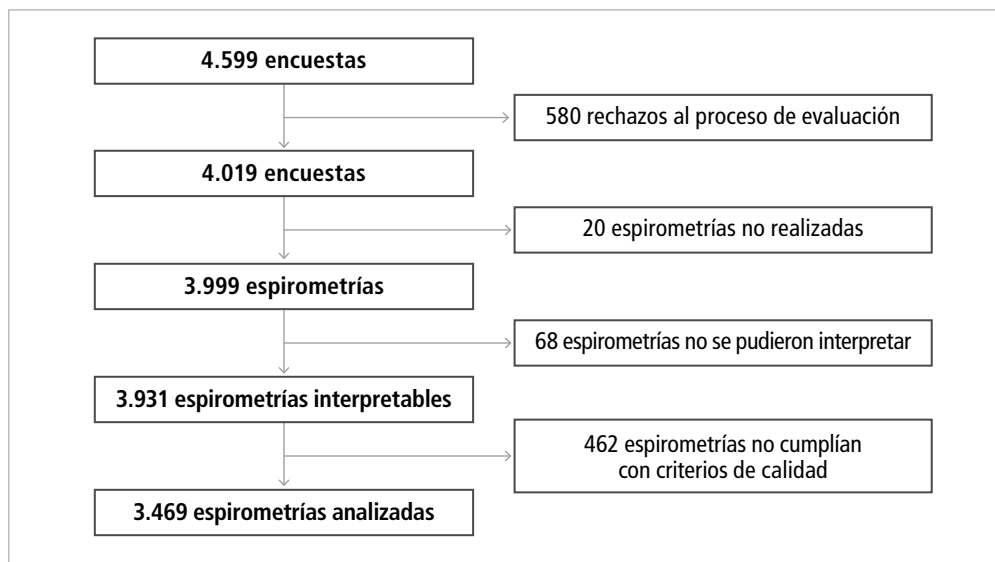
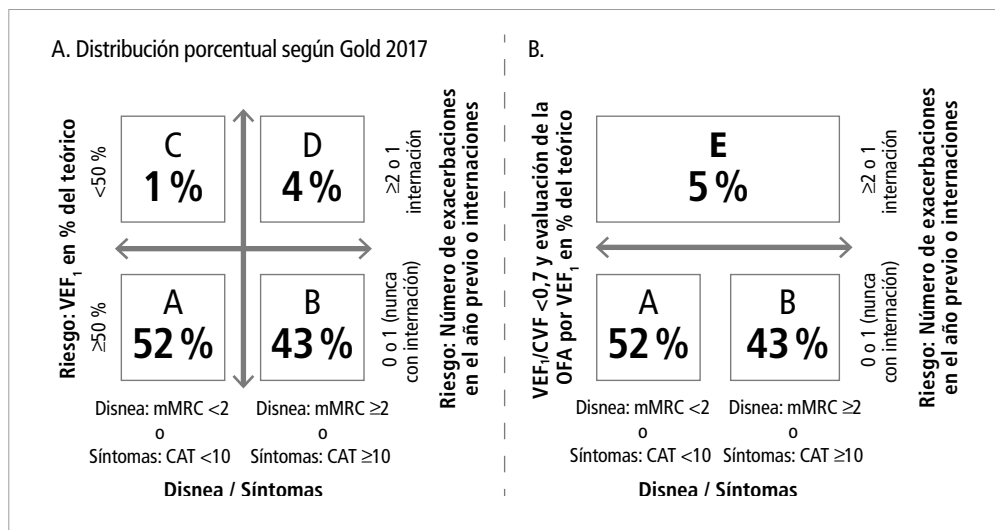


FIGURA 7. [A] CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EPOC DETECTADOS EN EL ESTUDIO EPOC.AR SEGÚN SU VALORACIÓN MULTIDIMENSIONAL GOLD 2017 (N = 509) [B]: PACIENTES DEL ESTUDIO EPOC.AR EN LA CLASIFICACIÓN GOLD 2023.



El nivel de subdiagnóstico fue del 77,4 % y el porcentaje de error diagnóstico (pacientes con diagnóstico previo de EPOC que no tenían criterio espirométrico para definirlos como tales) fue del 60,7 %. El subdiagnóstico fue similar en mujeres y hombres, mientras que el error diagnóstico fue significativamente mayor en mujeres.¹⁵

Otro hallazgo de relevancia del estudio fue la subutilización de la espirometría en pacientes con síntomas sugestivos de EPOC (disnea, tos, expectoración y/o sibilancias). Solo un 27,6 % había realizado un estudio espirométrico. En cuanto al tabaquismo, el 35 % de los encuestados eran fumadores al momento del estudio, el 35,3 % eran exfumadores y el 29,7 % nunca había fumado. De los 504 sujetos con EPOC de la muestra, el 82 % eran fumadores activos o exfumadores, sugiriendo que casi 2 de 10 sujetos tenían otras causas para el desarrollo de la enfermedad. Los porcentajes de tabaquismo eran similares en los seis centros urbanos y la asociación tabaco/EPOC fue muy fuerte. Además del sexo, la edad, el tabaquismo (actual o pasado) y el nivel socioeconómico, otras asociaciones observadas fueron los antecedentes de tuberculosis y de asma bronquial. En el estudio EPOC.AR no se hallaron asociaciones con la obesidad o la diabetes.¹⁵

El estudio demostró que los pacientes que pertenecían a los dominios “A” y “B” (menos síntomas y exacerbaciones) tenían menos obstrucción espirométrica (solo un 9 % presentaba un $VEF_1 < 50\%$ del valor predictivo), mientras que un 39 % de los sujetos con exacerbaciones frecuentes con más o menos síntomas (dominios “C” y “D”, actualmente agrupados por GOLD en el grupo “E”)¹⁷ tenían un VEF_1 grado III o IV (<50 % del valor predictivo).

El porcentaje significativo de sujetos con EPOC en formas leves o moderadas (más del 95 % de los casos estudiados) podría explicar, al menos en parte, el subdiagnóstico de la enfermedad, que es una constante alrededor del mundo. Este subdiagnóstico también podría atribuirse a la falta de programas sanitarios de pesquisa (*screening*) y detección temprana de la EPOC. En otro orden, el importante error diagnóstico podría tener múltiples causas que incluyen:¹⁸

- falta de conocimiento del personal de salud acerca de la enfermedad y su correcto diagnóstico;
- subutilización de la espirometría;
- confusión con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas (asma, bronquiectasias, etc.).

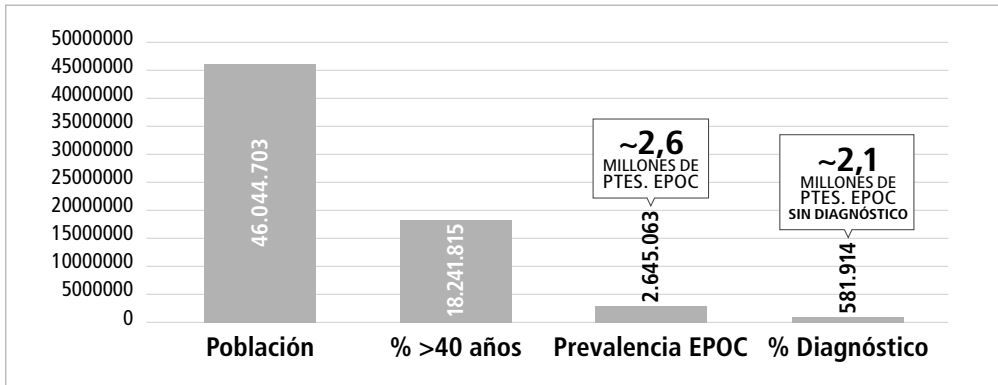
La prevalencia de la EPOC en sujetos que nunca habían fumado (18 %) fue elevada en relación a otros estudios. Podría considerarse la participación de otras causas de desarrollo de la enfermedad (tabaquismo pasivo, exposición a biomasa, enfermedades respiratorias de la infancia, déficit de alfa-1-antitripsina [DAAT], etc.).¹⁷

Entre las limitaciones del estudio se señala un mayor número de mujeres encuestadas (57,9 %) y, si bien no fue significativo, el rechazo de algunas personas a participar de los procedimientos.

A modo de conclusión, en relación a los resultados obtenidos, y considerando los datos poblacionales de Argentina en 2023, sobre una población de 46.044.703 personas, 18.241.816 son mayores de 40 años. Sobre la base de la prevalencia observada, unos 2,6 millones de argentinos podrían padecer la enfermedad, de los cuales solo cerca de 500.000 estarían diagnosticados y más de 2 millones sin diagnóstico.

Será necesaria, entonces, una importante formación de recursos humanos en salud, capaces de sospechar, detectar, tratar y rehabilitar esta enfermedad prevalente, así como de un programa público que planifique su abordaje de forma integral (Figura 8).

FIGURA 8. PREVALENCIA DE EPOC EN ARGENTINA (elaborada de Echazarreta *et al*, 2018 y datos del INDEC)



Factores de riesgo para la EPOC

Los FR para la EPOC se relacionan con la interacción entre la predisposición genética y la exposición a factores ambientales particulares en cada individuo. Si bien el FR más trascendente fue, y sigue siendo, el humo del tabaco, el desarrollo de la enfermedad parece ser multifactorial y se encuentra en permanente revisión. Así, los FR pueden relacionarse con el tabaquismo o producirse en no fumadores (Tabla 4).¹⁹

TABLA 4. FR PARA EPOC EN PACIENTES NO FUMADORES

Polución del aire
Polución del aire fuera del hogar (por ejemplo, materia particulada y NO ₂)
Polución en el hogar (por ejemplo, humo de biomasa)
Fumadores pasivos
Exposición ocupacional
Polvo de carbón
Agricultura y ganadería
Polvos biológicos y minerales, gases o humos
Infecciones
Tuberculosis
VIH
Infecciones recurrentes en la infancia
Asma
Bajo crecimiento pulmonar máximo alcanzado (debido a distintos factores)
Bajo status socioeconómico
Comprende una variedad de FR que producen deterioro del crecimiento pulmonar y EPOC
Factores relacionados con la dieta
Mayor edad
Factores genéticos
DAAT

DAAT: déficit de alfa-1-antitripsina; EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FR: factores de riesgo; NO₂: dióxido de nitrógeno; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

FACTORES AMBIENTALES

Tabaquismo

- La exposición al humo del tabaco es el FR ambiental más importante para el desarrollo de la EPOC. Esto se conoce desde la década de 1950. Su relación causal se ha establecido a través de numerosos estudios prospectivos de cohortes, entre ellos el del *British Medical Research Council* y el *Framingham Heart Study Offspring*.
- Se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores es 9 o 10 veces superior que entre no fumadores. Aun así, no más del 50 % de los fumadores desarrollarán EPOC diagnosticada mediante espirometría a lo largo de su vida.
- Además, se ha demostrado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal forma que pasa del 26 % en los fumadores de 15-30 paquetes al año al 51 % en los fumadores de más de 30 paquetes al año.²⁰
- En Argentina, cada año mueren más de 44.000 personas por enfermedades relacionadas con el tabaco, lo cual representa aproximadamente el 13 % de las defunciones. En la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) de 2018, publicada en 2019,²¹ la prevalencia de consumo de tabaco (cigarrillos) fue del 22,2 %, con continuidad en su tendencia descendente desde la ENFR de 2005 (25 % de reducción relativa desde entonces). Asimismo, disminuyó significativamente respecto a la edición de 2013 (prevalencia del 25,1 %).
- Sin embargo, comienzan a registrarse otras formas de inhalación de humos, como el cigarrillo electrónico, con efectos pulmonares deletéreos, que ya aparece en la ENFR con una prevalencia del 1,1 %.
- El indicador resultó mayor en varones (26,1 %) que en mujeres (18,6 %). En cuanto al análisis según edad, la menor prevalencia se observó en los dos extremos etarios (menores de 25 y mayores de 65 años), registrándose valores similares en los grupos intermedios.²¹

Tabaquismo pasivo o de segunda mano

- En la ENFR de 2018, el 25 % y el 21,8 % de la población refirió haber estado expuesta en los 30 días previos al humo de tabaco ajeno en el hogar o en el trabajo, en orden respectivo.²¹ Ambos indicadores se redujeron significativamente respecto a las ediciones anteriores de la ENFR (27,6 % y 25 %, respectivamente).
- Por su parte, la exposición al humo de tabaco en bares/restaurantes se mantuvo estable, con un porcentaje de 21,5 %. Los estudios epidemiológicos han demostrado que las personas no fumadoras también pueden experimentar limitación crónica del flujo aéreo (LCFA). En comparación con los fumadores con EPOC, las personas no fumadoras que presentan LCFA tienen menos síntomas, enfermedad más leve y menor inflamación sistémica. Estos individuos no presentan mayor riesgo de cáncer de pulmón o enfermedades cardiovasculares concomitantes. Sin embargo, sí tienen más probabilidades de desarrollar neumonía y de mortalidad por insuficiencia respiratoria.¹⁶

- En los países de bajos y medianos ingresos, la EPOC en no fumadores podría representar hasta el 60-70 % de los casos. Como más de un 80% de los casos de EPOC provienen de dichos países, hasta un 50 % de los sujetos podrían presentar la enfermedad por causas no asociadas al humo del tabaco a escala global.

Humo de biomasa

- Se define de este modo a la energía generada a partir de la combustión de materia orgánica (madera, heces de animales, residuos agrícolas, carbón), generalmente utilizada para calentar y cocinar en hogares humildes y mal ventilados, que lleva a polución dentro del hogar.
- Se considera un FR trascendente en individuos no fumadores, que produce EPOC a edades más tempranas, predominantemente en mujeres, con mayor compromiso de la pequeña vía aérea, menos enfisema y menor declinación de la función pulmonar.¹⁷

Polución fuera del hogar

- Consiste en materia particulada, ozono, óxido de nitrógeno o de azufre, metales pesados y gases de invernadero, entre los más importantes. Son responsables de hasta el 50 % de las causas de EPOC no relacionadas con el tabaco.
- Puede producir deterioro del crecimiento pulmonar en niños y declinación acelerada de la función pulmonar en adultos, así como aumento de la posibilidad de desarrollar EPOC cuando se asocian a otros FR. Asimismo, se relaciona con incremento en las exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad por EPOC.

Exposición ocupacional

- Incluye polvos orgánicos e inorgánicos, que serían responsables de un 19,2 % de las causas totales de EPOC y del 31,1 % de los casos en personas que nunca fumaron.¹⁷

Infecciones

- Las infecciones severas y reiteradas en la infancia se asocian a reducción de la función pulmonar y al aumento de síntomas respiratorios en la adultez. Asimismo, se describe una caída acelerada de la función pulmonar en adultos con infecciones bronquiales recurrentes (especialmente por *Pseudomonas*), tuberculosis e infección por VIH.

Asma

- La patogenia de la LCFA en los individuos asmáticos que nunca fumaron es muy distinta a la de los sujetos fumadores con EPOC, lo cual indica que ambas son entidades diferentes, aun cuando comparten dicha LCFA. Sin embargo, diferenciar entre asma y EPOC en adultos puede ser difícil.
- Los niños asmáticos pueden tener un pobre desarrollo pulmonar que los lleve a padecer EPOC en la adultez y a ser catalogados erróneamente como asmáticos en esa etapa de la vida.
- Finalmente, varios estudios han determinado que el asma puede ser un FR independiente para el desarrollo de EPOC en la edad adulta.¹⁷

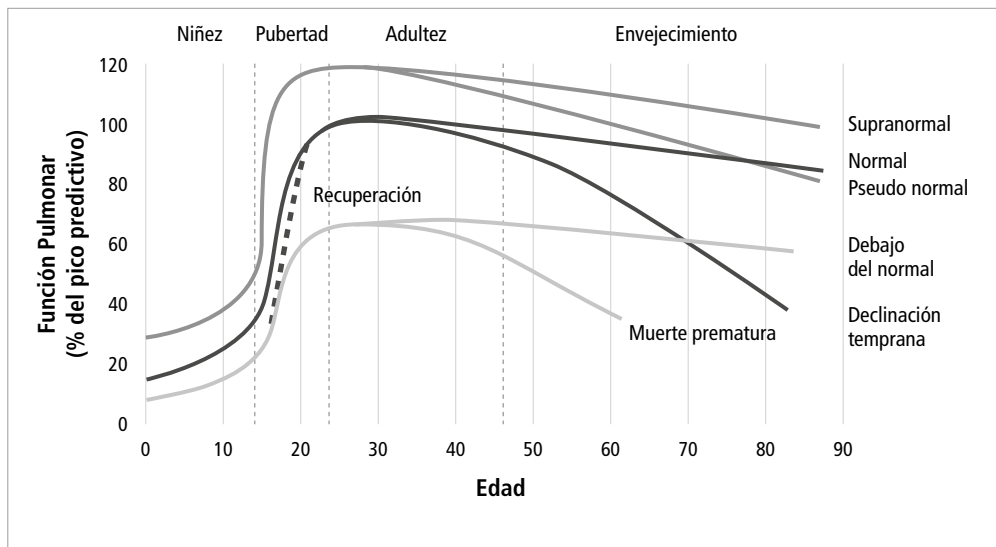
Nivel socioeconómico

- La pobreza y el *status* socioeconómico bajo conllevan un mayor riesgo de EPOC. Las causas podrían incluir, entre otras, los factores de contaminación dentro y fuera del hogar, una nutrición inadecuada y las infecciones.

Trayectoria de la función pulmonar (envejecimiento, desarrollo pulmonar)

- Los pulmones maduran completamente hacia los 20 a 25 años de vida (más tempranamente en mujeres). En ese momento se produce el pico de la función pulmonar, luego del cual sobreviene un *plateau* que tiene una declinación fisiológica con la edad (Figura 9).

FIGURA 9. TRAYECTORIA DE LA FUNCIÓN PULMONAR (adaptada y modificada de Iniciativa GOLD (17))



- Esta trayectoria “normal” puede alterarse en distintos momentos de la vida, ya sea acortando el *plateau* o bien acelerando la fase de “envejecimiento”. Las trayectorias por debajo de lo normal se asocian a una mayor prevalencia e incidencia temprana de multimorbilidad y muerte prematura.²²
- Un porcentaje variable, pero importante, de sujetos que desarrollan EPOC lo harían por estas anomalías del crecimiento y desarrollo pulmonar.

FACTORES GENÉTICOS

El DAAT es la enfermedad hereditaria autosómica codominante más frecuente en los pacientes adultos y se puede manifestar por EPOC precoz, cirrosis hepática y, con menor frecuencia, pancreatitis, vasculitis sistémicas y otras enfermedades raras. Se produce como consecuencia de la mutación en el gen SERPINA1, que lleva al DAAT, principal inhibidor de las proteasas séricas en el organismo. En más del 95 % de los casos, el DAAT está relacionado con genotipos Pi*ZZ y, con menor frecuencia, con otros genotipos productos de alelos Z, S, raros y nulos.

Habitualmente, el DAAT grave es definido por una concentración sérica <35 % del valor esperado o <50 mg/dl determinado por nefelometría. La OMS y las guías internacionales y locales recomiendan la detección de la enzima, por lo menos, una vez en la vida para todos los pacientes con EPOC, a pesar de lo cual existe globalmente un subdiagnóstico del DAAT. En el estudio argentino DAAT.AR, la prevalencia ajustada de DAAT en 3254 sujetos con EPOC de al menos 40 años fue de 0,83 % (IC95: 0,23-2,08 %). También se verificó una asociación negativa con la edad (*odds ratio* [OR] 0,94; IC95: 0,90-0,98; p = 0,006), el consumo de tabaco (OR: 0,98; IC95: 0,96-0,99; p = 0,009) y el VEF₁% (OR: 0,95; IC95 0,91-0,99; p = 0,015).²³

Conclusiones

Diversos factores ambientales y genéticos pueden alterar la trayectoria normal de la función pulmonar durante la vida. El FR más importante para incidir en dicha trayectoria es el tabaquismo; sin embargo, en aproximadamente el 50 % de los sujetos con EPOC, este proceso podría deberse a otras causas concurrentes.

Las enfermedades de las vías aéreas, en especial la EPOC, suelen ser diagnosticadas y tratadas tardíamente, lo cual debería impulsarnos a evaluar la función pulmonar en etapas más tempranas de la vida.

CAPÍTULO 2

Fisiopatología de la EPOC

Dr. Santiago Arce y Dr. Ricardo Del Olmo

Introducción

En este capítulo se propone destacar dos partes esenciales en el desarrollo, el comportamiento y la evolución de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la primera parte, se recordarán los fundamentos de la mecánica respiratoria y del intercambio gaseoso. Posteriormente, se mencionarán algunos fundamentos de la fisiopatología de la enfermedad.

Ambas partes tratan de exponer aspectos prácticos que ayuden al reconocimiento y la resolución de eventos frecuentes en los pacientes. Este enfoque fisiopatológico busca la implementación de un tratamiento efectivo para cada situación específica, esto es, la tan deseada *medicina de precisión*.

Mecánica respiratoria e intercambio gaseoso

Los mecanismos involucrados en la pérdida de funcionalidad en la EPOC son variados y complejos. Estos dependerán de la severidad del daño y de la proporción de los diversos mecanismos presentes en cada sujeto. Desde el punto de vista fisiopatológico, clásicamente se han destacado dos tipos de afectación causante de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias:

- la bronquitis crónica, en la cual se produce inflamación y obstrucción de las vías respiratorias distales;
- el enfisema, con destrucción del tejido pulmonar y agrandamiento de los espacios aéreos.

Si bien son interesantes como modelos puros, los pacientes suelen cursar con combinaciones variables de ambos trastornos. El predominio de uno o de otro incidirá en su presentación clínica y en su tratamiento, lo que hace que la EPOC sea sumamente heterogénea.

Bronquitis crónica

En la bronquitis crónica, existen diferentes factores que producen inflamación de la mucosa, hipertrofia de las glándulas submucosas e hipersecreción de moco. Como resultado, disminuye la luz bronquial, aumenta la resistencia al pasaje de aire y se desencadenan tos productiva habitual. Este estado inflamatorio crónico implica un proceso reparativo permanente. Al tratarse de estructuras tubulares, la reparación con fibrosis de la pared bronquial se distribuye concéntricamente, llevando al estrechamiento progresivo de las vías aéreas.

Enfisema

El parénquima pulmonar normal dispone espacios aéreos (alvéolos) y capilares sanguíneos en íntimo contacto para facilitar la hematosis. A su vez, la replicación de estas unidades maximiza el área de intercambio para un mismo volumen pulmonar. En el enfisema se observa destrucción de tabiques interalveolares, con la consiguiente disminución de la superficie disponible para la hematosis.

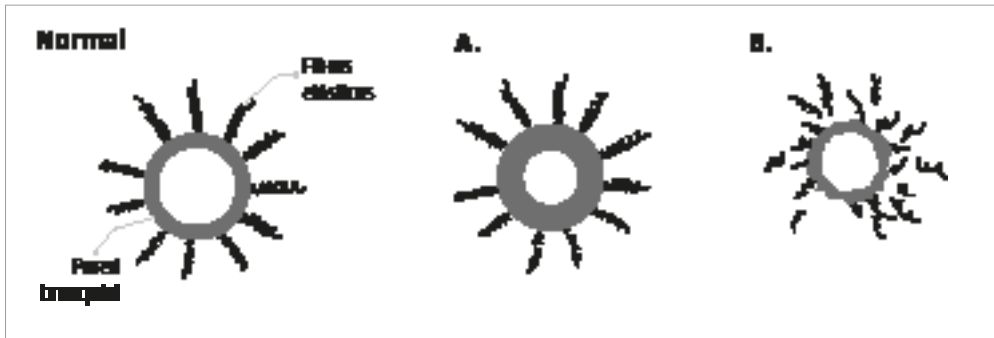
Por otra parte, al destruirse los tabiques, se generan espacios aéreos de mayor tamaño que, por la ley de Laplace, tienen menor presión que las unidades sanas circundantes. Esto permite el vaciamiento gradual de estas últimas en las unidades dañadas, lo que origina grandes espacios distales a los bronquiolos terminales, llamados bullas. La superficie de intercambio gaseoso de una bulla es menor que la esperable para las múltiples unidades alveolares que previamente ocupaban dicho espacio.

Existen dos tipos ampliamente reconocidos de enfisema:

- el centroacinar: afecta los bronquiolos en la parte central del lóbulo respiratorio, manteniendo inicialmente los conductos y sacos alveolares. Es el tipo más común de enfisema y se observa principalmente en hombres fumadores.
- el panacinar: afecta inicialmente los alvéolos periféricos y luego se extiende para afectar a los bronquiolos más centrales. Este tipo de enfisema es más frecuente en personas con déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT), pero también puede encontrarse en los fumadores, asociado con enfisema centrolobulillar. En estos casos, los cambios panacinares suelen presentarse en las partes inferiores del pulmón, mientras que los cambios centroacinares se observan en las partes superiores.

Desde el punto de vista mecánico, la pérdida de tabiques alveolares interfiere con la permeabilidad de la vía aérea intrapulmonar, que normalmente se mantiene abierta por el mecanismo de interdependencia. Al perder este sostén radial, las vías aéreas más pequeñas, carentes de sostén cartilaginoso, tienden al colapso con mayor facilidad. Este es el mecanismo por el cual, aún en ausencia de alteraciones de la pared bronquial, los sujetos con enfisema presentan obstrucción del flujo de aire. La ampliación de los espacios de aire conduce a la hiperinflación de los pulmones y produce un aumento en la capacidad pulmonar total (CPT) y la capacidad residual funcional (CRF) (Figura 10).²⁴

FIGURA 10. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS MECANISMOS DE OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA EN LA EPOC (ADAPTADA DE GROSSMAN *ET AL.*, 2013)



Hipoxemia e hipercapnia

Algunos pacientes con EPOC desarrollan hipoxemia e hipercapnia a medida que la enfermedad avanza. Este fenómeno es predominante, aunque no exclusivo, en aquellos individuos con predominio de bronquitis crónica. En estos casos, algunas áreas del pulmón experimentan una disminución en la ventilación, mientras que la red capilar pulmonar sigue presente, lo que aumenta el espacio muerto alveolar y provoca una relación ventilación/perfusión (V/Q) <1 . Como consecuencia, la sangre venosa que llega desde la periferia no se oxigena adecuadamente durante su paso por los pulmones, lo que lleva a niveles bajos de presión arterial de oxígeno (PaO_2) y niveles altos de presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) a la salida del capilar pulmonar.

En contraste, en el enfisema, la destrucción de los tabiques alveolares provoca un marcado déficit en la perfusión pulmonar, con una relación $V/Q >1$, incluso en comparación con la pérdida de ventilación debido a la destrucción de unidades alveolares. Además, el hecho de que el enfisema afecte más frecuentemente las zonas apicales del pulmón, que ya tienen una relación $V/Q >1$, acentúa aún más este mecanismo. De esta manera, la hipoxemia y la hipercapnia son fenómenos que se desarrollan más tarde en esta entidad.

Hipertensión pulmonar

Las unidades alveolares mal ventiladas generan un microambiente hipóxico que desencadena el mecanismo de vasoconstricción hipóxica, como un intento fisiológico de preservar la relación V/Q . Esta respuesta disminuye el área de sección del árbol vascular pulmonar. A medida que se alcanzan niveles críticos, aumenta la resistencia vascular pulmonar y, en consecuencia, la presión en la arteria pulmonar, sobrecargando las cavidades cardíacas derechas. Por lo tanto, este fenómeno es más frecuente en la bronquitis crónica.

Por otro lado, la disminución del lecho vascular pulmonar en el enfisema es real y no funcional, lo que tiene las mismas consecuencias. Sin embargo, dado que, inicialmente, el compromiso del enfisema es más localizado, el deterioro vascular se manifiesta de manera más tardía a medida que aumenta la extensión de las áreas enfisematosas.

Durante el ejercicio, el incremento del flujo sanguíneo pulmonar implica el reclutamiento de capilares pulmonares, lo que puede provocar un aumento temprano en la presión arterial pulmonar, incluso si esta es normal en reposo.

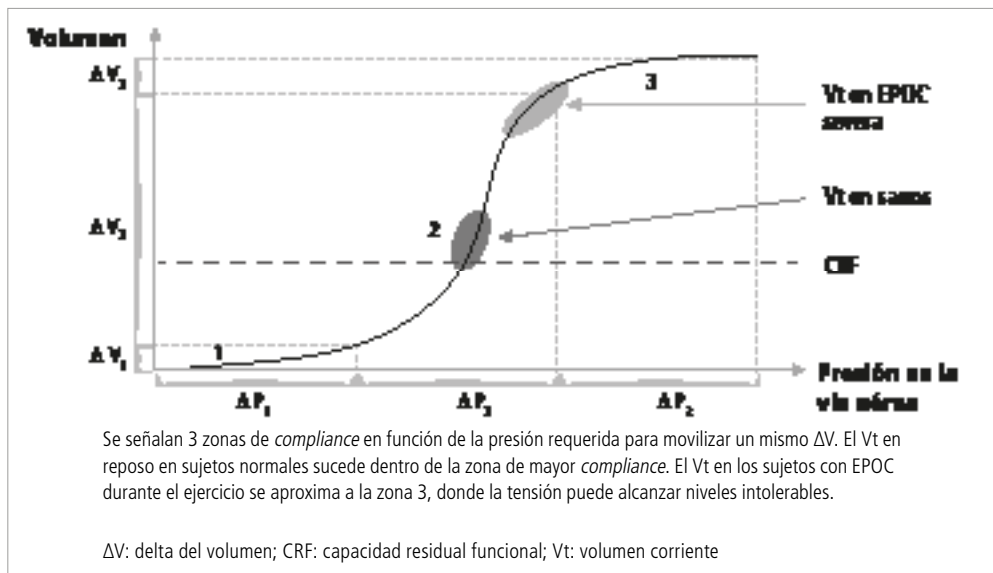
Finalmente, la inflamación crónica, junto con los cambios estructurales en los vasos sanguíneos pulmonares, como el engrosamiento de las paredes y la proliferación de células musculares lisas, también pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión pulmonar en los pacientes con EPOC.

Disnea de esfuerzo

El ejercicio de cualquier intensidad implica un aumento de la tasa metabólica del sujeto, especialmente de los músculos estriados. Esto no solo supone un mayor consumo de oxígeno para satisfacer el incremento de las necesidades metabólicas, sino también una mayor producción de dióxido de carbono (CO_2), que llega a la sangre para ser eliminado por vía respiratoria, a fin de evitar la acidosis y la hipercapnia.

La consecuencia directa es un aumento proporcional de la ventilación pulmonar en respuesta a las aferencias periféricas desde el propio sistema musculoesquelético y por la estimulación de los quimiorreceptores. Este aumento se produce tanto por el incremento de la profundidad del volumen corriente (V_t) como de la frecuencia respiratoria. Sin embargo, en los pacientes con EPOC, ambas variables están limitadas. El aumento del V_t ocurre por el reclutamiento de músculos respiratorios accesorios y por un incremento de la contracción diafragmática. La hiperinsuflación existente y la desventaja mecánica que impone sobre el diafragma implican que los esfuerzos leves a moderados sean suficientes para alcanzar niveles límite de tensión, lo que conduce a una disnea precoz. Esto se explica porque la hiperinsuflación dinámica lleva a los músculos respiratorios a trabajar en una zona más alta de la curva de *compliance* toracopulmonar, con una mayor resistencia elástica (Figura 11).

FIGURA 11. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL VOLUMEN CORRIENTE EN DIFERENTES SITUACIONES EN RELACIÓN A LA CURVA DE COMPLIANCE TORACOPULMONAR (ADAPTADA Y ELABORADA DE LISBOA C ET AL. REV CHIL ENF RESP 2004; 20: 9-20)



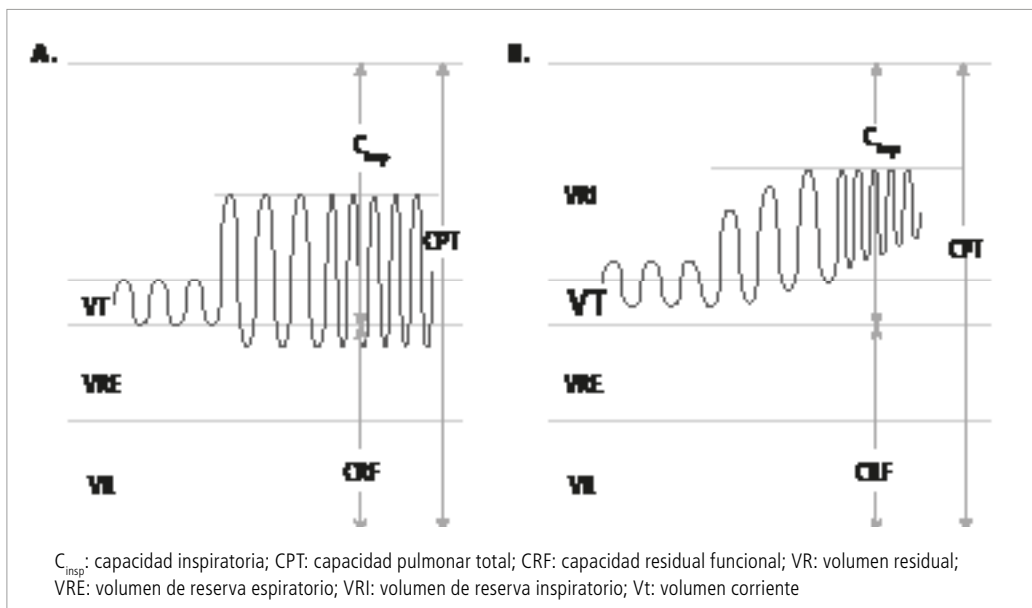
Tanto el aumento de la tensión como el aumento de la frecuencia respiratoria disminuyen la perfusión regional y aceleran la fatiga muscular respiratoria.

La incapacidad de incrementar el V_t conduce a taquipnea desde los niveles iniciales del esfuerzo.^{25,26} Como se mencionó previamente, la obstrucción de la vía aérea aumenta el tiempo necesario para el vaciado alveolar. No obstante, al aumentar la frecuencia respiratoria, el tiempo espiratorio puede ser insuficiente para permitir el vaciado completo del pulmón, lo que genera más hiperinsuflación y una mayor limitación mecánica. Como resultado, los niveles de disnea podrían ser intolerables para el sujeto y obligarlo a detener el esfuerzo precozmente.

En un intento por aumentar el V_t , se reclutan músculos espiratorios, lo que -en teoría- debería acortar el tiempo espiratorio y evitar la hiperinsuflación dinámica. Sin embargo, el aumento resultante de la presión intratorácica agrava el colapso espiratorio de la vía aérea y compromete el llenado diastólico del ventrículo derecho. Como consecuencia, el gasto cardíaco se ve afectado, con disminución relativa de la perfusión periférica y fatiga precoz.²⁷⁻²⁹ En el mediano plazo, el sujeto limitará progresivamente su actividad física a fin de evitar estas situaciones, mientras que, en el largo plazo, la disminución de la actividad física acelerará la pérdida del trofismo muscular esperable por el envejecimiento, bajando el umbral de fatiga y contribuyendo a un mayor sedentarismo (Figura 12).

Ante el incremento de la demanda metabólica, la ventilación aumenta predominantemente a merced del aumento del V_t y a expensas del volumen de reserva inspiratorio (VRI) y del volumen de reserva espiratorio (VRE). Cuando el V_t alcanza valores significativos (en general, un 60 % de la capacidad vital), los aumentos ulteriores de la ventilación son debidos a un aumento de la frecuencia respiratoria.³⁰

FIGURA 12. ESQUEMA DE LA RESPUESTA VENTILATORIA AL EJERCICIO EN A. SUJETOS NORMALES; B. PACIENTES CON EPOC.



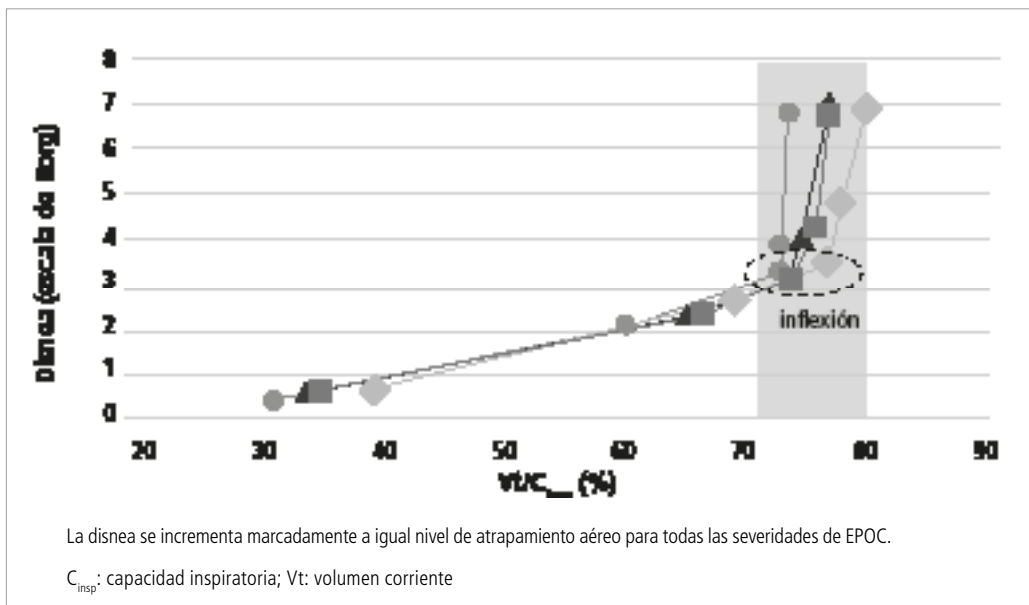
En los pacientes con patología obstructiva, el VRI basal se encuentra disminuido por atrapamiento aéreo, de manera que la capacidad de incrementar el V_t se ve limitada. Esto es compensado con un aumento marcado de la frecuencia respiratoria, lo que lleva a un menor tiempo espiratorio y un mayor atrapamiento aéreo. Asimismo, cuando el V_t alcanza el 70-80 % de la capacidad inspiratoria (C_{insp}), el impulso neural para ventilar y la respuesta mecánica se disocian (disociación neuromecánica). A partir de este umbral, la disnea se torna intolerable y limita la continuación del esfuerzo (Figura 13).³¹

En conclusión, la bronquitis crónica y el enfisema generan patología pulmonar obstructiva por diferentes mecanismos fisiopatológicos. A su vez, estos dos patrones con frecuencia se presentan combinados. Según sea el tipo predominante y la extensión de la afectación, se observan distintas manifestaciones clínicas que condicionan la evolución del paciente y su manejo terapéutico.

Conceptos sobre la biopatología

Los conceptos fisiopatológicos previamente descritos tienen su correlato en la biopatología, cada vez más estudiada y comprendida, aunque con muchos aspectos aún poco conocidos que necesitan ser más explorados. La comprensión y el conocimiento de tales aspectos constituyen un fundamento tanto para reconocer algunos eventos en la evolución clínica de los pacientes como para investigar y utilizar algunos nuevos tratamientos a medida del proceso bio/fisiopatológico. Esto remite al concepto de *medicina de precisión* y un tratamiento acorde a cada proceso específico en cada paciente.

FIGURA 13. RELACIÓN ENTRE LA DISNEA PERCIBIDA Y EL ATRAPAMIENTO AÉREO (ESTIMADO COMO VOLUMEN CORRIENTE/CAPACIDAD INSPIRATORIA) (ADAPTADA DE O'DONELL ET AL., 2017)



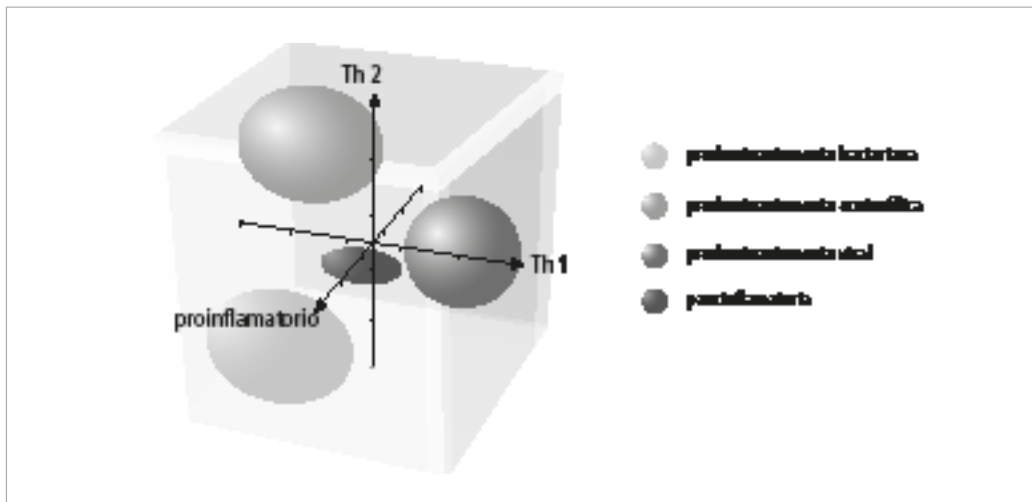
La biopatología comentada puede observarse en piezas de biopsia pulmonar, tal como fuera descrita anteriormente, y ello es lo que ocurrió en las primeras etapas. La ruptura de los anclajes elásticos en la pared externa de los bronquiolos, que en un pulmón normal mantienen una luz bronquial adecuada, genera un estrechamiento de las vías aéreas, la ruptura de tabiques y el desarrollo del enfisema centrilobular característico, asociado a la inhalación de tabaco y otras partículas nocivas. Esta ruptura se explica por un viejo concepto de desequilibrio entre la actividad proteolítica y la actividad regenerativa. El ejemplo más claro se observa en el DAAT, que antiguamente se catalogaba como otra forma de EPOC y, dadas sus características biológicas, hoy tiene una consideración especial. No obstante, es válido como ejemplo de un desequilibrio entre ruptura y regeneración.³²

En la actualidad, se conoce una multiplicidad de eventos tisulares, celulares y moleculares que están implicados en el desarrollo de la EPOC, algunos de ellos con utilidad práctica en la resolución y el abordaje de los pacientes.

Inflamación tisular

El concepto de la EPOC como una enfermedad asociada a la inflamación no es nuevo; esos procesos inflamatorios no son homogéneos entre los pacientes, ni tampoco en cada evento o en cada momento de un mismo individuo. Las exacerbaciones son una buena muestra de ello, dado que no todas tienen el mismo patrón inflamatorio. Pueden ser neutrofilicas (como la mayoría y habitualmente asociadas a eventos infecciosos de etiología bacteriana), paucicelulares o linfocíticas (de probable etiología tóxica, inhalatoria o viral) o eosinofílicas (asociadas a perfiles de tipo T_2 elevado, como en la EPOC eosinofílica, o cuando existen rasgos atópicos o asociación con asma). Sobre este punto, la lectura de trabajos acerca del tipo inflamatorio de las exacerbaciones es esclarecedora (Figura 14).³³

FIGURA 14. CLÚSTERES Y BIOMARCADORES EN LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC (ADAPTADA Y MODIFICADA DE BAFADHEL, 2011)



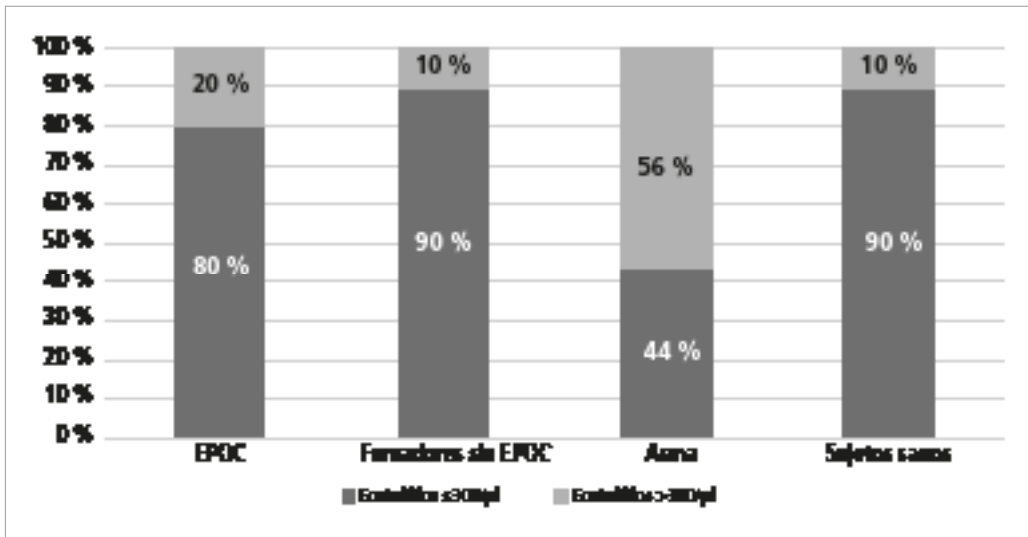
La identificación de grupos (clústeres) con diferente prevalencia y etiología, no solo por medio del análisis del tipo inflamatorio de las exacerbaciones (celularidad en esputo inducido), sino también con estudios moleculares, permitiría optimizar el tratamiento. Como un ejemplo práctico, los corticoides son efectivos en la inflamación eosinofílica y posiblemente no lo sean si la inflamación es neutrofílica o paucicelular. Cada uno de estos diferentes clústeres tienen, además, un correlato molecular (incremento de la interleuquina [IL] 1 β en la inflamación neutrofílica, como ejemplo).

Un punto particular se refiere a la eosinofilia en la EPOC, que también tiene su correlato práctico, como en las recomendaciones de las Guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) sobre el uso de corticoides inhalados (CI) en pacientes con eosinofilia periférica mayor a 300 células/ μ l y la recomendación de no usarlos en pacientes con eosinofilia menor a 100 células/ μ l. No obstante, ciertas evidencias podrían ser discutibles, como el hecho de que no todos los pacientes con EPOC tienen eosinofilia periférica, que probablemente se encuentra en el 15-20 % de todos los casos. Este aspecto resulta de importancia, dado el extenso uso de CI en la enfermedad.

El fenotipo eosinofílico es minoritario y el comportamiento de esas células en la EPOC es diferente al descrito en el asma, en la cual la indicación de dichos fármacos es muy importante. Los estudios de moléculas de superficie y de los receptores de los eosinófilos en las enfermedades obstructivas son cada vez más importantes y muestran datos prácticos de interés (Figura 15).³⁴

Con estudios de inmunomarcación se puede distinguir entre eosinófilos “inflamatorios” y eosinófilos “residentes” con diferente actividad. En otros estudios es posible relacionar el perfil T₂ elevado y eosinofílico de algunos pacientes con EPOC con deterioro clínico y funcional, asociado a tapones mucosos. Esto permite la asociación de medicaciones biológicas dirigidas contra los eosinófilos (por la vía de la IL-5 o las IL-4/13), con efecto sobre esos tapones mucosos (eosinofílicos también), mejorando la evolución al disminuir la tasa de exacerbaciones.³⁴⁻³⁶

FIGURA 15. DIFERENCIAS EN EL RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN ASMA Y EPOC (ADAPTADA Y MODIFICADA DE CABRERA LÓPEZ, 2023)

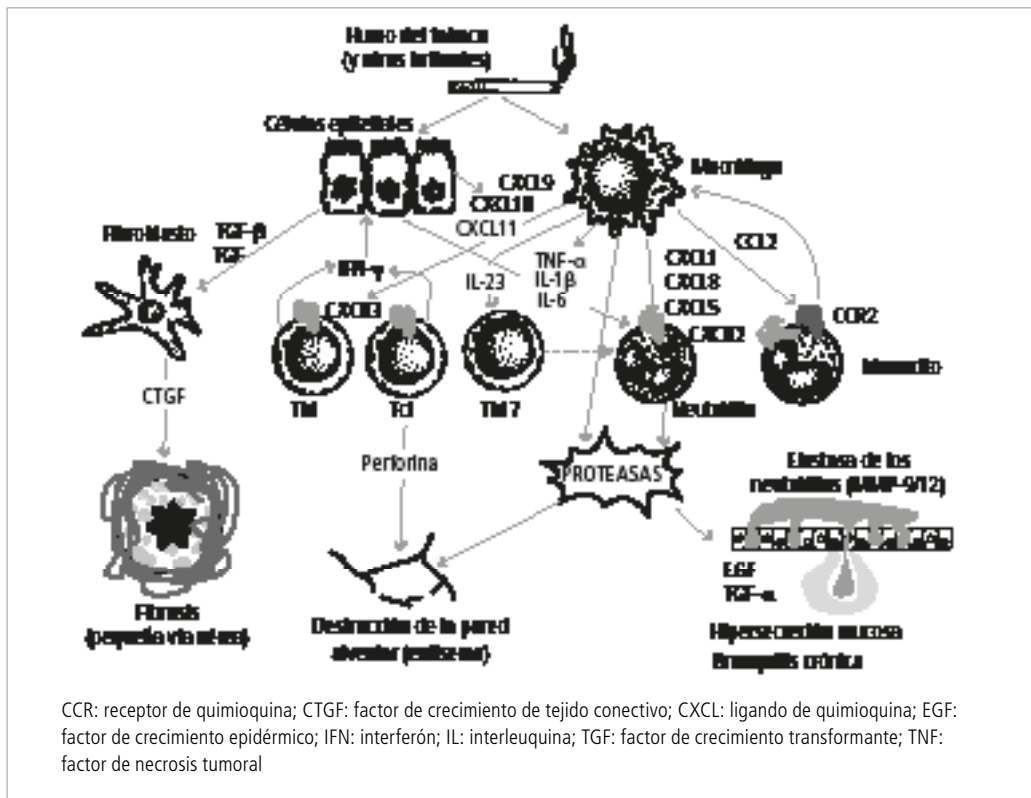


Es destacable que la inflamación asociada a la EPOC no está limitada solamente al pulmón. Muchas de las comorbilidades o enfermedades coexistentes tienen como factor común la existencia de un estado inflamatorio persistente que puede afectar diversos órganos y/o sistemas. Debido a su prevalencia y morbimortalidad, la afectación cardiovascular es la más importante y es objeto de permanentes investigaciones, tanto epidemiológicas como clínicas, que buscan disminuir su impacto *per se*, además del impacto asociado a la EPOC.

El sistema cardiovascular sufre por la inflamación; en los pacientes con EPOC existen formas de disfunción vascular que tienen relevancia clínica, más allá de la función pulmonar, con severa afectación de la transferencia de gases en estados tempranos de la enfermedad y con relativa preservación de flujos y volúmenes pulmonares.³⁷

Por último, es deseable conocer qué múltiples células, citoquinas y quimioquinas están implicadas en la biopatología de la enfermedad, con afectación del árbol bronquial, pero también de los vasos arteriales, venosos, linfáticos y terminaciones nerviosas (Figura 16).³⁸

FIGURA 16. MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA EPOC (ADAPTADA Y MODIFICADA DE BARNES, 2017)



Diagnóstico de la EPOC

Dr. Daniel Colodenco, Dr. Eduardo Giugno y Dr. Sebastián Wustten

Puntos clave

- El diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debe sospecharse en todo paciente que tenga antecedentes de exposición a factores de riesgo [FR] (tabaquismo, exposición al humo ambiental, etc.), sobre todo si presenta síntomas respiratorios (disnea, tos y expectoración crónica) y/o historia de infecciones respiratorias bajas recurrentes (probables exacerbaciones).^{17,39}
- Para establecer el diagnóstico, es necesario realizar una espirometría que confirme la obstrucción de la vía aérea mostrando la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF_1/CVF) post-broncodilatador (BD) $<0,7$.^{17,39}
- Los objetivos principales en la valoración inicial son determinar la severidad de la obstrucción, el impacto en la salud general del paciente y los riesgos de eventos futuros (exacerbaciones, hospitalizaciones, riesgo de muerte) a fin de guiar la terapéutica específica.^{17,39}
- Luego del diagnóstico y tratamiento iniciales, deberán considerarse otros estudios complementarios, que incluyen pruebas de diagnóstico por imagen (radiografía, tomografía computada [TC] de tórax) y pruebas funcionales (test de caminata de 6 minutos, volúmenes pulmonares por pletismografía, prueba de difusión de monóxido de carbono [DLCO], etc.).^{17,39}
- Los pacientes con EPOC suelen presentar otras enfermedades crónicas concomitantes (multimorbilidades o comorbilidades). Son frecuentes los trastornos cardiovasculares, la disfunción musculoesquelética, el síndrome metabólico, la depresión, la ansiedad, la osteoporosis y el cáncer. Estas deben ser activamente investigadas y tratadas, dado que influyen en el estado de salud general, las hospitalizaciones y el riesgo de mortalidad de manera independiente a la severidad de la obstrucción del flujo aéreo.^{17,39}

Presentación clínica

La EPOC se caracteriza típicamente por la aparición de síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos y expectoración) en pacientes de edad adulta (en general, mayores de 40 años). Las exacerbaciones o infecciones respiratorias frecuentes o recurrentes son otra forma común de presentación.^{17,39}

Aunque las alteraciones fisiopatológicas que llevan a desarrollar el cuadro de EPOC pueden empezar en etapas tempranas de la vida,^{40,41} los pacientes expuestos a los FR pueden pasar muchos años asintomáticos o con mínimos síntomas hasta que la obstrucción y los síntomas se manifiestan. Se estima que hasta un tercio de los pacientes con EPOC están asintomáticos.^{42,43}

En la actualidad, se reconoce que la limitación al flujo aéreo que define la enfermedad ocurre en forma posterior a los cambios inflamatorios y las alteraciones estructurales que pueden observarse tempranamente en estudios específicos (DLCO, TC de tórax de alta resolución [TACAR]), incluso antes de la aparición de los síntomas típicos.⁴⁴ Este grupo de pacientes son los denominados “pre-EPOC”, porque aún no tienen obstrucción y, si bien pueden o no tener síntomas, presentan una mayor probabilidad de desarrollar limitación al flujo aéreo en el futuro.^{45,46}

¿Cuándo considerar el diagnóstico de EPOC?

El diagnóstico de EPOC debe considerarse ante la presencia de FR (tabaco, combustibles de biomasa, vapores o polvos ocupacionales, antecedentes de infecciones respiratorias o antecedentes familiares de EPOC), acompañados o no de síntomas respiratorios.^{17,43,47}

En algunos casos, la sospecha parte de los síntomas respiratorios, mientras que en otros pacientes se asocia a la exposición a FR. En todo adulto con historia de exposición a dichos FR, con o sin síntomas respiratorios, se debe considerar el diagnóstico de EPOC y solicitar una espirometría con prueba confirmatoria con BD. La presencia de limitación al flujo aéreo post-BD (cociente $VEF_1/CVF < 0,7$) confirma el diagnóstico de EPOC.^{17,43}

Síntomas de la EPOC

Los síntomas característicos de la EPOC son la disnea, la tos y la expectoración crónica,⁴⁷ y su presencia e intensidad se relacionan con peores desenlaces clínicos.⁴⁸

Disnea

La disnea es el síntoma de mayor importancia, dado que está asociada a una mayor limitación en la actividad y más alteraciones en la calidad de vida e incapacidad, además de generar más ansiedad.^{49,50}

La disnea inicial suele aparecer ante esfuerzos leves, para hacerse luego progresiva hasta llegar a ser persistente. Este síntoma está presente en todos los estadios de la enfermedad y empeora con el ejercicio y durante las exacerbaciones.⁵¹ Los mecanismos presentes involucrados en la patogenia de la disnea son múltiples y complejos e incluyen obstrucción del flujo de aire, hiperinsuflación pulmonar, anomalías en el intercambio de gases y disfunción muscular relacionada con sarcopenia. También influyen el desacondicionamiento, la inflamación sistémica (en algunos pacientes), el impacto psicológico, los trastornos cardiovasculares u otras comorbilidades.^{52,53}

Dado que la disnea es variable entre los diferentes sujetos, para poder estandarizar su medición se utilizan diferentes escalas y/o cuestionarios validados (escala modificada de disnea [mMRC], escala de Borg).⁵⁴ El grado de disnea, medido a través de estas escalas, es parte fundamental de la valoración que establecerá la severidad de la EPOC.⁵⁵

Tos y expectoración

La tos es muy frecuente en la EPOC y puede ser la forma de presentación de la enfermedad. El paciente suele subestimarla al relacionarla con el consumo de cigarrillos o la exposición al humo. Inicialmente, la tos suele ser episódica o intermitente, pero luego se hace crónica y persistente, generalmente de predominio matutino; es frecuentemente productiva con expectoración mucosa, aunque la tos crónica también puede ser no productiva.^{56,57}

La expectoración también es un síntoma muy relevante en la EPOC. La mayoría de los pacientes presentan expectoración crónica en pequeñas cantidades y, a medida que la enfermedad progresa, aumenta su volumen y purulencia.⁵⁶ Las variaciones intermitentes guardan relación con las exacerbaciones. La definición clásica de bronquitis crónica involucra tos y expectoración que duran tres o más meses durante dos años consecutivos, en ausencia de otras condiciones que las expliquen.⁵⁸ En los pacientes que producen grandes volúmenes de esputo, debe sospecharse la presencia de bronquiectasias concomitantes, que suelen estar presentes en hasta el 30 % de los pacientes con EPOC.⁵⁹

Sibilancias y opresión torácica

Las sibilancias y la opresión torácica pueden estar presentes y tener variabilidad estacional o diaria. La opresión en el pecho a menudo está relacionada con el esfuerzo y puede estar causada por la contractura de músculos intercostales. La ausencia de sibilancias u opresión en el pecho no excluye el diagnóstico de EPOC, ni la presencia de estos síntomas confirma un diagnóstico alternativo de asma.⁶⁰

Fatiga

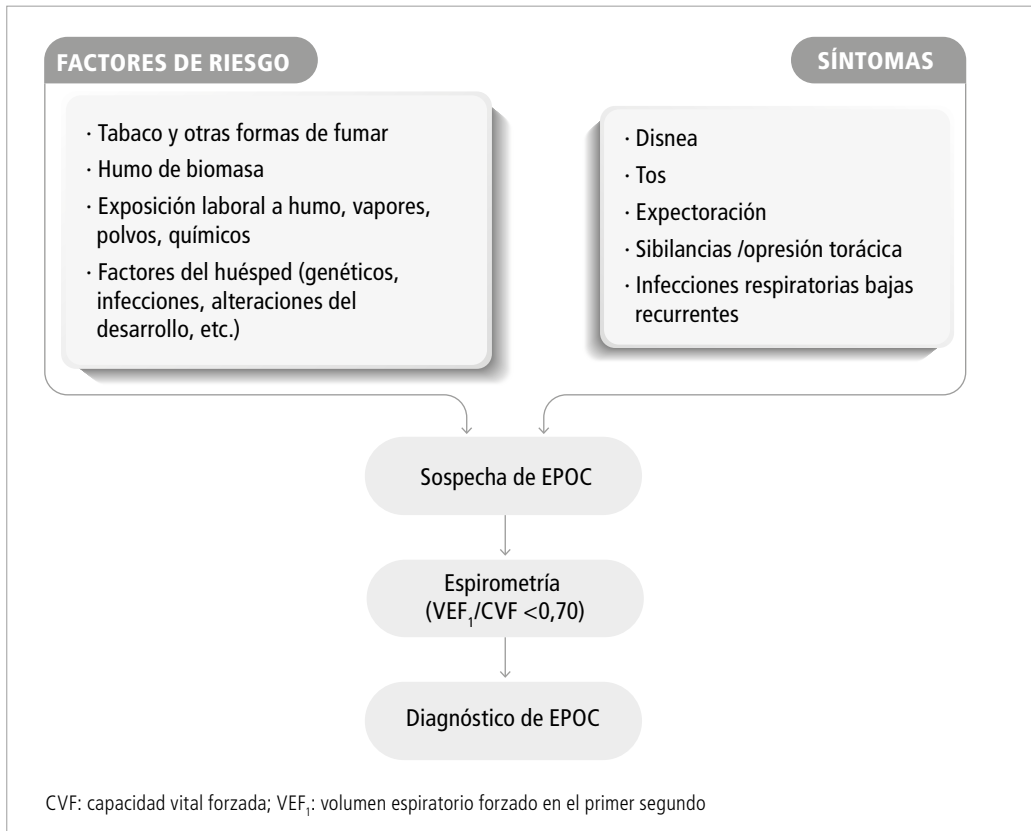
La fatiga, una sensación subjetiva de cansancio o agotamiento, puede ser uno de los síntomas más comunes y angustiantes en la EPOC. Esta “pérdida de energía vital” afecta la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas, así como su calidad de vida.^{61,62}

Otros síntomas

Los pacientes con EPOC grave o muy grave pueden presentar pérdida de peso, pérdida de masa muscular y anorexia.^{63,64} Estos síntomas tienen importancia pronóstica y también pueden ser signos de otras enfermedades, como tuberculosis o cáncer de pulmón; por lo tanto, siempre deben ser investigados.

El edema maleolar o en los miembros inferiores puede indicar la presencia de *cor pulmonale*. Los síntomas relacionados con alteraciones del ánimo (depresión y/o ansiedad) son frecuentes y deben ser interrogados, dado que pueden ser tratados y se asocian con un peor estado de salud, mayor riesgo de exacerbaciones e ingreso hospitalario de urgencia.^{65,66}

FIGURA 17. ALGORITMO DE SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO DE LA EPOC (ELABORADO POR LOS AUTORES)



En la Figura 17 se sintetiza la sospecha y la confirmación diagnóstica de la EPOC.

Historia clínica y diagnóstico diferencial

La historia clínica es una herramienta fundamental, aunque no definitiva, para el diagnóstico de la EPOC.¹⁷ El paciente suele consultar por los **síntomas** que lo aquejan, por lo que resulta importante detallar e indagar acerca de cada uno de ellos (disnea, sibilancias, tos productiva o no productiva, limitación para realizar las tareas cotidianas, presencia de expectoración crónica). También es clave evaluar la presencia previa de **episodios agudos o exacerbaciones**, constatar su frecuencia anual y si condujeron a consultas a emergencias u hospitalizaciones. La cantidad de eventos de este tipo y la necesidad de hospitalización ayudan a caracterizar la gravedad del paciente y su pronóstico.

Por otra parte, las manifestaciones clínicas difieren entre hombres y mujeres: mientras que estas suelen presentar disnea con más frecuencia que los hombres, estos últimos presentan más tos y expectoración.⁶⁷

Más allá del relato espontáneo del paciente, se debe garantizar un direccionamiento activo en la anamnesis, que permita evaluar detalladamente los síntomas, su grado de impacto en la vida cotidiana y la presencia o ausencia de eventos agudos, así como su frecuencia y magnitud. Algunos cuestionarios fáciles de completar durante la consulta inicial, tales como el cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT) y la escala de disnea mMRC, ayudan a cuantificar el impacto de la EPOC en la calidad de vida y ponderar el nivel de disnea de los pacientes. Una vez diagnosticada la EPOC, su uso regular en cada visita permitiría valorar los resultados del tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Preguntar sobre la **edad de comienzo de los síntomas** es esencial para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con EPOC suelen relatar el inicio de sus síntomas luego de los 40 años, pero hay quienes han comenzado incluso antes. El hecho de que un paciente comente que sus síntomas iniciaron en la infancia apunta a otras condiciones, como el asma, particularmente si se han manifestado como disnea que revertía con broncodilatadores o corticoides sistémicos, que se presentaba de manera recurrente o estacional y/o se asociaba con rinitis alérgica y/o dermatitis atópica. La presencia de antecedentes familiares de asma favorece este diagnóstico. El inicio infantil **no** necesariamente sugiere asma, ya que existen condiciones genéticas o congénitas que pueden causar limitación al flujo aéreo desde temprana edad⁶⁸ e, incluso, algunos pacientes con EPOC presentan estas alteraciones desde antes de nacer o en sus primeros años de vida.

La historia clínica resulta una herramienta esencial para averiguar si el paciente ha estado expuesto a los FR mencionados con anterioridad, capaces de causar EPOC:

- el tabaquismo de primera y segunda mano, como la etiología más habitual (más del 50 % de los casos, según la región o el país);⁶⁹
- la exposición a combustibles de biomasa como el humo de leña, el carbón, o el bagazo de caña, tanto en contextos domésticos como laborales;¹⁹
- la exposición a humos, vapores y químicos como los pesticidas, y el antecedente de tuberculosis en la infancia o la adolescencia.

La importancia relativa de cada uno de estos FR en relación con la EPOC varía según los países e, incluso, en el mismo país existen variaciones zonales.⁷⁰ En el caso del tabaquismo, es útil determinar la carga tabáquica con el cálculo de paquete/años y también constatar la exposición a otras maneras de fumar, como pipa, cigarros y marihuana, que también son capaces de causar EPOC.

Asimismo, la historia clínica permite detectar e indagar la presencia de comorbilidades que pueden incidir en la morbilidad de los pacientes con EPOC, al tiempo que esta última podría impactar sobre estas afecciones comórbidas (Tabla 5).

TABLA 5. COMORBILIDADES A INVESTIGAR EN PACIENTES CON EPOC

Insuficiencia cardíaca ^{71,72}
Cardiopatía isquémica ⁷³
Enfermedad cerebrovascular y arterial periférica ⁷⁴
Hipertensión arterial
Arritmias (fibrilación auricular, etc.) ^{75,76}
Osteoporosis ⁷⁷
Diabetes, resistencia a la insulina y síndrome metabólico ^{78,79}
Bronquiectasias ⁸⁰
Enfermedad intersticial ⁸¹
Hipertensión pulmonar ⁸²
Cáncer de pulmón ⁸³
DAAT ⁸⁴
Compromiso musculoesquelético (caquexia, etc.) ^{85,86}
Trastornos del sueño ⁸⁷
ERGE ⁸⁸
Anemia ⁸⁹
Depresión/ansiedad ⁹⁰
Disfunción sexual ⁹¹
Obesidad ⁹²

DAAT: déficit de alfa-1-antitripsina; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

Diagnóstico diferencial

Frente a un diagnóstico probable de EPOC, se debe plantear la presencia de enfermedades que pueden asemejarse en su expresión clínica, funcional y radiológica. Las siguientes condiciones suelen confundirse con EPOC y, en algunos casos, superponerse:

- asma bronquial,
- insuficiencia cardíaca congestiva,
- tuberculosis,
- bronquiectasias,
- bronquiolitis de varias etiologías,
- panbronquiolitis difusa (en personas de etnia asiática).

TABLA 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ASMA Y EPOC

CARACTERÍSTICA	ASMA	EPOC
Edad de inicio	En general ≤ 18 años (50 % de los casos); 50 % en adultos	En general ≥ 40 años
Historia familiar	Frecuente / Habitual	Rara
Tabaquismo	Puede inducir asma o interferir con la medicación	Agente etiológico en ≥ 50 % de los casos
Eosinofilia en sangre	$\geq 70-80$ % de los pacientes	~ 40 %
¿Puede alcanzar función respiratoria normal?	Sí, en la mayoría de los casos	Nunca, por definición
Síntomas	Variables	Progresivos
Comorbilidades usuales	<ul style="list-style-type: none"> · Rinitis alérgica · Rinosinusitis crónica con poliposis nasal · Dermatitis atópica · Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina 	<ul style="list-style-type: none"> · Insuficiencia cardíaca · Hipertensión arterial · Arritmias · Anemia · Osteoporosis · Caquexia
Causa de exacerbaciones	Virales, bacterianas, eosinofílicas	Virales, bacterianas, eosinofílicas
Fármaco fundamental	CI	BD

BD: broncodilatadores; CI: corticoides inhalados

Examen físico

Si bien constituye un componente importante de la evaluación del paciente, el examen físico rara vez (o nunca) es diagnóstico en la EPOC. Generalmente, los signos físicos de obstrucción del flujo aéreo no están presentes hasta que se ha producido un deterioro significativo de la función pulmonar; la detección basada en el examen físico tiene una sensibilidad y especificidad muy bajas. Varios signos físicos (p. ej., hiperinsuflación pulmonar, cianosis) pueden estar presentes en la EPOC, pero su ausencia no excluye el diagnóstico.¹⁷ Resulta importante consignar la presencia de ciertos signos en el examen físico, aunque no son específicos ni diagnósticos de EPOC:

- sibilancias y rales mucosos,
- hipocratismo digital (*clubbing*),
- cianosis de mucosas,
- uso de músculos accesorios,
- adelgazamiento,
- tórax hiperinsuflado,
- caquexia,
- edemas periféricos,
- respiración paradojal,
- ingurgitación yugular.

Espirometría: utilidad y limitaciones en el diagnóstico

*La espirometría es aceptada universalmente como el **método fundamental para el diagnóstico** de la EPOC. Para ello, la medición debe realizarse luego de inhalar 400 µg de salbutamol. Pese a su enorme utilidad y sencillez, no se encuentra accesible y su subutilización conduce a errores, tanto por omisión como por diagnóstico erróneo de EPOC.¹⁵*

La espirometría forzada es la medida más reproducible y objetiva de la obstrucción del flujo aéreo. Es una prueba no invasiva, reproducible, económica y accesible universalmente,¹⁷ aunque no siempre está disponible.

Para confirmar el diagnóstico de EPOC, la relación VEF_1/CVF debe encontrarse por debajo de 0,7 (luego de administrar salbutamol). Sin embargo:

- algunos individuos de cualquier edad pueden presentar daño estructural típico (p. ej., enfisema) con o sin síntomas respiratorios, y/o anomalías fisiológicas (incluyendo VEF_1 bajo, atrapamiento aéreo, hiperinsuflación, reducción de la capacidad de difusión pulmonar y/o declinación rápida del VEF_1) sin limitación al flujo aéreo ($VEF_1/CVF \geq 0,7$ post-BD). Algunos de estos sujetos suelen clasificarse como “pre-EPOC”;
- otros presentan alteraciones funcionales que no alcanzan para definirlos como EPOC, pues la relación VEF_1/CVF se encuentra por encima de 0,7, pero con un VEF_1 algo reducido. Estos son etiquetados como “relación preservada con espirometría afectada (PRISm).

Tanto los pacientes etiquetados como pre-EPOC o PRISm presentan un mayor riesgo de desarrollar EPOC con el tiempo, incluso cuando la progresión no sea inevitable en todos los casos. Se necesitan más datos para determinar cuál es el mejor tratamiento para los síntomas que manifiestan dichos individuos (más allá de lograr la abstinencia del tabaquismo). Pese a los avances en la comprensión de los mecanismos patológicos subyacentes, el diagnóstico se basa en la demostración de la limitación al flujo aéreo en la espirometría, que solo está presente cuando se ha producido un daño pulmonar irreversible. Esto se traduce en la identificación tardía de pacientes con insuficiencia ventilatorias significativa.⁹³

Como método único para diagnosticar EPOC, la espirometría presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas:

1. detecta principalmente la patología de las vías aéreas y es insensible al cambio enfisematoso;
2. tiene alta especificidad, a expensas de la sensibilidad para los casos tempranos;
3. no determina las características/fenotipos fisiopatológicos clave;
4. la espirometría normal no excluye una pérdida funcional previa significativa.

Screening de la EPOC

El papel de la espirometría para el *screening* diagnóstico de la EPOC es controvertido. Mientras que debería considerarse en personas con síntomas o FR (p. ej., tabaquismo >20 paquetes/año, infecciones respiratorias recurrentes o eventos de la vida temprana), probablemente no esté indicada en sujetos asintomáticos sin historia de tabaquismo u otros FR. La estrategia GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) defiende la búsqueda activa de casos, realizando espirometrías en individuos con síntomas o FR, pero no así la espirometría como método de *screening*.

No hay pruebas sólidas que demuestren que la detección de cualquier individuo asintomático con cuestionarios o mediante la espirometría mejore el curso de la EPOC o sus resultados.

Evaluación inicial

Una vez confirmado el diagnóstico de EPOC mediante la espirometría, es importante evaluar cuidadosamente los siguientes aspectos:

- a. severidad de la obstrucción del flujo aéreo,
- b. historia previa de exacerbaciones moderadas o severas,
- c. naturaleza y magnitud de los síntomas actuales,
- d. presencia de comorbilidades.

La espirometría, como medición reproducible, permite determinar en forma objetiva la severidad de la obstrucción del flujo aéreo. El criterio espirométrico utilizado es la relación $VEF_1/CVF < 0,7$; según el valor de VEF_1 predicho, es posible clasificar la EPOC como leve (VEF_1 80 % a 100 %), moderada (VEF_1 50 % a 79 %), severa (VEF_1 30 % a 49 %) y muy severa (<30 %).

Es importante señalar que la severidad de la obstrucción del flujo aéreo no es sinónimo de severidad de la enfermedad.

Dada la reducida correlación entre los síntomas y la severidad de la limitación al flujo aéreo, se requiere una evaluación formal de los síntomas a través de herramientas validadas. Como se mencionó con anterioridad, la **escala de disnea mMRC** se correlaciona bien con otras mediciones multidimensionales del estado de salud y es predictiva del riesgo de futura mortalidad (Anexo 1).

El uso de cuestionarios multidimensionales se justifica por el impacto de la EPOC más allá de la disnea. El más utilizado es el **CAT** (Anexo 2), que evalúa el estado de salud de los pacientes con EPOC mediante 8 ítems.

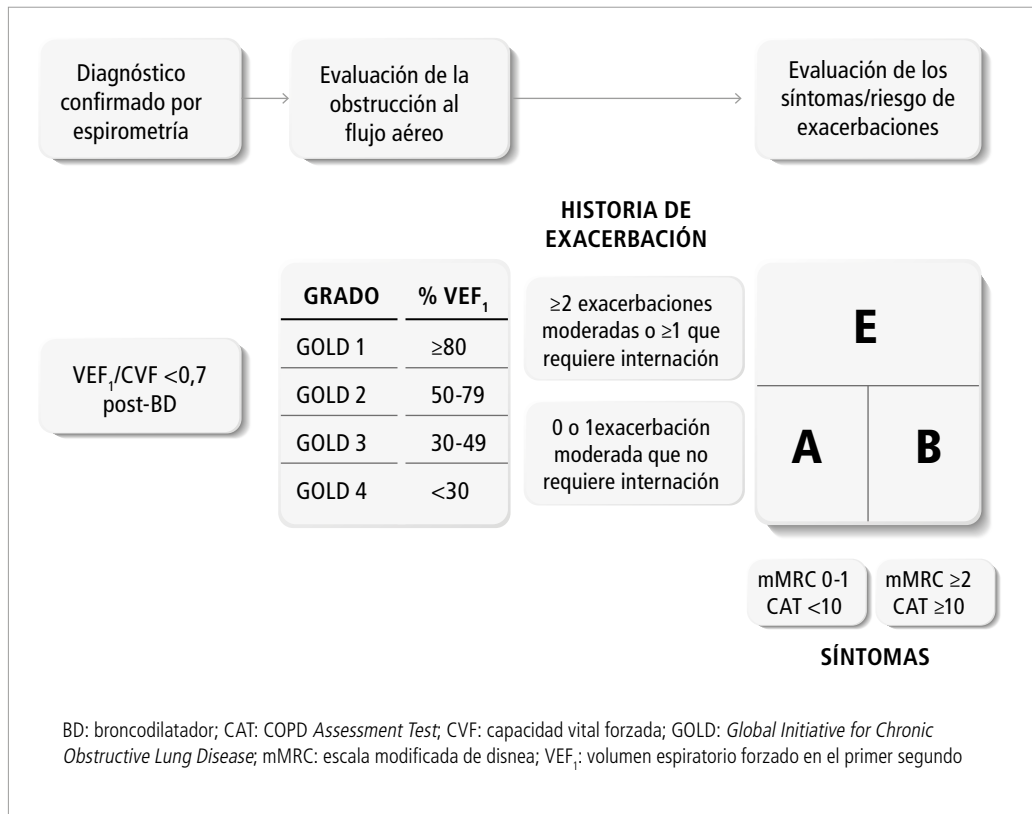
Exacerbaciones de EPOC

Las **exacerbaciones** o agudizaciones son eventos clave, con repercusión en la historia natural de la EPOC; el mejor predictor para las exacerbaciones frecuentes es la historia previa de estos episodios.

Por otra parte, los pacientes con EPOC sufren otras enfermedades crónicas concomitantes que pueden ocurrir en individuos con obstrucción del flujo aéreo leve, moderada o severa. Estas deberán ser buscadas rutinariamente y tratadas en forma apropiada.

De este modo, la evaluación combinada inicial es una estrategia para incorporar los autorreportes de los pacientes y destacar la importancia de la prevención de las exacerbaciones en el manejo de la EPOC. No se tiene en cuenta la severidad de la obstrucción del flujo aéreo, debido a su baja precisión para predecir resultados y conducir el tratamiento. En la Figura 18, el término E subraya la relevancia clínica de las exacerbaciones.

FIGURA 18. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON EPOC
(ELABORADO POR LOS AUTORES)



Estudios fisiológicos

En los casos en los que haya una marcada discordancia entre el nivel de limitación al flujo aéreo y los síntomas percibidos por el paciente, se deberán realizar estudios adicionales.

Volúmenes pulmonares

Para su estudio se realiza una pletismografía corporal, una prueba de función respiratoria que mide el volumen de gas intratorácico y la resistencia específica de la vía aérea. Las mediciones obtenidas dependen de la distensibilidad y elasticidad de la caja torácica y del parénquima pulmonar, así como de la integridad de la musculatura respiratoria.^{94,95}

Si bien existen múltiples técnicas, la pletismografía corporal es el estándar de oro para la medición de volúmenes pulmonares. La persona se sienta en una caja transparente cerrada al vacío y el técnico le pide que inhale y exhale en una boquilla; los cambios de presión en el interior de la caja ayudan a determinar el volumen pulmonar.^{94,95}

Los pacientes con EPOC exhiben atrapamiento aéreo (un aumento en el volumen residual [VR]) desde las primeras etapas de la enfermedad; si la obstrucción empeora, se produce hiperinsuflación estática (un aumento en la capacidad pulmonar total [CPT]), particularmente durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica). La pletismografía corporal ayuda a caracterizar la enfermedad, pero no es esencial para su manejo.^{94,95}

Sin embargo, en una enfermedad en la cual existe obstrucción crónica al flujo aéreo, puede ser trascendente para valorar la reducción del atrapamiento aéreo producida por el tratamiento broncodilatador.

Prueba de difusión de monóxido de carbono

En la DLCO, se respira un gas inofensivo (marcador que contiene un porcentaje conocido llamado monóxido de carbono) durante un tiempo muy corto, a menudo solo una respiración. A continuación, se mide la concentración del gas en el aire exhalado. La diferencia entre la cantidad de gas inhalado y exhalado mide qué tan eficazmente viaja este gas desde los pulmones hasta la sangre. Este examen permite calcular qué tan bien los pulmones movilizan el oxígeno desde el aire hasta el torrente sanguíneo.⁹⁴

La DLCO se mide en cualquier persona con síntomas (disnea) desproporcionados al grado de obstrucción del flujo de aire, ya que los valores de DLCO reducidos (menos del 60 % de los previstos) se asocian con aumento de los síntomas, disminución de la capacidad de ejercicio, peor estado de salud y mayor riesgo de muerte, independientemente de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y otras variables clínicas.⁹⁴

Asimismo, en individuos fumadores sin obstrucción del flujo de aire, los valores <80 % del teórico (como marcador de enfisema) indican un mayor riesgo de EPOC.⁹⁴

Oximetría y gases en sangre arterial

La oximetría de pulso es un método no invasivo que, de manera indirecta, mide el porcentaje de saturación de oxígeno transportado por la hemoglobina en la sangre de un paciente. Se puede utilizar para evaluar la necesidad de oxígeno suplementario y en todos los pacientes con signos clínicos que sugieran insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha.

Si la saturación de oxígeno arterial periférico es $\leq 92\%$, se deben medir los gases en sangre arterial, lo que permite cuantificar el pH y los niveles de oxígeno y dióxido de carbono.

TABLA 7. PARÁMETROS CUANTIFICADOS EN LA PRUEBA DE GASES EN SANGRE ARTERIAL

PaO₂: mide la presión del oxígeno disuelto en la sangre y qué tan bien puede desplazarse desde los pulmones hacia el torrente sanguíneo.

PaCO₂: mide la presión del dióxido de carbono disuelto en la sangre y qué tan bien puede eliminarse del organismo.

pH: por lo general, el pH fisiológico de la sangre arterial es de entre 7,35 y 7,45.

Bicarbonato

Saturación de oxígeno

Prueba de marcha de 6 minutos

Esta es una prueba submáxima de esfuerzo cardiorrespiratorio que consiste en medir la distancia máxima que puede recorrer una persona sobre una superficie plana en un tiempo de 6 minutos. No solo se calcula la distancia recorrida, sino también la saturación de oxígeno y la disnea según una escala visual, minuto a minuto. De este modo, la prueba es útil para el seguimiento del paciente. Esta prueba tiene muy buena correlación en el sujeto individual y correlación regular entre distintos sujetos.⁹⁶

Este método se utiliza para medir la capacidad de ejercicio del paciente, evaluar la respuesta a diferentes tratamientos y establecer el pronóstico en distintas enfermedades cardíacas y/o respiratorias. Permite medir la tolerancia al esfuerzo y valorar si existe algún grado de limitación.⁹⁶

Imágenes en EPOC

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax, de frente y perfil (par radiológico), es valiosa para excluir diagnósticos alternativos y establecer la presencia de comorbilidades significativas. Los cambios asociados con la EPOC pueden incluir:

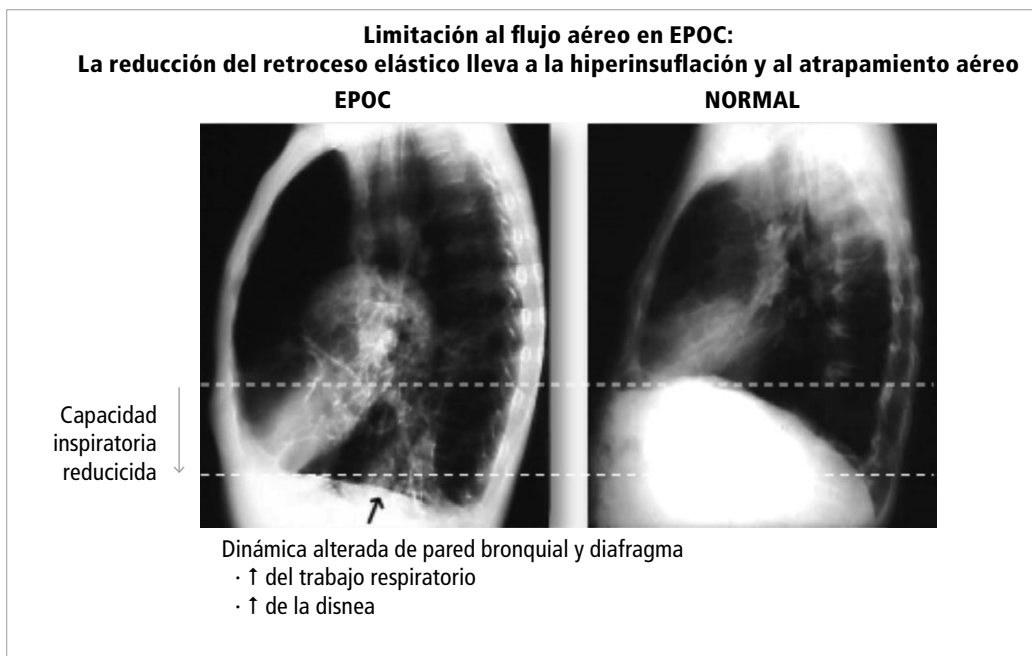
- signos de hiperinsuflación pulmonar (diafragma aplanado, aumento del volumen del espacio aéreo retroesternal y horizontalización de los arcos costales);
- hiperlucidez de los pulmones.

En la Figura 19 se muestra cómo algunas de las alteraciones funcionales se corresponden con la hiperinsuflación observada en la radiografía de tórax.

Tomografía computada de tórax

Este método proporciona información relevante para las manifestaciones parenquimatosas, de las vías respiratorias, vasculares y extrapulmonares de la enfermedad, desde una perspectiva clínica. La distribución y la gravedad del enfisema se pueden discernir fácilmente y pueden ayudar a tomar una decisión para una cirugía de reducción de volúmenes pulmonares (LVRS) o colocación de válvulas endobronquiales.^{97,98}

FIGURA 19. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN LA EPOC (ELABORADO POR LOS AUTORES)

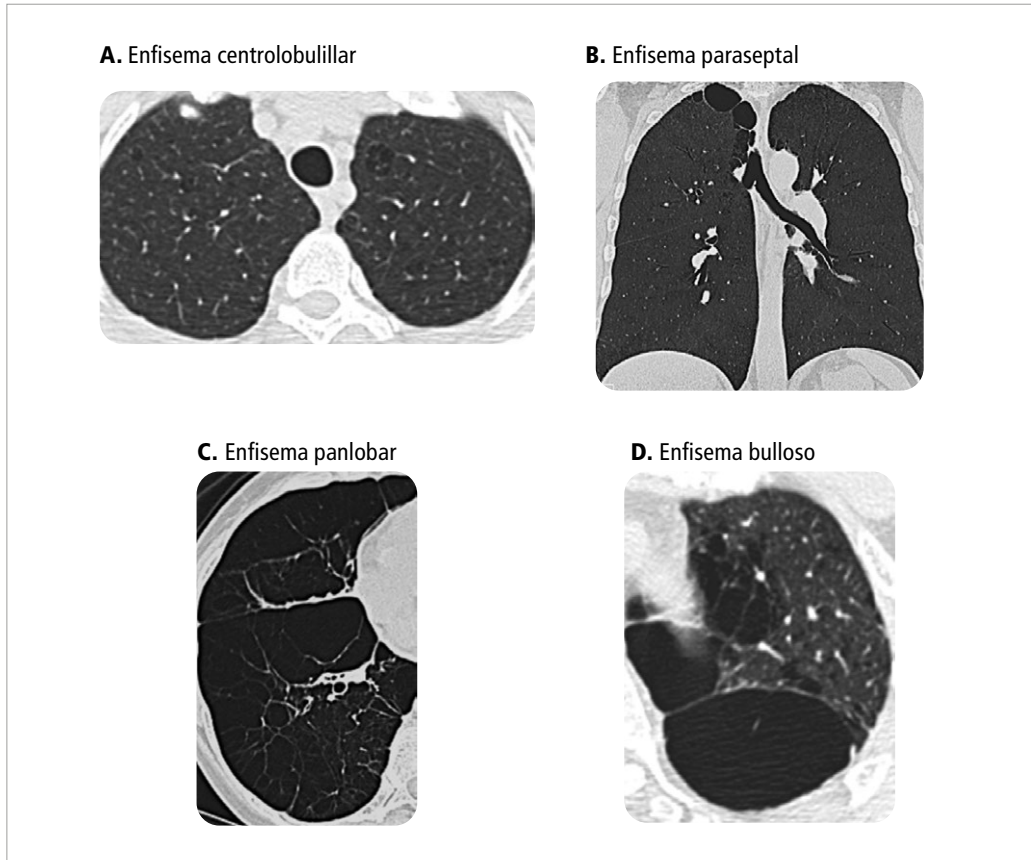


En el momento del diagnóstico y en el tratamiento de la EPOC, también se utilizan estas imágenes para buscar alternativas o causas adicionales de disnea y tos. La TC permite evaluar los procesos pulmonares coexistentes, tomando en consideración que la EPOC tiene una superposición considerable con otras enfermedades pulmonares, particularmente bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial y anomalías vasculares, incluida la embolia pulmonar y la hipertensión pulmonar. Alrededor del 30 % de los pacientes con EPOC tienen bronquiectasias visibles en la TC que se asocian con una mayor frecuencia de exacerbaciones y mortalidad. Asimismo, si se encuentran criterios para *screening* del cáncer de pulmón, se debe considerar la realización de una TC de tórax.^{97,98}

Los fumadores con engrosamiento de las paredes bronquiales en la TC eran más propensos a tener mayor compromiso de la función pulmonar. La presencia de enfisema también se asocia con una progresión más rápida de la disminución del VEF₁, mayor mortalidad y aumento de la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón (Figura 20).^{97,98}

La TC tiene el potencial para realizar un diagnóstico más temprano, con mejor pronóstico de la enfermedad y posibilidad de efectuar una intervención terapéutica más individualizada.

FIGURA 20. TIPOS DE ENFISEMA VISIBLES EN LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE TÓRAX EN LOS PACIENTES CON EPOC (IMÁGENES: DR. SANTIAGO ROSSI)



Déficit de alfa-1-antitripsina

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que todos los pacientes con diagnóstico de EPOC se sometan a una prueba de detección de alfa-1-antitripsina. La enfermedad de las vías respiratorias en caso de DAAT puede tomar la forma de asma, bronquitis crónica o bronquiectasias, además de asociarse con enfisema, particularmente en las personas que fuman cigarrillos o están expuestas a otras partículas inhaladas y/o vapores.^{99,100}

La enfermedad hepática clínica ocurre en aproximadamente el 10 % de los pacientes con DAAT. Las pruebas para la cirrosis deben realizarse al menos una vez al año en individuos con la variante alélica Pi*ZZ para reconocer esta complicación.^{99,100}

Un diagnóstico de EPOC asociada a DAAT establece una familia en riesgo. La prueba familiar para la detección de DAAT es la estrategia más rentable y exitosa para encontrar individuos que puedan beneficiarse de intervenciones o terapias de estilo de vida.^{99,100} La terapia de aumento con un inhibidor de la proteasa alfa-1 derivado del plasma retarda la progresión del enfisema en ensayos aleatorizados y se asocia con fuertes señales de mejoría de la mortalidad en cohortes de observación.¹⁰⁰

CAPÍTULO 4

Tratamiento de la EPOC

Dra. Ana López, Dr. Martín Sívori

Objetivos

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son:¹⁷

- reducir los síntomas (disnea, mejoría de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida);
- reducir los riesgos (prevenir la progresión de la EPOC; prevenir y tratar las exacerbaciones; reducir la mortalidad).

Rasgos tratables

La identificación de los rasgos tratables se propuso en 2016 y están incluidos en las Guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) desde 2021. Se refieren a una característica (clínica, fisiológica o biológica), identificable por pruebas diagnósticas o biomarcadores, que tiene un tratamiento específico.^{101,102}

TABLA 8. RASGOS TRATABLES: ELEMENTOS CLAVE Y DOMINIOS^{20,101,102}

ELEMENTOS CLAVE	DOMINIOS
1. Clínicamente relevantes	1. Pulmonar: Contracción del músculo liso Inflamación eosinofílica y neutrofílica Colonización Bronquiectasias y broncorrea crónica
2. Identificables y medibles	2. Extrapulmonar: Desacondicionamiento Depresión Ansiedad Obesidad Enfermedad cardiovascular
3. Tratables	3. Conductual y/o estilo de vida: Tabaquismo activo Falta de adherencia Mala técnica inhalatoria Polifarmacia Inadecuado soporte familiar

Esta nueva estrategia terapéutica permite abordar la heterogeneidad de las enfermedades obstructivas crónicas de la vía aérea, deconstruyéndolas e identificando “rasgos” que incluyen los síntomas, la función pulmonar, los mecanismos inflamatorios y las imágenes en asma y EPOC. Su identificación es prioritaria y debe ser abordada en cuidados primarios, especializados y en las exacerbaciones, lo que permite optimizar los resultados con un tratamiento personalizado dirigido a las necesidades de cada paciente.¹⁰² Por lo tanto, podrían existir varios rasgos tratables en un mismo individuo.

Tratamiento no farmacológico

Cesación tabáquica

Es la intervención más costoefectiva en medicina. Se recomienda interrogar a todo paciente con EPOC sobre su condición de fumador y motivarlo en cada visita médica para dejar de fumar (evidencia nivel 1A).¹⁰³⁻¹⁰⁵

Dedicarle tan solo 3 minutos y medio a la indicación de cesación tabáquica en cualquier consulta médica significa una tasa de abandono de 2,5 % al año. Se reconocen varias etapas para la indicación de cesación tabáquica:

- precontemplativa,
- contemplativa,
- preparación,
- acción.

El cuestionario de Fagerström (6 preguntas con un puntaje total de hasta 10) permite estimar el nivel de dependencia (4 a 6 puntos: dependencia media; puntaje >7 mayor dependencia). En los individuos con mayor dependencia, las terapias farmacológicas (sustitución de nicotina, bupropión) colaboran en mayor medida en la cesación tabáquica en comparación con otras estrategias de cambio de conducta y estilo de vida.

Se recomienda implementar la estrategia de las “5A” para la cesación tabáquica (evidencia 1A) y las intervenciones de tipo cognitivo conductual a cargo de profesionales entrenados.^{104,106}

TABLA 9. ESTRATEGIA DE LAS “5A” PARA DEJAR DE FUMAR^{104,106}

Averiguar	Identificar el consumo de tabaco en cada consulta
Aconsejar	Recomendar con firmeza la cesación en cada fumador
Apreciar	Evaluar la etapa del fumador y la posibilidad de cesar
Ayudar	Brindar ayuda concreta para dejar de fumar
Acordar	Pautar un plan de seguimiento

Se dispone de tratamientos farmacológicos que aumentan considerablemente las tasas de éxito (evidencia 1A)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ (Tabla 10). Los medicamentos de primera línea están indicados en aquellos pacientes con marcada adicción a la nicotina, como la terapia de reemplazo nicotínico y el antidepresivo bupropión, que han mostrado un aumento en la tasa de éxito al reducir el síndrome de abstinencia.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Deben indicarse en todos los pacientes motivados, salvo aquellos con contraindicaciones previas, fumadores de poca intensidad (menos de 10 cigarrillos/día), embarazadas y personas con bajo nivel de adicción.¹⁰³ Los ansiolíticos y la actividad física pueden ser de utilidad para tratar el síndrome de abstinencia.¹⁰³ Muchos casos de depresión están encubiertos con la adicción y merecen un tratamiento farmacológico y/o psicológico complementario.

TABLA 10. TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTITABÁQUICA DISPONIBLE EN ARGENTINA

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS Y FORMA DE UTILIZACIÓN	DURACIÓN
Terapia de reemplazo nicotínico	Parches de nicotina (7, 14 y 21 mg)	Zonas secas y sin vello del tronco o miembros superiores: · 21 mg/24 h (parche de 30 cm ²) de 4 semanas · 14 mg/24 h (parche de 20 cm ²) de 2 semanas · 7 mg/24 h (parche de 10 cm ²) de 2 semanas	8 semanas
	Chicles de 2 y 4 mg	4 mg c/2 h (fumadores >20 cigarrillos/día) 2 mg c/2 h (fumadores <20 cigarrillos/día) Técnica: masticar y guardar	8 semanas
	Spray nasal 1 mg/dosis (2 puffs)	1 mg/dosis (2 puffs) 1-2 veces/h Máximo: 40 dosis/día Puede provocar irritación local	8 a 12 semanas
	Comprimidos 2 y 4 mg	Primeras 6 semanas: 1 comprimido por hora o 2 c/2 h Semanas 7 a 9: 1 comprimido c/2 a 4 h Semanas 10 a 12: 1 comprimido c/4 a 6 h Disolver en la boca. Utilizar 2 o 4 mg según el grado de adicción	12 semanas
Bupropión	Comprimidos 150 mg	1 comprimido/día los primeros 4 a 5 días Puede aumentarse a 2 por día con un intervalo no menor a 8 h Evitar toma nocturna por insomnio Comenzar 1 semana antes de cesar de fumar Contraindicado en disritmias cerebrales	8 a 12 semanas

Con respecto a los dispositivos electrónicos de liberación (vapeo), la evidencia científica a la fecha indica que no han demostrado efectividad para dejar de fumar ni seguridad probada. Por lo expuesto, las sociedades científicas internacionales y nacionales no recomiendan la utilización de este tipo de dispositivos en ningún caso.

Vacunas

Se recomienda la vacunación anual antiinfluenza con virus inactivados, dado que reduce el riesgo de morbilidad en situación de epidemia en los pacientes con EPOC (evidencia 1A).¹⁰⁹⁻¹¹¹ Cada año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere la fórmula para el hemisferio sur para ser administrada en el otoño.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Por otra parte, se dispone de dos vacunas antineumocócicas: una contra 23 serotipos (polisacáridos [VPN23]) y otra de 13 serotipos (conjugada [VCN13]). Se recomienda según la edad:

- pacientes con EPOC mayores de 65 años: esquema secuencial con VCN13 y VPN23 (12 meses después de la VCN13);
- pacientes con EPOC menores de 65 años: esquema secuencial de VCN13 y VPN23 (12 meses después de VCN13) + refuerzo a los 65 años con VPN23 (respetando una ventana de 5 años de la dosis anterior).

En el caso de aplicarse la VCN13 luego de la VPN23, debe transcurrir por lo menos un año. Con estos esquemas se determinó una reducción de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva.¹¹²⁻¹¹⁵

Las otras vacunas indicadas son la doble de adultos cada 10 años. Se recomienda que una de estas dosis sea realizada con la vacuna acelular si el paciente nunca se vacunó contra *Bordetella pertussis*. El esquema de vacunas contra el coronavirus SARS-CoV2 debe estar completo.^{116,117}

Próximamente estarán disponibles la vacuna contra el virus del dengue, el virus sincicial respiratorio, la vacuna antineumocócica contra 20 serotipos y las plataformas combinadas en base a ácidos nucleicos de antigripal, SARS-CoV2 y sincicial respiratorio.

Rehabilitación respiratoria y actividad física

La rehabilitación respiratoria es un tratamiento dirigido a las personas con EPOC con síntomas persistentes y a sus familiares, realizado por un equipo multidisciplinario de especialistas, con el objetivo de mejorar y mantener el máximo grado de independencia y funcionamiento en su comunidad.¹¹⁸⁻¹²¹

La rehabilitación respiratoria mejora la calidad de vida, alivia la disnea, mejora la tolerancia al ejercicio (evidencia 1A) y, probablemente, reduce las hospitalizaciones por exacerbaciones y la mortalidad (evidencia B).¹¹⁸⁻¹²¹

Además del ejercicio supervisado (ambulatorio en un centro de salud o en circuitos urbanos), se requieren intervenciones nutricionales y psicológicas, por lo que otras especialidades deben participar en el programa (kinesiólogos, nutricionistas, cardiólogos, psicólogos y profesores de educación física).¹¹⁸⁻¹²¹

Los ejercicios comprenden entrenamiento aeróbico individualizado de los miembros inferiores (métodos continuos o fraccionados), de fuerza de miembros superiores e inferiores y de flexibilidad. Es ideal realizar estos ejercicios 3 veces por semana, supervisados con una fase de adquisición entre 2 a 6 meses, y luego continuar una fase de mantenimiento de por vida.¹¹⁸⁻¹²¹

La actividad física debe ser indicada a todos los pacientes en forma de caminata, 3 a 5 veces por semana, 30 a 40 minutos, para totalizar más de 10.000 pasos diarios.¹²²

Cirugía del enfisema

Aquellos pacientes que continúan sintomáticos por disnea y limitación al ejercicio luego de un máximo y óptimo tratamiento médico son candidatos a ser evaluados para alguna de las opciones quirúrgicas.¹²³ La decisión de someter a un paciente a estas indicaciones debe ser formulada por equipos con experiencia en centros quirúrgicos capacitados.

Se dispone de tres estrategias:

- Bullectomía: se realiza en pacientes seleccionados para liberar el parénquima desplazado por una bulla hiperinsuflada. Las bullas de más de 1/3 de hemitórax con evidencia de compresión parenquimatosa y función pulmonar conservada se benefician con el tratamiento quirúrgico (evidencia 1A).¹²⁴
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar (LVRS): se realiza en pacientes seleccionados con enfisema heterogéneo a predominio de lóbulos superiores, con baja capacidad de ejercicio y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), así como una prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) >20 %.¹²⁵
- Trasplante pulmonar: debe ser considerado en pacientes menores de 65 años, con clase funcional III-IV y esperanza de vida menor a 2 años a pesar de tratamiento máximo y óptimo. Se aconseja trasplantar a aquellos con un índice de BODE ≥ 7 puntos con alguna de las siguientes características:^{126,127}
 - hospitalización por exacerbación con hipercapnia (presión arterial de dióxido de carbono [PaCO₂] >50 mm Hg);
 - hipertensión pulmonar o *cor pulmonale* a pesar del tratamiento con oxígeno;
 - VEF₁ <20 % con DLCO <20 % o enfisema homogéneo.

Ventilación domiciliaria

El uso de ventilación no invasiva a doble nivel de presión positiva está indicado en los pacientes hipoxémicos e hipercápnicos que no mejoran a pesar de la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD). Se ha demostrado recientemente una reducción de la mortalidad y el reingreso hospitalario, así como beneficios en la calidad de vida.^{128,129}

La otra indicación de ventilación domiciliaria (por vía invasiva o no invasiva) es en aquellos pacientes que, superado un episodio agudo de exacerbación de EPOC que requirió asistencia ventilatoria, nunca pudieron ser “destetados” del soporte ventilatorio para lograr el mejor intercambio gaseoso posible y han debido ser transferidos a domicilio para continuarla en un programa de cuidados domiciliarios. El síndrome de superposición (*overlap*) y el síndrome de hipoventilación-obesidad se deben diferenciar de la insuficiencia respiratoria crónica atribuible únicamente a la EPOC avanzada.

Tratamiento farmacológico

Grupos farmacológicos

Los principales grupos farmacológicos que se usan hoy en la EPOC son:¹³⁰

- el oxígeno,
- los broncodilatadores (BD),
- los corticoides inhalados (CI),
- los inhibidores de fosfodiesterasa-4,
- los mucolíticos,
- la terapia supletoria de nicotina y alfa-1-antitripsina.

Inhaloterapia

En las últimas décadas ha habido un importante desarrollo de dispositivos inhalados (DI) que permiten aumentar la eficacia de las terapias y disminuir los eventos adversos.

El uso correcto de los DI es de fundamental importancia para el control de las enfermedades respiratorias obstructivas.^{17,131,132}

Es frecuente el mal uso de los DI por los pacientes.¹³³ El uso de nebulizaciones ha quedado restringido a la administración de drogas que no están disponibles en otros DI (p. ej., el tratamiento de fibrosis quística) o ante la falla de los otros DI. No fueron utilizados durante la pandemia de SARS-CoV.^{17,131}

Los inhaladores de dosis medida (aerosol) deben ser indicados siempre con aerocámaras, que reducen la incidencia de eventos adversos y aumentan el depósito del fármaco en el pulmón. Estos son los dispositivos de elección junto a los inhaladores de polvo seco.^{17,131,132}

Los aerosoles se deben usar en los pacientes que no generan flujos inspiratorios altos.^{17,131,132} Los inhaladores de polvo seco deben recomendarse en aquellos que pueden realizar flujos inspiratorios enérgicos.^{17,131,132}

La elección del DI dependerá de varios factores: situación clínica, edad, experiencia previa, preferencia del paciente, disponibilidad de la droga y entrenamiento alcanzado con el uso correcto.^{17,131-133} En cada consulta se debe evaluar la correcta maniobra de inhalación del DI prescrito.^{17,131,132}

Broncodilatadores disponibles

Según su mecanismo de acción, los BD pueden ser agonistas del receptor β_2 adrenérgico o antagonistas anticolinérgicos antimuscarínicos.¹³⁰ A su vez, se los puede clasificar según su duración de acción (corta o larga). En nuestro país, el bromuro de ipratropio es el anticolinérgico de acción corta (SAMA), mientras que el salbutamol es un agonista β_2 de acción corta (SABA). Los SABA tienen un rápido comienzo de acción y, añadidos a la terapia de base, son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, en cualquier nivel de gravedad de la enfermedad y para las exacerbaciones, ya que asociados potencian su acción broncodilatadora.

Cuando el paciente tiene síntomas permanentes o sufre alguna limitación en sus actividades diarias por su problema respiratorio requerirá un tratamiento de base regular con BD de acción prolongada, ya sea β_2 adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos antimuscarínicos (LAMA). Los LABA disponibles tienen una duración de acción de 12 horas (salmeterol, formoterol) o de 24 horas (indacaterol, olodaterol y vilanterol).¹³⁰ Por otra parte, los LAMA incluyen agentes con una duración de acción de 12 horas (glicopirronio) o 24 horas (tiotropio y umeclidinio).¹³⁰

En general, los BD son bien tolerados. Si bien presentan escasos eventos adversos, deben tenerse en cuenta.¹³⁰

- SABA y LABA: temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia;
- SAMA y LAMA: sequedad de boca, retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea.

Corticoides inhalados disponibles

En nuestro país se dispone de budesonide, mometasona y propionato de fluticasona. Los CI varían en su afinidad por el receptor y la biodisponibilidad sistémica.¹³⁰ No se usan como monoterapia en la EPOC, sino que se asocian con LABA (tratamiento combinado) y con LABA+LAMA (triple terapia).

Pueden provocar eventos adversos locales (candidiasis orofaríngea, disfonía, disglusia) y, por absorción sistémica en su uso crónico y dependiente de la dosis diaria, inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, cataratas, equimosis y osteopenia.¹³⁰

TABLA 11. TERAPIAS DISPONIBLES EN ARGENTINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN**	DOSIS RECOMENDADA
β-2 adrenérgicos Acción corta SABA	Salbutamol	100 µg/inh (A)	200 µg/4-6 h
	Fenoterol	100 µg/inh (A)	200 µg/4-6 h
Acción larga LAMA (24 h)	Indacaterol	Breezhaler® (P): 150 y 300 µg/inh	1 caps/24 h
Anticolinérgicos Acción corta (SAMA)	Ipratropio	20 µg/inh (A)	2 inh/6-8 h
SABA/SAMA	Salbutamol/Ipratropio	100/20 µg/inh (A)	2 inh./6 h
Acción larga (LAMA)	Tiotropio	Handihaler® (P): 18 µg/inh Respimat® (R): 2,5 µg/inh	1 caps/24 h 2 inh/24 h
	Glicopirronio	Breezhaler® (P): 50 µg/inh	1 caps/24h
	Umeclidinio	Ellipta® (P): 62,5 µg/inh	1 inh/24 h
LABA/LAMA	Indacaterol/glicopirronio	Breezhaler® (P): 110/50 µg/inh	1 caps/24 h
	Umeclidinio/vilanterol	Ellipta®: 62,5/25 mg/inh	62,5/25 mg/24 h
	Tiotropio/olodaterol	Respimat®: 2,5/2,5 µg/inh	5/5 µg/24 h
LABA/CI	Salmeterol/Propionato fluticasona	Diskus® (P): 25/250 µg/inh 25/250 µg/inh	2 inh/12 h 2 inh/12 h
	Formoterol/Budesonide	Turbuhaler® (P): 160/4,5 µg/inh (A) 160/4,5 µg/inh (P) 200/6 µg/inh	2 inh/12h 2 caps/12 h
	Formoterol/Mometasona	(P) 10/200 a 400 µg/inh	1 caps/12h
	Vilanterol/Furoato de fluticasona	Ellipta® (P): 25/100 µg/inh	1 inh/24 h
LABA/LAMA/CI	Formoterol/Glicopirronio/ Budesonide	Aerosphere® (A): 4/12,5/100 µg/inh	2 inh/12 h
	Vilanterol/Umeclidinio/ Furoato de fluticasona	Ellipta® (P): 25/62, 5/100 µg/inh	1 inh/24 h

	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN**	DOSIS RECOMENDADA
Inhibidor de la fosfodiesterasa-5	Roflumilast	500 mg (O)	1 comprimido cada 24 h
Inhibidor de la fosfodiesterasa-4	Roflumilast	500 mg por vía oral	1 comprimido cada 24 h

*Presentación: Aerosol (A); Polvo seco (P); RespiMAT[®](R); oral (O)

*Nota: Se expresan las dosis de las drogas liberadas del inhalador.

Nota: LABA: Beta-2 adrenérgico de larga duración;LAMA:antimuscarínico de larga duración; CI: corticosteroide inhalado; inh: inhalación; caps: cápsula.

Concepto de grupos de riesgo y fenotipos

Estratificación del riesgo

Es de gran importancia evaluar el nivel de riesgo, interpretado como la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad. La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) propone una clasificación en dos niveles de riesgo: bajo y alto (Tabla 12).²⁰

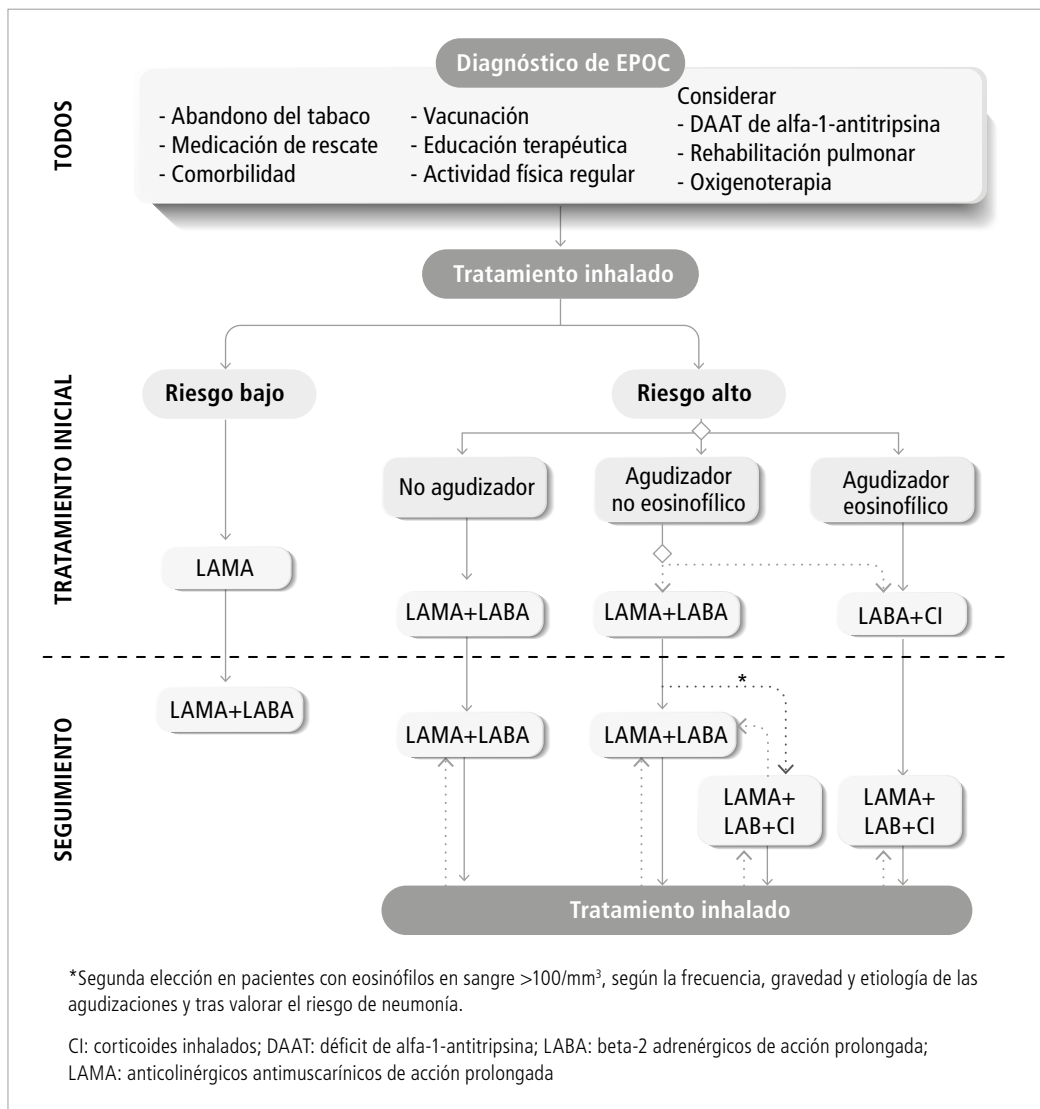
TABLA 12. ADAPTACIÓN DE LOS CUIDADOS A LOS NIVELES DE RIESGO^{17,20}

	INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS	ESPECIFICACIONES TERAPÉUTICAS
Bajo riesgo	Cesación tabáquica	Consejos, tratamiento específico
	Educación terapéutica	Programa educativo: autocuidados, adherencia, técnica inhalatoria
	Actividad física	Ejercicios regulares
	Vacunación	Antiinfluenza, antineumocócica, COVID-19, triple adultos (<i>pertussis</i> acelular)
Alto riesgo: se suma a lo anterior	Tratamiento farmacológico	Guiado por fenotipo, identificar rasgos tratables
	Tratamiento no farmacológico	Rehabilitación respiratoria Valorar: OCD, ventilación no invasiva, LVRS en caso de enfisema severo, trasplante pulmonar

LVRS: cirugía de reducción de volumen pulmonar; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Los factores considerados incluyen el grado de obstrucción medido por el VEF₁ % post-BD, el nivel de disnea medido por la escala modificada de disnea (mMRC) y la historia de agudizaciones durante el año previo. Estos componentes han demostrado un poder predictivo sobre la mortalidad.¹³⁴ La inclusión del VEF₁ se suma significativamente a la clasificación de riesgo, adecuándose a la realidad asistencial para la selección del tratamiento farmacológico. A mayor nivel de riesgo, mayor necesidad de intervenciones terapéuticas (Tabla 12, Figura 21).

FIGURA 21. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON EPOC ESTABLE SEGÚN EL NIVEL DE RIESGO Y LOS FENOTIPOS (ADAPTADO Y MODIFICADO DE GESEPOC, 2017)



Conceptos de fenotipos

Un fenotipo clínico es un simple atributo (o una combinación de ellos) que describe diferencias entre individuos con EPOC, puesto que están relacionados a resultados clínicos significativos.¹³⁵

- **Fenotipo no agudizador:**

- Presenta como máximo una agudización el año previo sin requerir atención hospitalaria.
- El tratamiento inicial en un paciente con EPOC de alto riesgo no agudizador es la doble broncodilatación (LAMA/LABA). Esta recomendación se basa en la demostración de una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia.²⁰

- **Fenotipo agudizador eosinofílico:**

- Son pacientes con EPOC que presentan en el año previo ≥ 2 agudizaciones ambulatorias, o ≥ 1 agudización grave, que requirieron atención hospitalaria, con >300 eosinófilos/ mm^3 en fase estable. Dado que la concentración de eosinófilos en sangre es variable, es preferible tener múltiples determinaciones en el mismo período en que se evalúa la frecuencia de las agudizaciones para tomar una decisión terapéutica más fiable.¹³⁶
- La mayor respuesta clínica a los CI justifica su uso asociado a un LABA como primera opción para reducir el riesgo de agudizaciones.¹³⁷ El siguiente escalón terapéutico en estos pacientes es la triple terapia CI/LABA/LAMA (Figura 21).
- Se ha demostrado recientemente que la triple terapia fija tiene mayor eficacia en la mejoría de la función pulmonar, síntomas respiratorios y una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/CI.

- Fenotipo agudizador no eosinofílico:

- Cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta simultáneamente <300 eosinófilos/ mm^3 en sangre periférica.
- En estos pacientes, la eficacia de los CI es menor, pero podrían recibirlos si la cifra de eosinófilos es >100 células/ mm^3 . Se recomienda el tratamiento con LABA/LAMA como primera elección en la mayoría de estos pacientes (Figura 21).
- Los CI en forma de triple terapia pueden ser de utilidad si presentan cifras de eosinófilos entre 100 y 300 células/ mm^3 , ya que la eficacia de los CI en pacientes con cifras de eosinófilos <100 células/ mm^3 es muy limitada y se desaconseja su uso para evitar efectos adversos.¹³⁸ Cuando el inicio de tratamiento fue con LABA/CI, la escalada será a triple terapia.

TABLA 13. RESUMEN DE RECOMENDACIONES PARA EL USO DE BD EN PACIENTES CON EPOC ESTABLE^{17,20,102}

Los BD inhalados son para el manejo de los síntomas y pueden prevenirlos o reducirlos si se los utiliza regularmente.	Evidencia A
El tratamiento regular o a demanda con SABA o SAMA mejora el VEF ₁ y los síntomas.	Evidencia A
Los LAMA tiene mayor efecto en la reducción de las exacerbaciones, comparados con los LABA (evidencia A), y en la reducción de las hospitalizaciones	Evidencia B
Los LABA y los LAMA producen mejoría significativa de la función pulmonar, disnea y el estado de salud, y reducen la frecuencia de las exacerbaciones.	Evidencia A
La terapia dual con LABA/LAMA, comparada con la monoterapia, reduce los síntomas, incrementa el VEF ₁ y disminuye las exacerbaciones.	Evidencia A
La terapia inhalada con un único dispositivo sería más conveniente y efectiva que con múltiples inhaladores.	
En el síndrome de superposición asma/EPOC, la combinación LABA/CI es el tratamiento de primera opción, escalonado a triple terapia si persisten síntomas o exacerbaciones a repetición (GesEPOC).	

CI: corticoide inhalado; GesEPOC: Guía española de EPOC; LABA: beta-2 adrenérgicos de acción prolongada; LAMA; anticolinérgicos antimuscarínicos de acción prolongada; SABA; agonistas beta-2 de acción corta; SAMA: antagonista muscarínico de acción corta; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Escalamiento a triple terapia

La terapia triple es superior a la terapia combinada con LABA/CI y a la doble broncodilatación con LABA/LAMA en la prevención de las exacerbaciones y puede mejorar la supervivencia. El perfil adecuado del paciente para escalar a terapia triple desde la monoterapia o la terapia dual incluye:^{17,20,102}

- **Paciente eosinofílico agudizador:** los CI son más efectivos para reducir el riesgo de exacerbaciones, especialmente si la eosinofilia es >300 células/ μ l y el paciente tiene ≥ 2 exacerbaciones moderadas o >1 hospitalización en el año previo.
- **Pacientes con eosinofilia entre 100 y 300 células/ μ l** que continúan con exacerbaciones a pesar de la terapia dual/monoterapia.
- **Pacientes con EPOC moderada a grave/muy grave** que persisten con exacerbaciones frecuentes o control inadecuado de los síntomas que reciben terapia dual con BD o combinada con LABA/CI.

- **Pacientes con coexistencia de un diagnóstico de asma** sin control con LABA/CI.

En cambio, NO se consideran candidatos a la triple terapia a:

- individuos asintomáticos;
- fumadores sintomáticos con función pulmonar normal;
- pacientes sin antecedentes de exacerbaciones en el año anterior; no se recomienda como tratamiento regular en estos pacientes;
- pacientes con EPOC con eosinopenia (50-100 células/ μ l);
- pacientes con EPOC con riesgo de complicaciones ligadas a CI, con neumonías recurrentes, bronquiectasias e infección respiratoria recurrente y tuberculosis activa;
- pacientes con EPOC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo tratados con antirretrovirales.

TABLA 14. CONSIDERACIONES AL AGREGAR CI A LOS BD DE LARGA ACCIÓN

Recomendación fuerte	<ul style="list-style-type: none"> · Historia de hospitalización por EPOC a pesar de uso adecuado de BD doble · ≥ 2 exacerbaciones moderadas de EPOC al año · Eosinófilos séricos >300 células/μl · Historia y/o asma concomitante
Considerar el uso de CI	<ul style="list-style-type: none"> · 1 exacerbación de EPOC moderada/año (a pesar de uso adecuado de BD doble) · Eosinófilos séricos 100-300 células/μl
En contra del uso de CI	<ul style="list-style-type: none"> · Neumonías repetidas · Eosinófilos séricos <100 células/μl · Historia de infección por micobacterias

BD: broncodilatadores; CI: corticoides inhalados

En resumen, los eosinófilos séricos tienen una variabilidad significativa en la EPOC estable y exacerbada y se consideran un rasgo tratable que permite identificar a pacientes que se benefician con el uso de CI en la reducción de las exacerbaciones.^{136,139,140}

Los eosinófilos predicen un incremento del riesgo de exacerbaciones. Una mayor eosinofilia sérica se asocia a mayor frecuencia y severidad de las exacerbaciones bacterianas, resaltando la importancia de prevenirlas.

Otros tratamientos farmacológicos

Oxigenoterapia crónica domiciliaria

La OCD aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria (evidencia 1A).^{141,142} Su objetivo es mantener una saturación arterial de oxígeno >90 % (presión arterial de oxígeno [PaO₂] >60 mm Hg) en reposo, con el ejercicio y durante el sueño, lo cual preserva la función de los órganos vitales.¹²⁸ Las indicaciones de la OCD están detalladas en la Tabla 15.

TABLA 15. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN DE LA OCD¹²⁸

Enfermedades

EPOC

Enfermedades restrictivas (enfermedades intersticiales, secuelas de tuberculosis, o neuromusculares asociadas a ventilación asistida)

Otras enfermedades obstructivas (bronquiectasias)

Hipertensión pulmonar primaria o secundaria

Criterios gasométricos

PaO₂ ≤55 mm Hg en reposo, respirando aire y a nivel del mar

En pacientes que vivan sobre el nivel del mar, se deberá ajustar la PaO₂ según nomograma.

El registro de una saturación arterial de oxígeno ≤90 % es orientador, pero no válido para la prescripción.

PaO₂ >55 mm Hg, pero ≤60 mm Hg con una o más de las siguientes manifestaciones:

- Poliglobulia relacionada con enfermedad pulmonar crónica (hematocrito ≥55 %)
- *Cor pulmonale*
- Hipertensión pulmonar

Estabilidad clínica

Deben tener estabilidad clínica y tratamiento médico óptimo y máximo.

Se requieren dos muestras de gases en sangre arterial, obtenidas con un intervalo no menor de dos semanas, en período de estabilidad.

Si se inicia luego de una exacerbación, reevaluar en 1 a 3 meses.

El efecto de la administración depende de la duración: se debe usar más de 18 horas diarias y, en lo posible, las 24 horas (evidencia 1A).¹²⁸ Se sugiere el uso de una “bigotera siliconada” como sistema de administración.¹²⁸

Oxigenoterapia durante el ejercicio:

- Los pacientes que cumplen los criterios de OCD y tienen limitación al esfuerzo por disnea deben utilizar equipos portátiles que faciliten la deambulaci3n, puesto que reducen el sntoma y disminuyen la hiperinsuflaci3n dinmica, aumentando la tolerancia al ejercicio y su autonomia (evidencia 2B).¹²⁸

TABLA 16. CRITERIOS DE ELECCIÓN DE LA FUENTE DE OCD
(ADAPTADO DE RHODIUS *ET AL.*)¹²⁸

Concentrador (+ tubo de oxígeno gaseoso 6 m³)	Paciente no ambulatorio con movilidad <15 m alrededor de la fuente
Oxígeno líquido (reservorio madre + mochila)*	Paciente con movilidad conservada y vida social activa
Concentrador + mochila de oxígeno líquido (+ tubo de oxígeno gaseoso 6 m³)	Paciente no ambulatorio con movilidad escasa y limitadas salidas del domicilio

*La provisión adicional de válvulas ahorradoras inspiratorias aumenta la vida útil de la mochila.

- En quienes no presentan criterios de OCD puede considerarse la oxigenoterapia durante el ejercicio solo si se comprueba de manera objetiva la mejoría de síntomas y la tolerancia al esfuerzo (evidencia 2C).¹²⁸
- La titulación del flujo de O₂ requerido durante el ejercicio debe llevarse a cabo mientras el paciente realiza un nivel de esfuerzo habitual a fin de mantener una saturación de O₂ >90 %.¹²⁸
- Existen fuentes de administración portátiles (concentrador, oxígeno líquido y gaseoso con válvulas ahorradoras) que permiten administrar el oxígeno durante las actividades diarias fuera del hogar e incluso durante vuelos transcontinentales.^{20,143}

Oxigenoterapia durante el sueño:

- Cuando el paciente cumple criterios de OCD, el aumento nocturno del flujo de oxígeno evita desaturaciones frecuentes y prolongadas (evidencia 1B).
- Si no se cumplen criterios de OCD, puede considerarse la oxigenoterapia solamente durante el sueño cuando el paciente presenta más del 30 % del tiempo de sueño con una saturación de O₂ <90 % o hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha o poliglobulia (evidencia 2C), habiendo descartado antes síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS).¹²⁸

Asimismo, se describen diferentes indicaciones de oxigenoterapia en situaciones clínicas especiales.¹⁴⁴

Mucolíticos

Se sugiere agregar un mucolítico en altas dosis como preventivo de las exacerbaciones en los pacientes con EPOC con fenotipo agudizador y bronquitis crónica que continúan con exacerbaciones a pesar de un tratamiento inhalado óptimo.¹⁴⁵ La carbocisteína y la N-acetilcisteína en dosis altas, consideradas antioxidantes (600 mg cada 12 h), han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones, especialmente en los pacientes de alto riesgo (aquellos con VEF₁ <50 % o con ≥2 agudizaciones en el año previo, o ambos).^{146,147}

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4

Reducen la inflamación al inhibir la ruptura del AMP cíclico intracelular. Es una medicación por vía oral de uso una vez diaria, sin efecto broncodilatador. Se sugiere el uso de roflumilast como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones moderadas y severas tratadas con corticoides sistémicos en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica y EPOC severo o muy severo. El mayor beneficio se observa en los pacientes con exacerbaciones hospitalizadas.^{148,149}

Los eventos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y cefalea. Se producen al inicio del tratamiento, son reversibles y se reducen a medida que continua la terapia.¹⁵⁰

Antibióticos

El tratamiento a largo plazo con macrólidos está indicado en pacientes con EPOC moderada a muy grave si presentan ≥ 3 agudizaciones en el año previo a pesar de un tratamiento inhalado adecuado.¹⁴⁷ Los macrólidos administrados de forma prolongada han demostrado reducir de forma significativa el número de agudizaciones^{151,152} y son eficaces en pacientes con y sin bronquiectasias asociadas.¹⁵³ Se recomienda azitromicina 500 mg/día, tres días por semana, pero este tratamiento debe reservarse a centros de referencia para realizar un control estricto ante los posibles efectos adversos, como prolongación del intervalo QT, pérdida de la capacidad auditiva, generación de resistencia microbiana, y estudios microbiológicos para descartar infección por micobacterias. Existe muy escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con antibióticos inhalados en EPOC.

Terapia sustitutiva con alfa 1-antitripsina

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) grave es una causa congénita de enfisema en la edad adulta. Las formas graves de DAAT están asociadas a las variantes ZZ, SZ o *null* por genotipificación. En la población total del estudio DAAT.AR, la prevalencia de DAAT grave fue de 1,29 % (0,92 % para Pi*ZZ y 0,37 % para Pi*SZ).²³ Se estima que la prevalencia de DAAT en la población adulta con EPOC en Argentina es del 0,83 %, lo cual podría representar 17.000 casos.²³

El DAAT se diagnostica por cuantificación de alfa-1-antitripsina por toma de sangre capilar en gota seca y la posterior genotipificación en aquellos sujetos con concentraciones $< 1,5$ mg/dl (< 80 mg/dl en suero). Para su correcta identificación, todo paciente con EPOC debe tener al menos una medición de sus concentraciones séricas o una determinación de su genotipo mediante técnicas no invasivas (análisis de ADN por raspado de células de la mucosa bucal).^{154,155} Tras la identificación de un paciente con DAAT, se debe realizar un estudio familiar para detectar posibles casos no diagnosticados.^{154,155}

La terapia sustitutiva se debe considerar en pacientes no fumadores o exfumadores con EPOC (VEF_1 entre el 25 % y el 80 % del teórico) debido a enfisema, y con DAAT documentado (concentraciones < 11 μ mol/l o 50 mg/dl: fenotipos SZ, ZZ y *null*) que estén recibiendo tratamiento farmacológico y no farmacológico adecuado.¹⁵⁴

No existe una única pauta de dosificación de la alfa-1-antitripsina. La ficha técnica de los diversos productos disponibles recomienda una dosis de 60 mg/kg/semana por ser la que primero se estudió y la mejor documentada. Las pautas de 50 mg/kg cada 7 días y de 120 mg/kg cada 14 días han demostrado concentraciones plasmáticas protectoras en más del 90 % de los pacientes.¹⁵⁴ Se dispone de alguna evidencia de calidad baja acerca de la reducción de la mortalidad y de información más robusta en relación con el enlentecimiento de la pérdida de la densidad pulmonar. Se debe evitar siempre la exposición al tabaco, gases y partículas de biomasa.

TABLA 17. SÍNTESIS DE LAS INTERVENCIONES QUE REDUCEN LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON EPOC¹⁷

INTERVENCIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA*	IMPACTO EN LA MORTALIDAD (HAZARD RATIO)	POBLACIÓN
Cesación tabáquica	A	Reducción del 15 % ($p = 0,003$)	Todos los pacientes
OCD	A	Estudios NOTT y MRC: reducción del 50 %	PaO ₂ <55 mm Hg, o PaO ₂ <60 mm Hg con daño de órgano blanco**
Ventilación NO Invasiva	A	Reducción del 63 %	Pacientes hipercápnicos a pesar de recibir OCD
LVRs en enfisema	A	Riesgo relativo 0,47 ($p = 0,005$)	Pacientes con enfisema de lóbulos superiores, heterogéneo, con baja capacidad de ejercicio
Rehabilitación respiratoria	B	42 % en hospitalización por EPOC reagudizada 45 % en ambulatorio a largo plazo	Pacientes hospitalizados por reagudización, al alta hospitalaria y crónico
Triple terapia LAMA+LABA+CI	A	Vs. terapia dual broncodilatadora: IMPACT: 28 % ETHOS: 46 %	GOLD E con eosinofilia >300 células/mm ³

* estudios controlados y aleatorizados

**policitemia, hipertensión pulmonar, *cor pulmonale*

BD: broncodilatador; CI: corticoide inhalado; LABA; beta-2 adrenérgicos de acción prolongada; LAMA; anticolinérgicos antimuscarínicos de acción prolongada; LVRs: cirugía de reducción de volumen pulmonar; OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria

EPOC en situaciones especiales

Enfisema y fibrosis pulmonar idiopática

El enfisema se asocia como comorbilidad a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), debido a que comparten al tabaco como factor de riesgo (FR) común.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Dada la combinación de indicadores obstructivos y de restricción funcional, presentan una capacidad vital forzada (CVF) normal o aumentada, pero con reducción de la DLCO.¹⁵⁹

En estudios retrospectivos, se ha observado la atenuación de la declinación característica de la FPI cuando se asocia al enfisema, pero existiría un umbral de enfisema más allá del cual la CVF se reduciría.^{160,161} El nintendanib, como tratamiento de la FPI, conserva su efecto antifibrótico aún en presencia de enfisema, como se reportó en un análisis *post hoc* del estudio INPULSIS.¹⁶²

Cor pulmonale

El desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria y *cor pulmonale* es más frecuente en los pacientes con EPOC con obstrucción del flujo aéreo grave y muy grave e hipoxemia grave. Además de la gasometría arterial, la evaluación incluye ionograma, hemograma, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma Doppler.

La oxigenoterapia continua ha demostrado un beneficio en la supervivencia y la calidad de vida. Está indicada por al menos 15 horas al día (incluyendo las horas de sueño) ante una PaO₂ en reposo ≤55 mm Hg o entre 56-59 mm Hg con evidencia de daño orgánico por hipoxia (incluyendo insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar o policitemia).¹²⁸ Asimismo, estos pacientes deben recibir diuréticos ahorradores de potasio y realizar un balance hídrico neutro.

Hipertensión pulmonar

Se debe pensar en el desarrollo de hipertensión pulmonar cuando el paciente refiere disnea a mínimos esfuerzos o en reposo, desproporcionada a la obstrucción bronquial, así como intolerancia al ejercicio con desaturación durante la prueba de caminata de 6 minutos.¹⁶³ Ante esta sospecha, se solicita gasometría arterial, ecocardiograma Doppler, péptido natriurético, prueba de caminata de 6 minutos y cateterismo cardíaco.

El tratamiento es la OCD junto al resto de la terapia para el estadio correspondiente de la EPOC.¹⁶³ La oxigenoterapia continua (al menos 15 horas al día, incluyendo las horas de sueño) está indicada ante una PaO₂ en reposo ≤55 mm Hg o entre 56-59 mm Hg con evidencia de insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar o policitemia.¹²⁸

Se ha descrito un fenotipo vascular en la EPOC, caracterizado por hipoxemia con normocapnia o hipocapnia, muy baja capacidad de difusión y una disnea a mínimos esfuerzos con un patrón de limitación al ejercicio cardiovascular, en presencia de una limitación al flujo aéreo leve o moderada.¹⁶⁴

Asociación de EPOC con bronquiectasias

En pacientes con EPOC moderada y severa, se ha detectado por tomografía computada (TC) una prevalencia de bronquiectasias de entre 30 % y 50 %, pero de hasta 70 % en aquellos con fenotipo agudizador.¹⁶⁵

La presencia de bronquiectasias en los pacientes con EPOC se asocia a exacerbaciones más frecuentes y severas, amplificando el círculo vicioso de inflamación e infección.¹⁵³ Predominan en los lóbulos inferiores y, en los casos más severos, se describe colonización con bacterias patógenas, como *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, aún en EPOC estable.

Los pacientes con EPOC y bronquiectasias no causadas por fibrosis quística tienen una mayor mortalidad que aquellos sin estas lesiones (55 % vs. 20 %, respectivamente).¹⁶⁶

Superposición asma/EPOC

El asma y la EPOC son enfermedades heterogéneas y algunos pacientes comparten características clínicas de ambas. Se reconoce incertidumbre en los criterios para definir el llamado “fenotipo mixto de superposición EPOC-asma” (ACO); en GesEPOC y la Guía Española del Asma se lo identificaba como un paciente con EPOC y diagnóstico concomitante de asma, o con eosinofilia periférica, o con una prueba broncodilatadora muy positiva.²⁰ Debido a la confirmación del rol predictor de la eosinofilia periférica (>300 células/ μ l) en la respuesta clínica a los CI, para los pacientes con EPOC e historia de exacerbaciones recurrentes se reserva el término de EPOC agudizador eosinofílico, excluyéndoselo actualmente de la definición de ACO.

Por otra parte, se ha comprobado que la prueba broncodilatadora muy positiva raramente se presenta aislada y tiene un escaso valor diagnóstico.²⁰ Por este motivo, GesEPOC propone reservar la denominación de ACO para la coexistencia de un diagnóstico de asma, como comorbilidad, en un paciente con EPOC, lo que implicará que se deban tratar ambas enfermedades.²⁰

En Argentina, del análisis de la base de datos del estudio poblacional EPOC.AR, al considerar como criterios diagnósticos de ACO a los pacientes con EPOC y asma concomitante y/o marcada hiperactividad bronquial, se detectó una prevalencia de ACO del 19,08 % y del 2,6 % del total de la población del estudio.^{15,167} En comparación con los pacientes con EPOC, la población con ACO tenía significativamente menor promedio de edad y de VEF₁ pre-BD, mayor respuesta a los BD y mayor frecuencia de sibilancias.¹⁶⁷

Superposición EPOC/ apnea obstructiva del sueño

Ambas enfermedades son muy prevalentes y pueden coexistir como síndrome de superposición. Sin embargo, los diferentes fenotipos clínicos de la EPOC influyen en la probabilidad de coexistencia de AOS, ya que los pacientes con EPOC y fenotipo de enfisema predominante están protegidos contra la AOS; en cambio, el aumento del índice de masa corporal asociado con el fenotipo de bronquitis crónica predominante promueve la AOS.¹⁶⁸

La mala calidad del sueño es frecuente en pacientes con EPOC y se correlaciona con la severidad de la enfermedad. La coexistencia de ambas patologías impacta más negativamente en el estado de salud y la calidad de vida.¹⁶⁹ Se advierte que los síntomas de AOS suelen ser ignorados con frecuencia.¹⁶⁹

Se destaca además que, en una revisión sistemática, los pacientes con este síndrome de superposición tienen una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular, con un probable mayor riesgo en comparación con los pacientes con cualquiera de las dos afecciones sola. En dicha revisión, se mostró que el síndrome de superposición se asoció con un riesgo significativamente mayor de hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular, en comparación con los pacientes con EPOC sola.¹⁷⁰

El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en el síndrome de superposición EPOC/AOS es eficaz, independientemente de la severidad de la EPOC, aunque el grado de respuesta puede ser menos acentuado que en aquellos con AOS sola.¹⁷¹

El reconocimiento del síndrome tiene una relevancia clínica importante, ya que el tratamiento de los pacientes con AOS es diferente al de aquellos con EPOC sola. La supervivencia de los pacientes con síndrome de superposición sin tratamiento con CPAP es significativamente inferior a la de los aquellos tratados adecuadamente.¹⁶⁸

CAPÍTULO 5

Tratamiento de la etapa aguda de la EPOC

Dr. Sergio Zunino / Dr. Diego Litewka / Dr. Carlos Manuel Ibarrola

Introducción y consideraciones generales

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad de curso crónico y progresivo, en la cual se reconocen episodios que -con cierta frecuencia- alteran su evolución, con un deterioro brusco de los síntomas, acompañado de un incremento de mediadores inflamatorios y caída de la capacidad funcional, definidos como exacerbaciones.

Las exacerbaciones agudas de la EPOC (EAPEOC) son eventos importantes en el manejo de la enfermedad, porque afectan negativamente la calidad de vida, incrementan el riesgo de hospitalización, aumentan la velocidad de progresión del deterioro funcional y se asocian a mayor mortalidad.^{173,174}

Aunque el personal de salud usualmente tiene claro qué es una exacerbación de EPOC, su definición operacional no tiene un consenso unánime en la comunidad científica. La importancia de la correcta caracterización de una exacerbación reside no solo en el impacto a corto o mediano plazo en el pronóstico del paciente, sino también en que, en muchos casos, este evento lleva al primer contacto del paciente no diagnosticado con el sistema de salud. En consecuencia, en años recientes se propusieron distintas definiciones de exacerbación de EPOC.

La iniciativa GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) define a las EAPEOC como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requieren un tratamiento adicional al habitual.¹⁷ Esta definición, basada en los síntomas y cambios en la terapéutica, es extremadamente simple e inespecífica, pero prácticamente no se modificó en los últimos 25 años. Desde ese momento hasta el presente, el conocimiento de la EPOC cambió sustancialmente y, en la actualidad, se entiende a las EAPEOC como un síndrome complejo y heterogéneo, que requiere una aproximación personalizada. Sin embargo, el concepto, el diagnóstico y el manejo de las exacerbaciones han tenido relativamente pocos cambios.

A pesar de su simpleza y facilidad de adopción, la propuesta de definición de GOLD basada en síntomas tiene varias limitaciones:

- Es muy inespecífica y puede confundirse con otras entidades (neumonía, insuficiencia cardíaca, arritmias, tromboembolismo pulmonar) que requieren un manejo específico. El diagnóstico diferencial no es fácil y, a menudo, estas entidades se superponen. Se estima que hasta un 20 % de los pacientes con diagnóstico de EAEPOC tienen biomarcadores de disfunción ventricular o daño miocárdico.^{174,175} El tromboembolismo de pulmón se detectó en el 16 % de las EAEPOC sin causa reconocible¹⁷⁶ y hasta el 27 % de los pacientes que muestran opacidades compatibles con neumonía en la tomografía computada (TC) no son detectados en la radiografía simple de tórax.¹⁷⁷
- En la definición de GOLD no son tomados en cuenta los distintos mecanismos fisiopatológicos implicados según el desencadenante. De ese modo, no se reconoce la complejidad y la heterogeneidad de estos eventos. A pesar de esto, casi todos los ensayos clínicos definen las exacerbaciones y su severidad según el tratamiento requerido.
- En general, el tratamiento de las EAEPOC no ha cambiado durante décadas. Se prescriben broncodilatadores (BD), corticoides sistémicos y antibióticos a casi todos los pacientes, muchas veces sin tener en cuenta las diferencias interindividuales.

A pesar de utilizar las recomendaciones de las guías vigentes, una gran proporción de pacientes tienen exacerbaciones recurrentes.¹⁷⁸ Se observa fallo terapéutico en el 25 % de los pacientes internados por EAEPOC, con tasas de readmisión a los 30 días del 20 % y una mortalidad intrahospitalaria del 5 % y del 11 % a los 3 meses.^{179,180}

Para intentar resolver las limitaciones de esta definición basada en síntomas, un grupo internacional de expertos publicó recientemente una nueva propuesta de consenso, llamada “definición de Roma”.

*De acuerdo a esta iniciativa, una EAEPOC se define como “un evento caracterizado por incremento de la disnea y/o tos y esputo que empeora en un lapso menor a 14 días. Puede acompañarse de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia a una respuesta inflamatoria local y/o sistémica en respuesta a infecciones, contaminación ambiental u otros insultos a las vías aéreas”.*¹⁸¹

Las principales novedades de esta propuesta incluyen:

- una limitación del tiempo de evolución,
- la consideración de los procesos fisiopatológicos subyacentes, destacando a la taquicardia y la taquipnea como marcadores clínicos significativos.

Si bien esta propuesta constituye un paso adelante en la formulación de una definición más precisa, todavía quedan asuntos sin resolver. Por ejemplo, no se trata de una definición operacional, ya que no determina criterios específicos de diagnóstico. Además, no establece límites precisos al concepto

de taquicardia o taquipnea (aunque sí los incorpora al precisar grados de severidad), describe que “a menudo” es una condición acompañada de inflamación local y/o sistémica cuando, en realidad, entre el 14 % y el 40 % de las EAEPOC son paucinflamatorias.^{33,182}

Por otro lado, la Guía Española de EPOC (GesEPOC) introduce cambios conceptuales en la definición de EAEPOC al utilizar el término de “síndrome de exacerbación de EPOC”,²⁰ definido como “un episodio de inestabilidad clínica que ocurre en un paciente con EPOC como consecuencia de un empeoramiento de la limitación al flujo aéreo espiratorio o a un proceso inflamatorio subyacente y caracterizado por un deterioro agudo de los síntomas respiratorios con respecto a la situación basal del paciente”. De este modo, se reconoce a la EAEPOC como un evento complejo y heterogéneo que incluye distintas alteraciones, aisladas o combinadas, que se expresan de un modo similar en pacientes con EPOC. Aunque la inflamación y la limitación al flujo aéreo son las claves, esta definición no excluye otros mecanismos patogénicos bajo el concepto de síndrome (como la afectación nutricional, muscular y cardiovascular),¹⁸³ lo que permite incluir otras entidades concomitantes (neumonía, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo de pulmón) -que GOLD y la definición de Roma consideran como diagnósticos alternativos- bajo el paraguas del síndrome de exacerbación de EPOC.

El reconocimiento de esta heterogeneidad permitiría enfocar el manejo de las EAEPOC bajo el concepto de rasgos tratables.¹⁸⁴

TABLA 18. RASGOS TRATABLES A CONSIDERAR EN LAS EAEPOC¹⁸⁴

RASGOS TRATABLES	BIOMARCADORES	TRATAMIENTO
<i>Endotipos</i>		
Infección bacteriana	Esputo oscuro Proteína C reactiva >20 g/dl Incremento de la relación neutrófilos/linfocitos	Antibióticos
Inflamación T2	Eosinófilos en sangre	Corticoides sistémicos
Disfunción ventricular	NT-proBNP	Diuréticos, beta bloqueantes, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Enfermedad cardíaca isquémica	Troponina	Aspirina, beta bloqueantes
<i>Función pulmonar</i>		
Obstrucción	VEF ₁ , pico espiratorio forzado	BD
Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica	PaO ₂ <60 mm Hg	O ₂
Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica	PaCO ₂ >45 mm Hg	Soporte ventilatorio
Acidosis respiratoria	pH <7,35	Soporte ventilatorio

RASGOS TRATABLES	BIOMARCADORES	TRATAMIENTO
<i>Imágenes por radiología o TC de tórax</i>		
Neumonía	Recuento de glóbulos blancos	Antibióticos
Tromboembolismo de pulmón	Dímero D	Anticoagulantes
Hipertensión pulmonar	Relación arteria pulmonar/aorta	O ₂ , treprostínil inhalado
<i>Rasgos conductuales, educativos y sociales</i>		
Tabaquismo	CO-oximetría Cuestionarios	Cese tabáquico
Ansiedad y depresión	Cuestionarios	Ansiolíticos, antidepresivos
Baja adherencia al tratamiento	Cuestionarios	Educación
Mala técnica de los DI	Chequeo de la técnica	Educación, entrenamiento
Soporte social y familiar	Cuestionarios	Programa de soporte social

BD: broncodilatador; DI: dispositivos inhalados; NT-proBNP: péptido natriurético tipo B; TC: tomografía computada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Clasificación de la severidad de las exacerbaciones agudas de EPOC

Una vez establecido el diagnóstico de EAPEOC, el paso siguiente es determinar su severidad. Clásicamente, esto se definió por la intensidad del tratamiento requerido por el paciente:¹⁷

- leve: si solo requiere BD;
- moderada: si requiere antibióticos y/o corticoides sistémicos;
- grave: si requiere consulta de urgencia o internación.

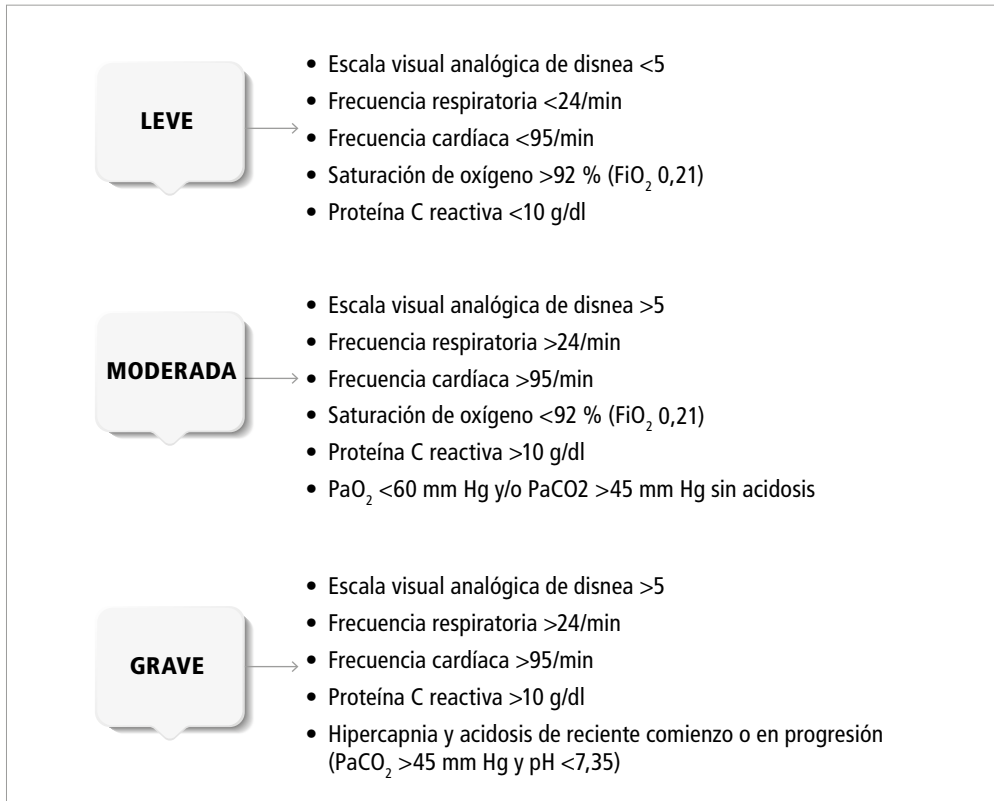
En cambio, la propuesta de Roma establece los criterios de severidad en función de distintos parámetros clínicos y bioquímicos objetivables (Figura 22).¹⁸¹

Tratamiento de las exacerbaciones agudas de EPOC

El objetivo del tratamiento de las EAPEOC es minimizar el impacto negativo de las exacerbaciones repetidas y prevenir el desarrollo de nuevos eventos. El 80 % de las EAPEOC se manejan en forma ambulatoria con BD, corticoides y antibióticos, aunque un porcentaje requiere admisión hospitalaria (Figura 22).

Las principales variables de impacto en la mortalidad de la EPOC son la hiperinsuflación, las exacerbaciones y las comorbilidades del paciente.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

FIGURA 22. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC (ADAPTADA Y MODIFICADA DE CELLI *ET AL.*, 2021)



En la Tabla 17 del Capítulo 4 se describen las intervenciones con evidencia favorable al respecto.

La severidad de las EAEPOC debe juzgarse no solo en términos del tipo de tratamiento o el entorno en que se proporciona la atención, sino también de la categorización objetiva del grado de deterioro clínico, biológico y psicológico.¹⁸⁰

Uso de broncodilatadores

- Se recomienda el uso de agonistas beta-2 de acción corta (SABA) solos o con antagonistas muscarínicos de acción corta (SAMA) como tratamiento inicial de las EAEPOC. No existen diferencias en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) con el uso de dispositivos inhalados (DI) de dosis medida con o sin aerocámara vs. nebulizaciones. No se recomienda el uso de nebulizaciones continuas. Se sugiere de 1 a 3 *puffs* en la primera hora y luego 2 a 4 dosis cada 4 horas según la respuesta del paciente.^{185,186}

- Se recomienda continuar con la terapia con beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), anticolinérgicos antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) o combinaciones de ellos con o sin corticoides inhalados (CI) si el paciente estuviere con dichos tratamientos. En caso contrario, se iniciarán estas terapias antes del alta.^{185,186}
- No se recomienda el uso de metilxantinas orales o intravenosas (teofilina o aminofilina).^{185,186}
- En caso de usar nebulización, se recomienda que sea con aire y no con oxígeno para evitar la hipercapnia.^{185,186}

Glucocorticoides

- Los glucocorticoides sistémicos en las EAEPOC disminuyen el tiempo de recuperación, mejoran el VEF₁ y la oxigenación y reducen el riesgo de recaída temprana, la falla del tratamiento y el tiempo de hospitalización.¹⁸⁷⁻¹⁹¹
- Se recomiendan dosis de 40 mg/día durante 5 días; la prolongación del tratamiento se asocia a un incremento del riesgo de neumonía y mayor mortalidad.¹⁹¹ El tratamiento oral es tan eficaz como el intravenoso.¹⁹³
- En algunos casos, según las posibilidades y el entorno de tratamiento, pueden utilizarse nebulizaciones con budesonide como alternativa.^{194,195}
- Incluso los cursos cortos de corticoides sistémicos se asocian a un mayor riesgo de neumonía, en especial en los pacientes con niveles bajos de eosinófilos.^{196,197}

Antibióticos

- Se recomienda su uso en pacientes con EAEPOC que:^{33,192}
 - presentan tres síntomas cardinales: incremento de la disnea, del volumen del esputo o de su purulencia;
 - presentan dos síntomas cardinales, donde uno de ellos es el incremento de la purulencia en el esputo (94,4 % de sensibilidad y 52 % de especificidad para demostrar alta carga bacteriana);
 - requieren asistencia respiratoria mecánica invasiva o no invasiva.
- El uso de antibióticos en pacientes con EAEPOC reduce en un 77 % la mortalidad a corto plazo, en un 53 % la falla en el tratamiento y en un 44 % la purulencia del esputo.¹⁹⁵
- El uso de cultivo de esputo en el paciente ambulatorio no aporta cambios que impacten en la conducta terapéutica.
- Varios estudios sostienen que la determinación de la proteína C reactiva para guiar el tratamiento redujo la prescripción de antibióticos de 77,4 % a 47,7 % cuando su valor fue inferior al punto de corte de 10 mg/l.^{194,196,198}

- No se dispone de suficiente evidencia que respalde el uso de la procalcitonina para guiar la decisión de tratamiento antibiótico en pacientes con EAEPOC.¹⁹⁹
- Se recomienda que la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes ambulatorios sea entre 5 a 7 días. Su elección se ajustará al patrón de resistencia bacteriana local.²⁰⁰
- Se sugiere el inicio del tratamiento empírico con aminopenicilinas + ácido clavulánico, macrólidos o tetraciclinas.^{201,202}
- En los pacientes reagudizadores frecuentes con obstrucción severa del flujo aéreo o que requieren asistencia mecánica, deberán tomarse muestras microbiológicas ante la posibilidad de gérmenes resistentes o Gram negativos, como *Pseudomona*.

Oxigenoterapia

- El tratamiento con O₂ suplementario en la EAEPOC hipoxémica busca llevar la saturación de oxígeno entre 88 % y 92 %.²⁰³
- El control con mediciones de gases arteriales sirve para evitar la hipercapnia y el empeoramiento de la acidosis. La saturometría tiende a sobrestimar la presión arterial de oxígeno (PaO₂), especialmente en personas con tonos de piel oscura.
- Se sugiere el uso de máscara con efecto Venturi en lugar de la cánula nasal.²⁰⁴

Cánula nasal de alto flujo

- Este dispositivo ofrece una mezcla de aire y O₂ calentado y humidificado a 60 l/min.²⁰⁵
- Los beneficios fisiológicos descritos incluyen disminución de la frecuencia y el trabajo respiratorio, mejoría de hematosis, volumen pulmonar, *compliance* dinámica, presión transpulmonar y homogeneidad, que efectivamente mejoran la oxigenación y la evolución clínica de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.
- Las guías actuales de tratamiento aún recomiendan la ventilación no invasiva antes de esta técnica, por lo que no se cuenta todavía con evidencia que recomiende su uso en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda o crónica con hipercapnia.^{206,207}

Algoritmo de tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC

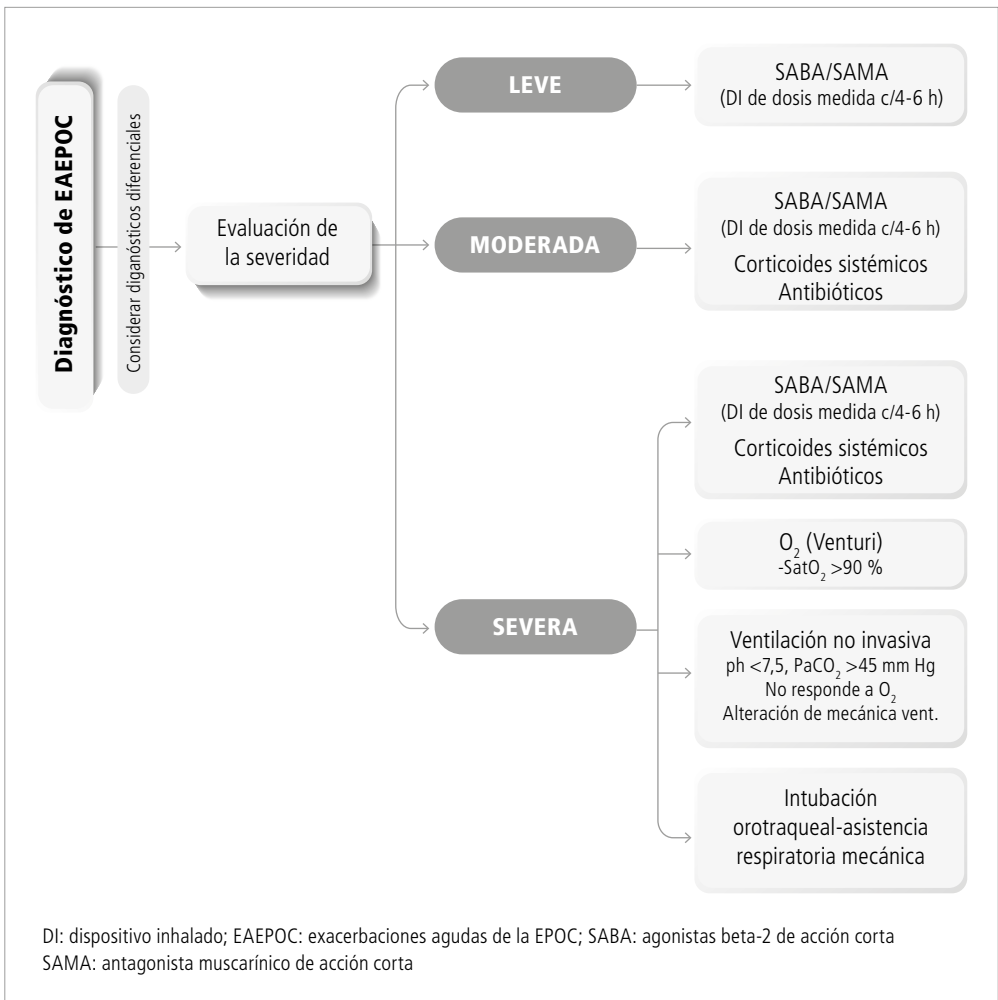
El objetivo de esta sección es sugerir una secuencia de manejo de las EAEPOC de consulta rápida y concisa mediante las herramientas descritas anteriormente. Esta recomendación se basa en el análisis

sis de la evidencia actualizada al momento de su redacción, que será ajustada a los recursos disponibles en el escenario en el cual se actúe. La información se sintetiza también en la Figura 23.

1. Evaluación inicial:

- a. Registrar una historia clínica detallada, incluyendo número y severidad de exacerbaciones previas, comorbilidades, *status* de tabaquismo y respuesta a tratamientos recibidos.
- b. Realizar el examen físico focalizado en la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno respirando aire ambiente, la semiología respiratoria y los signos de inestabilidad clínica (*status* mental, estabilidad hemodinámica).

FIGURA 23. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC



- c. Solicitar radiografía de tórax para la evaluación de posibles diagnósticos diferenciales, condiciones preexistentes y comorbilidades.
- d. Considerar la necesidad de medir proteína C reactiva para guiar la indicación de tratamiento antibiótico.
- e. Con los pasos previos, descartar diagnósticos diferenciales:
 - neumonía,
 - tromboembolismo de pulmón,
 - insuficiencia cardíaca.

2. Valoración de la severidad de la exacerbación:

- a. Clasificar la severidad de la exacerbación en leve, moderada o severa según los parámetros mencionados en la Figura 22.
- b. Evaluar el impacto de la exacerbación en las actividades diarias del paciente y las posibilidades de tratamiento ambulatorio.

3. Lineamientos generales de manejo según la severidad:

- a. Exacerbación leve: manejar con BD de acción corta.
- b. Exacerbación moderada: manejar con BD de acción corta, corticoides sistémicos y considerar uso de antibióticos.
- c. Exacerbación severa: realizar evaluación hospitalaria/en sala de emergencias; manejar con BD de acción corta, corticoides sistémicos, antibióticos, oxigenoterapia, ventilación no invasiva o invasiva.

4. Oxigenoterapia:

- a. Administrar oxígeno suplementario para mantener una saturación mayor al 90 % en aquellos que presenten una exacerbación severa o hipoxemia persistente. Priorizar el uso de máscara tipo Venturi.
- b. Considerar la necesidad de analizar gases en sangre en pacientes con saturación de oxígeno menor al 90 %, antecedentes o signos clínicos de hipercapnia (alteración de la conciencia, cefalea).
- c. Monitorear continuamente la saturación de oxígeno con saturómetro de pulso ajustando el flujo de oxígeno según necesidad.

5. Manejo farmacológico:

- a. BD de acción corta:
 - Administrar SABA o SAMA inhalados utilizando DI de dosis medida con aerocámara/cámara espaciadora o nebulizador según sea necesario, siendo la primera la opción recomendada.
 - Repetir la aplicación cada 4-6 horas o según necesidad de alivio sintomático.

- b. Corticoides sistémicos:
 - Administrar corticoides orales (p. ej., prednisona 40 mg/día) tempranamente en exacerbaciones moderadas y severas.
 - Continuar la indicación durante un ciclo corto (duración menor a los 14 días). Se recomiendan 5-10 días.
 - Considerar el uso de corticoides intravenosos (dexametasona, hidrocortisona) en pacientes que no se encuentran en condiciones de recibir medicación vía oral.
 - La vía de administración de corticoides sistémicos (oral, intravenosa, intramuscular) no demostró diferencias significativas en su efectividad.

- c. Antibióticos:
 - Indicarlos en casos de disnea de clase funcional alta, purulencia o aumento en la producción de esputo. La purulencia del esputo es la variable más asociada a infección bacteriana; por lo tanto, la indicación de tratamiento antibiótico en estos casos se considera una recomendación fuerte.
 - En su elección, considerar antecedentes clínicos del paciente, colonización, tratamientos previos, bronquiectasias o destrucción parenquimatosa extensa, así como patrones de resistencia antibiótica local.
 - Recomendados: amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulánico, azitromicina, levofloxacina.

6. Ventilación no invasiva

- a. Considerar la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

- b. Iniciar ventilación no invasiva a presión positiva (VNIPP) en pacientes con exacerbación severa y acidosis respiratoria ($\text{pH} < 7,35$; $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg), falta de respuesta a la oxigenoterapia o alteración de la mecánica ventilatoria (uso de músculos accesorios, respiración paradójal, fatiga muscular respiratoria).

- c. Monitoreo continuo de la respuesta a la VNIPP con medición de gases en sangre y parámetros clínicos, considerando intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva con manejo en cuidados intensivos en caso de:
 - intolerancia o falla de VNIPP,
 - paro cardíaco,
 - alteración de la consciencia, excitación psicomotriz no controlada con sedación,
 - aspiración de secreciones o vómitos persistentes,
 - dificultad en la eliminación de secreciones respiratorias,

- inestabilidad hemodinámica que no responde a la administración de fluidos o drogas vasoactivas,
- arritmias ventriculares o supraventriculares severas,
- hipoxemia severa en pacientes que no toleran la ventilación no invasiva.

7. Monitoreo y seguimiento:

- a. Evaluación continua de la respuesta clínica al tratamiento mediante el registro de síntomas, signos vitales y saturación de oxígeno, evaluando la necesidad de internación o manejo ambulatorio.
- b. Educación del paciente en cesación tabáquica, adherencia al tratamiento incluyendo técnica inhalatoria y pautas de alarma para el reconocimiento temprano de signos y síntomas de exacerbación. Considerar la posibilidad de acceso al sistema de salud mediante herramientas de telemedicina. Brindar indicaciones por escrito.
- c. Derivar a un servicio especializado para ingreso a un programa de rehabilitación respiratoria.

ANEXO 1

Cuestionario de la escala modificada de disnea (mMRC)

0	La disnea se produce solo con un gran esfuerzo físico.
1	La disnea se produce al andar deprisa en llano o al subir una pendiente poco pronunciada.
2	La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso.
3	Tiene que detenerse a descansar al andar ~100 m o a los pocos minutos de andar en llano.
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades tales como vestirse o desvestirse.

Extraído de Echazarreta AL *et al.*, Arch Bronconeumol 2018; 54:260-269.¹⁵

ANEXO 2

Cuestionario de la *COPD* *Assessment Test (CAT)*

		PUNTUACIÓN
Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la enfermedad pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la enfermedad pulmonar que padezco
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la enfermedad pulmonar que padezco
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía
		PUNTUACIÓN TOTAL

Bibliografía

1. Thompson WS. Population. *American Journal of Sociology*. Mayo de 1929;34(6):959-75.
2. Vera-Bolaños M. La teoría de la transición epidemiológica [Internet]. El Colegio Mexiquense; 1999. Disponible en: http://fcm.uccuyosl.edu.ar/images/pdf/salud-publica-IV/2/4-_La_teoría_de_la_transición_epidemiológica.pdf
3. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. Octubre de 1971;49(4):509-38.
4. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):495-509.
5. Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nat Med*. Octubre de 2022;28(10):2019-26.
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 24 de mayo de 1997;349(9064):1498-504.
7. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. Mayo de 2023;59:101936.
8. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. Junio de 2020;8(6):585-96.
9. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
10. Forum of International Respiratory Societies. Respiratory diseases in the world. Realities of today – opportunities for tomorrow. *Afr J Respir Med*. 2014;9(1):4-13.
11. Barbosa MT, Morais-Almeida M, Sousa CS, Bousquet J. The «Big Five» Lung Diseases in CoViD-19 Pandemic - a Google Trends analysis. *Pulmonology*. 2021;27(1):71-2.

12. Seitz K, Deliens L, Cohen J, Cardozo EA, Tripodoro VA, Marcucci FCI, et al. Feasibility of using death certificates for studying place of death in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e149.
13. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. [Causes of mortality in COPD]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Suppl 4:8-13.
14. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. Mayo de 2002;121(5 Suppl):121S-126S.
15. Echazarreta AL, Arias SJ, Del Olmo R, Giugno ER, Colodenco FD, Arce SC, et al. Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 6 aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC.AR. *Archivos de Bronconeumología*. Mayo de 2018;54(5):260-9.
16. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. *Archivos de Bronconeumología*. Marzo de 2017;53(3):128-49.
17. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Archivos de Bronconeumología*. Abril de 2023;59(4):232-48.
18. Perret J, Yip SWS, Idrose NS, Hancock K, Abramson MJ, Dharmage SC, et al. Undiagnosed and 'overdiagnosed' COPD using postbronchodilator spirometry in primary healthcare settings: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Res*. Abril de 2023;10(1):e001478.
19. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *The Lancet Respiratory Medicine*. Mayo de 2022;10(5):497-511.
20. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Archivos de Bronconeumología*. Junio de 2017;53:2-5.
21. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1ra edición [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
22. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. Abril de 2019;7(4):358-64.

23. Menga G, Fernandez Acquier M, Echazarreta AL, Sorroche PB, Lorenzon MV, Fernández ME, et al. Prevalencia de déficit de alfa-1 antitripsina en pacientes con EPOC en Argentina. Estudio DAAT.AR. Archivos de Bronconeumología. Septiembre de 2020;56(9):571-7.
24. Grossman S, Porth C. Porth's pathophysiology: concepts of altered health states. Ninth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
25. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Gibbs JSSR, Hoepfer MM, Martin N, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. En 2020. p. A2928-A2928.
26. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. Am J Respir Crit Care Med. 1 de febrero de 2016;193(3):299-309.
27. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. J Appl Physiol (1985). Mayo de 2008;104(5):1341-50.
28. Laveneziana P, Palange P, Ora J, Martolini D, O'Donnell DE. Bronchodilator effect on ventilatory, pulmonary gas exchange, and heart rate kinetics during high-intensity exercise in COPD. Eur J Appl Physiol. Diciembre de 2009;107(6):633-43.
29. Laveneziana P, Valli G, Onorati P, Paoletti P, Ferrazza AM, Palange P. Effect of heliox on heart rate kinetics and dynamic hyperinflation during high-intensity exercise in COPD. Eur J Appl Physiol. Febrero de 2011;111(2):225-34.
30. England SJ, Bartlett D. Changes in respiratory movements of the human vocal cords during hyperpnea. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. Marzo de 1982;52(3):780-5.
31. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. Front Physiol. 2017;8:82.
32. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Am J Med. Enero de 2008;121(1):3-9.
33. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 15 de septiembre de 2011;184(6):662-71.

34. Cabrera López C, Sánchez Santos A, Lemes Castellano A, Cazorla Rivero S, Breña Atienza J, González Dávila E, et al. Eosinophil Subtypes in Adults with Asthma and Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2023;208(2):155-62.
35. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, Sonavane SK, Yen A, Nath HP, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan. *Chest*. julio de 2020;158(1):121-30.
36. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 20 de julio de 2023;389(3):205-14.
37. Zelt JT, Jones JH, Hirai DM, King TJ, Berton DC, Pyke KE, et al. Systemic vascular dysfunction is associated with emphysema burden in mild COPD. *Respiratory Medicine*. Marzo de 2018;136:29-36.
38. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 1 de julio de 2017;131(13):1541-58.
39. Montes de Oca M, López Varela M, Acuña A, et al. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de EPOC basada en evidencia (LatinEPOC - 2019) [Internet]. ALAT - Respirar; 2020. Disponible en: <https://alatorax.org/es/descargar/adjunto/521-614sbr-gpc-epocalat2020.pdf>
40. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 9 de julio de 2015;373(2):111-22.
41. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1 de septiembre de 2016;375(9):871-8.
42. Lu M, Yao W zhen, Zhong N shan, Zhou Y min, Wang C, Chen P, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J (Engl)*. Junio de 2010;123(12):1494-9.
43. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. Febrero de 2010;23(1):29-35.
44. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, Corlateanu A. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med*. julio de 2018;140:127-31.

45. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res.* Enero de 2018;4(1):00132-2017.
46. Martinez CH, Murray S, Barr RG, Bleecker E, Bowler RP, Christenson SA, et al. Respiratory Symptoms Items from the COPD Assessment Test Identify Ever-Smokers with Preserved Lung Function at Higher Risk for Poor Respiratory Outcomes. An Analysis of the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study Cohort. *Ann Am Thorac Soc.* Mayo de 2017;14(5):636-42.
47. Parkes G. Asymptomatic COPD and NICE guidelines. *Br J Gen Pract.* Abril de 2011;61(585):294-5.
48. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD, Loves RH, MacNeil J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de agosto de 2017;196(3):306-14.
49. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J.* Febrero de 2011;37(2):264-72.
50. Laviolette L, Laveneziana P, ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J.* Junio de 2014;43(6):1750-62.
51. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J.* Septiembre de 2011;20(3):257-68.
52. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, Vincent SG, Milne KM, de-Torres JP, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2022;205(12):1391-402.
53. Lapperre T, Bodtger U, Kjærsgaard Klein D, Frøssing L, Hvidtfeldt M, Silberbrandt A, et al. Dysfunctional breathing impacts symptom burden in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). En: *Monitoring airway disease [Internet]. European Respiratory Society; 2020 [citado 5 de octubre de 2023].* p. 124. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2020.124>
54. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest.* julio de 1993;104(1):254-8.
55. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* julio de 1999;54(7):581-6.

56. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res.* 21 de octubre de 2013;14(1):112.
57. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* Agosto de 2011;105(8):1118-28.
58. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet.* 10 de abril de 1965;1(7389):775-9.
59. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med.* Marzo de 2013;19(2):133-9.
60. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* Agosto de 2017;53(8):443-9.
61. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud.* Febrero de 1997;34(1):44-53.
62. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud.* Abril de 2000;37(2):127-33.
63. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Septiembre de 2010;1(1):1-5.
64. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* Mayo de 1993;147(5):1151-6.
65. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de marzo de 2011;183(5):604-11.
66. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, Afzal CW, Tomenson B, Coventry PA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1343-53.
67. Alonso T, Sobradillo P, De Torres JP. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: ¿somos diferentes? *Archivos de Bronconeumología.* Abril de 2017;53(4):222-7.

68. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* Mayo de 2022;10(5):512-24.
69. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* Mayo de 2022;10(5):447-58.
70. 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.* 27 de julio de 2022;e069679.
71. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. β -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc.* Mayo de 2018;15(5):608-14.
72. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med.* julio de 2009;121(4):76-81.
73. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, Han MK, Hartley B, Kalhan R, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc.* 20 de septiembre de 2022;11(18):e024350.
74. Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, Smeeth L, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: a population-based study using UK primary care data. *Thorax.* Septiembre de 2018;73(9):877-9.
75. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* Enero de 1985;78(1):28-34.
76. Liu X, Chen Z, Li S, Xu S. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:732349.
77. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J.* julio de 2022;16(7):487-96.
78. Cebon Lipovec N, Beijers RJHCG, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AMWJ. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD.* Junio de 2016;13(3):399-406.

79. Zaigham S, Tanash H, Nilsson PM, Muhammad IF. Triglyceride-Glucose Index is a Risk Marker of Incident COPD Events in Women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:1393-401.
80. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150532.
81. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 10 de marzo de 2011;364(10):897-906.
82. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, Troester N, Tornyo A, Douschan P, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest.* julio de 2022;162(1):202-12.
83. de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med.* Mayo de 2013;107(5):702-7.
84. Takei N, Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, et al. Serum Alpha-1 Antitrypsin Levels and the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2885-93.
85. De Brandt J, Beijers RJHCG, Chiles J, Maddocks M, McDonald MLN, Schols AMWJ, et al. Update on the Etiology, Assessment, and Management of COPD Cachexia: Considerations for the Clinician. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2957-76.
86. Dávalos-Yerovi V, Marco E, Sánchez-Rodríguez D, Guillen-Solà A, Duran X, Pascual EM, et al. Sarcopenia According to the Revised European Consensus on Definition and Diagnosis (EWGSOP2) Criteria Predicts Hospitalizations and Long-Term Mortality in Rehabilitation Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* Agosto de 2019;20(8):1047-9.
87. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* Enero de 1995;151(1):82-6.
88. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res.* 3 de junio de 2014;15(1):62.
89. Putcha N, Fawzy A, Paul GG, Lambert AA, Psoter KJ, Sidhaye VK, et al. Anemia and Adverse Outcomes in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population with a

High Burden of Comorbidities. An Analysis from SPIROMICS. *Ann Am Thorac Soc*. Junio de 2018;15(6):710-7.

90. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD*. Diciembre de 2019;16(5-6):406-17.
91. Zysman M, Rubenstein J, Le Guillou F, Colson RMH, Pochulu C, Grassion L, et al. COPD burden on sexual well-being. *Respir Res*. 25 de noviembre de 2020;21(1):311.
92. Zewari S, Hadi L, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y, Vos P. Obesity in COPD: Comorbidities with Practical Consequences? *COPD*. Octubre de 2018;15(5):464-71.
93. Mkorombindo T, Dransfield MT. Pre-chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic process or an opinion term? *Curr Opin Pulm Med*. 1 de marzo de 2022;28(2):109-14.
94. Bhakta N, Kaminsky D. Chapter 31. Pulmonary function testing: physiologic and testing principles. En: Broaddus VC, Ernst JD, King TE, *et al* (eds) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 7th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
95. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography – Its principles and clinical use. *Respiratory Medicine*. julio de 2011;105(7):959-71.
96. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603-611.
97. Pistenmaa CL, Washko GR. Computerized Chest Imaging in the Diagnosis and Assessment of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. Septiembre de 2020;41(3):375-81.
98. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de junio de 2006;173(12):1309-15.
99. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(5):345-51.
100. Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated COPD. *Clinics in Chest Medicine*. Septiembre de 2020;41(3):339-45.
101. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *The European respiratory journal*. Febrero de 2016;47(2):410-9.

102. McDonald VM, Gibson PG. Treatable Traits in Asthma and COPD. *Archivos de Bronconeumología*. Agosto de 2022;58(8):583-5.
103. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica Nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. Edición 2021 [Internet]. Disponible en: file:///C:/2023/AZ/Libro%20de%20EPOC/GPC_nacional_tratamiento_de_la_adiccion_al_tabaco_26-9-2022.pdf
104. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA*. 28 de junio de 2000;283(24):3244-54.
105. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 de mayo de 2013;2013(5):CD000165.
106. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*. 5 de agosto de 2000;321(7257):355-8.
107. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146.
108. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*. 4 de marzo de 1999;340(9):685-91.
109. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 22 de septiembre de 1994;331(12):778-84.
110. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*. Junio de 2003;86(6):497-508.
111. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 de enero de 2006;(1):CD002733.
112. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 1 de mayo de 2003;348(18):1747-55.

113. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 3 de septiembre de 2010;59(34):1102-6.
114. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* Marzo de 2006;61(3):189-95.
115. National Institute for Health Care and Excellence. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. Technology appraisal guidance [TA168] [Internet]. 2009. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta168>
116. Luna C, Rizzo O, Monteverde A, et al. Recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias: Documento de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para los neumólogos. [Internet]. 2015 Dic [citado 2023 Oct 10]; . Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2015000400007&lng=es. *Rev Am Med Respir.* 2015;15(4):314-24.
117. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación. Acceso el 19 de Mayo de 2023 [Internet]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/calendario-nacional-de-vacunacion-2022>
118. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2015;192(11):1373-86.
119. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de octubre de 2013;188(8):e13-64.
120. Draghi J, Sívori M. *Manual de Rehabilitación Respiratoria.* Buenos Aires: Asociación de Medicina Respiratoria; 2015.
121. Sívori M, Capparelli I, González C, et al. Recomendaciones en rehabilitación respiratoria 2018. *Rev Am Med Respir.* 3:211-32.
122. Del Pozo Cruz B, Ahmadi MN, Lee IM, Stamatakis E. Prospective Associations of Daily Step Counts and Intensity With Cancer and Cardiovascular Disease Incidence and Mortality and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med.* 1 de noviembre de 2022;182(11):1139-48.

123. Martinez FJ, Chang A. Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med.* Abril de 2005;26(2):167-91.
124. Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of nonbullous emphysema. *Chest.* Febrero de 1996;109(2):540-8.
125. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg.* Agosto de 2006;82(2):431-43.
126. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* julio de 2006;25(7):745-55.
127. Varela A, Alvarez Kindelán A, Román A, Ussetti P, Zurbano F, Grupo de Trabajo de la SEPAR. [SEPAR (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) Guidelines. Lung transplantation]. *Arch Bronconeumol.* Septiembre de 2001;37(8):307-15.
128. Rhodius E, Caneva J, Sivori M. [Argentine Consensus of home long term oxygen therapy]. *Medicina (B Aires).* 1998;58(1):85-94.
129. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* Septiembre de 2014;2(9):698-705.
130. Barnes P. Capítulo 40. Farmacología pulmonar. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Goodman & Gilman.* 13ra. edición. México: Mc Graw Hill; 2019. p. 727-50.
131. Sivori M, Balanzat A, Barimboim E, Casas JP, Nannini L, Stok A, et al. [Inhalotherapy: Recommendations for Argentina 2021]. *Medicina (B Aires).* 2021;81 Suppl 2:1-32.
132. Plaza Moral V, Giner Donaire J, Bustamante Madariaga V, et al. GEMA Inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas [Internet]. 2018. Disponible en: https://issuu.com/separ/docs/guiagemainhaladores_baja_1_?fr=sNjAxNzE2NjcjNg
133. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res.* 16 de enero de 2018;19(1):10.

134. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, de-Torres JP, Torres RS, González JM, et al. Prognostic Validation Using GesEPOC 2017 Severity Criteria. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. Agosto de 2019;55(8):409-13.
135. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2010;182(5):598-604.
136. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. Enero de 2021;57(1):13-20.
137. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. Febrero de 2016;71(2):118-25.
138. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2 de julio de 2020;383(1):35-48.
139. Miralles Saavedra C, Catalán Serra P, Soler Cataluña J. JNuevas evidencias en la Triple Terapia en EPOC. *Medicina Respiratoria*. 2018;11(1):7-12.
140. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. Marzo de 1994;149(3 Pt 1):604-10.
141. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. Septiembre de 1980;93(3):391-8.
142. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 28 de marzo de 1981;1(8222):681-6.
143. Busaniche M, Sívori M. Oxigenoterapia durante viajes aéreos: una encuesta 10 años después. *Rev Amer Med Respir*. 2020;3:343-50.
144. Codinardo C, Caneva J, Montiel G, *et al*. Recomendaciones sobre el uso de oxigenoterapia en situaciones especiales. *Rev Amer Med Respir*. 2016;2:150-62.
145. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Ng LY, Yee KS, Tseng CZS. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest*. Septiembre de 2014;146(3):611-23.

146. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. Marzo de 2014;2(3):187-94.
147. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. Septiembre de 2017;50(3):1602265.
148. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 29 de agosto de 2009;374(9691):695-703.
149. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J*. julio de 2017;50(1):1700158.
150. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 de noviembre de 2013;(11):CD002309.
151. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus Document on the Diagnosis and Treatment of Chronic Bronchial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. Octubre de 2020;56(10):651-64.
152. Lopez-Campos JL, Miravittles M, de la Rosa Carrillo D, Cantón R, Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. Current Challenges in Chronic Bronchial Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 28 de mayo de 2020;9(6):1639.
153. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. Febrero de 2018;54(2):79-87.
154. Menga G, Miravittles M, Blanco I, *et al*. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Rev Amer Med Respir*. 2014;1:28-46.
155. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. Noviembre de 2017;50(5):1700610.
156. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. julio de 2013;144(1):234-40.

157. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. Octubre de 2005;26(4):586-93.
158. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Maher TM, Nair A, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. julio de 2017;50(1):1700379.
159. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. Octubre de 2008;47 Suppl 5:v65-67.
160. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. Agosto de 2009;103(8):1209-15.
161. Cottin V, Hansell DM, Sverzellati N, Weycker D, Antoniou KM, Atwood M, et al. Effect of Emphysema Extent on Serial Lung Function in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2017;196(9):1162-71.
162. Cottin V, Azuma A, Raghu G, Stansen W, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials. *Eur Respir J*. Abril de 2019;53(4):1801655.
163. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. Enero de 2019;53(1):1801914.
164. Kovacs G, Agustí A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2018;198(8):1000-11.
165. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de abril de 2013;187(8):823-31.
166. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. Febrero de 2014;108(2):287-96.
167. López A, Abrate V, Echazarreta A, Arias S, Del Olmo R, Colodenco F, et al. Superposición Asma-EPOC: los hallazgos en el estudio EPOC AR. *Rev Amer Med Respir*. 2022;2:125-33.
168. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest*. Diciembre de 2017;152(6):1318-26.

169. Clímaco DCS, Lustosa TC, Silva MV de FP, Lins-Filho OL, Rodrigues VK, Oliveira-Neto L de AP de, et al. Sleep quality in COPD patients: correlation with disease severity and health status. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210340.
170. Shah AJ, Quek E, Alqahtani JS, Hurst JR, Mandal S. Cardiovascular outcomes in patients with COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* Junio de 2022;63:101627.
171. Adler D, Bailly S, Soccia PM, Janssens JP, Sapène M, Grillet Y, et al. Symptomatic response to CPAP in obstructive sleep apnea versus COPD- obstructive sleep apnea overlap syndrome: Insights from a large national registry. Rowley JA, editor. *PLoS ONE.* 12 de agosto de 2021;16(8):e0256230.
172. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Mayo de 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
173. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* Abril de 2013;41(4):993-5.
174. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 1 de septiembre de 2011;66(9):764-8.
175. Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, Oga T, Hasegawa Y, Jones P. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* Febrero de 2014;155.
176. Han W, Wang M, Xie Y, Ruan H, Zhao H, Li J. Prevalence of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thromboembolism in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 9 de marzo de 2022;9:732855.
177. Park HJ, Kim SH, Kim HC, Lee BY, Lee SW, Lee JS, et al. Utility of Computed Tomography in a Differential Diagnosis for the Patients with an Initial Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* julio de 2019;82(3):234-41.
178. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 16 de septiembre de 2010;363(12):1128-38.
179. Jacobs DM, Noyes K, Zhao J, Gibson W, Murphy TF, Sethi S, et al. Early Hospital Readmissions after an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Nationwide Readmissions Database. *Annals ATS.* julio de 2018;15(7):837-45.

180. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Changes in Control Status of COPD Over Time and Their Consequences: A Prospective International Study. *Archivos de Bronconeumología*. Febrero de 2021;57(2):122-9.
181. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de diciembre de 2021;204(11):1251-8.
182. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum Inflammatory Cell-Based Classification of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ryffel B, editor. *PLoS ONE*. 31 de mayo de 2013;8(5):e57678.
183. 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*. 1 de mayo de 2000;161(5):1608-13.
184. Soler-Cataluña JJ, Lopez-Campos JL. COPD Exacerbation Syndrome: The Spanish Perspective on an Old Dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:3139-49.
185. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. Junio de 2004;23(6):932-46.
186. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HAM. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 de agosto de 2016;2016(8):CD011826.
187. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 7 de agosto de 1999;354(9177):456-60.
188. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. Agosto de 1996;154(2 Pt 1):407-12.
189. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 28 de noviembre de 2011;171(21):1939-46.
190. 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*. 24 de junio de 1999;340(25):1941-7.

191. 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*. 26 de junio de 2003;348(26):2618-25.
192. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. Junio de 2012;39(6):1354-60.
193. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. Junio de 2000;117(6):1638-45.
194. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. Enero de 2015;45(1):76-86.
195. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 de octubre de 2018;10(10):CD010257.
196. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, Schoorl M, Daniels JMA, van der Werf TS, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J*. Mayo de 2019;53(5):1802014.
197. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. Marzo de 2013;345(3):190-4.
198. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 11 de julio de 2019;381(2):111-20.
199. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 21 de febrero de 2004;363(9409):600-7.
200. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. Diciembre de 2001;18(6):503-12.
201. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. Mayo de 2000;117(5):1345-52.

202. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. julio de 1999;116(1):40-6.
203. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 18 de octubre de 2010;341:c5462.
204. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B, Bernard S, Sériès F, Bernatchez HJ, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res*. Octubre de 2021;7(4):00272-2021.
205. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 28 de abril de 2016;20(1):109.
206. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de mayo de 2017;195(9):1207-15.
207. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax*. Agosto de 2016;71(8):759-61.

