

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE EPOC EN PACIENTES
FUMADORES Y NO FUMADORES**

Monografía

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Joseline Andrea Oliva Santos

Luis Fernando Sánchez Valle

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2021



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

1. JOSELINE ANDREA OLIVA SANTOS 201500329 3001634360101
2. LUIS FERNANDO SÁNCHEZ VALLE 201500642 2806913000301

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE EPOC
EN PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES**

Trabajo asesorado por el Dr. Edgar Diomar García Pacheco y revisado por el Dr. Esteban Adrián Salatino Díaz, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiocho de octubre del año dos mil veintiuno



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano



Vo.Bo.

Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. JOSELINE ANDREA OLIVA SANTOS 201500329 3001634360101
2. LUIS FERNANDO SÁNCHEZ VALLE 201500642 2806913000301

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE EPOC
EN PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiocho de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021**



Guatemala, 28 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. JOSELINE ANDREA OLIVA SANTOS
2. LUIS FERNANDO SÁNCHEZ VALLE

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE EPOC
EN PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Edgar Diomar García Pacheco

Dr. Edgar Diomar García Pacheco
Médico y Cirujano
C.O. 19,139

Revisor: Dr. Esteban Adrián Salatino Díaz

Reg. de personal 2016221

Dr. Esteban Adrián Salatino Díaz
Médico en Salud Pública con
Énfasis en Epidemiología
C-140000-1400

Dedicatoria

A Dios, porque me ha acompañado y llenado de sabiduría cada día de mi vida.

A mis padres, porque me han enseñado a perseguir mis sueños, me han brindado todo su amor incondicional y me han dado el valor para afrontar los momentos difíciles.

A mi hermano, porque ilumina mi vida con su compañía y me ha brindado su apoyo en todo momento.

A mis abuelitos, porque me alientan desde el cielo y sus enseñanzas perduran en mi mente y mi corazón.

A Víctor Meléndez, porque me ha apoyado completamente durante todo el camino y por estar viviendo este sueño juntos.

A mis amigos, porque se han alegrado con cada triunfo y me han acompañado en los momentos difíciles.

Joseline Andrea Oliva Santos

Este trabajo de graduación va dedicado a Dios en primer lugar por darme la oportunidad de cumplir esta meta y mi sueño de niño. A mis padres por ser los pilares fundamentales de este logro brindándome su apoyo incondicional durante todos los días de la carrera hasta el día de hoy y que sin ellos nada de esto hubiera sido posible. A mis hermanos por estar siempre conmigo, ser mi motivación y fuente de inspiración. A mis abuelitos (+), tías, tíos, primas, primos y demás familia que siempre estuvieron alentándome. A mis amigos de vida que son como mis hermanos por darme consejos y ser fuente de energía y refugio en momentos difíciles, a todos mis amigos de la facultad por hacer de la carrera una experiencia muy bonita, única e inolvidable y a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron para que esta meta se cumpliera con éxito.

Luis Fernando Sánchez Valle

Agradecimientos

A Dios, por brindarme fortaleza y demostrarme su infinita misericordia a lo largo de mi vida. **A mis padres Jorge y Gladys**, por creer en mí hasta en mis sueños más grandes. Les debo todo lo que soy, espero honrarlos y enorgullecerlos. **A mi hermano Javier**, Por acompañarme en los mejores y peores momentos, siempre voy a estar a tu lado para apoyarte y mantenerte a salvo. **A mis tías, tíos, primos**, brindarme apoyo y consejos cuando más lo necesitaba. **A mi novio Víctor**, por su amor y apoyo incondicional. **A mis amigos**, por demostrarme que son los hermanos que elegí y por todos los momentos compartidos. **A la Facultad de ciencias médicas y a mi alma máter Universidad San Carlos de Guatemala**, por ser mi casa de estudios y por albergar mis sueños. Gracias por enseñarme la verdadera razón de haber elegido este camino y por formarme como profesional. **Al Dr. Esteban Salatino y al Dr. Edgar Pacheco**, por ser amigos sinceros y por ser guías en la realización de este proyecto que me permite cumplir mis metas, gracias por el valioso tiempo invertido. **A la Doctora Mónica Rodas**, por su apoyo y aportes en la realización de este proyecto. **A mis docentes y a los médicos que compartieron sus conocimientos conmigo**, por otorgarme herramientas de aprendizaje y velar por mi crecimiento académico y profesional. Gracias por compartir su valiosa experiencia conmigo.

Joseline Andrea Oliva Santos

A Dios, por ser mi fuente de luz y brindarme la sabiduría necesaria para lograr cumplir esta meta. **A mis padres José Lorenzo Sánchez y Rosa Lidia Valle y hermanos Marlon y Celeste Sánchez**, por brindarme su apoyo y amor incondicional siempre. **A mis amigos**, por estar siempre conmigo en los momentos difíciles, en especial mi pareja de trabajo de graduación, por apoyarme durante todo el proceso. **A los doctores Mónica Rodas, Esteban Salatino y Edgar García**, por brindar su apoyo en la elaboración de este trabajo de graduación. **A la Tricentenaria Universidad de San Carlos de Guatemala y su Facultad de Ciencias Médicas**, por haberme formado como médico y cirujano y proveerme los conocimientos necesarios para poder contribuir a la salud de la humanidad. **A los Hospitales Roosevelt, San Juan de Dios y Pedro de Betancourt**, por haberme dado la oportunidad de poner en práctica los conocimientos adquiridos durante toda la carrera puestos al servicio de todo aquel que lo necesite.

Luis Fernando Sánchez Valle

Índice

Prólogo.....	i
Introducción	ii
Objetivos	iii
Métodos y técnicas.....	iv
Capítulo 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	1
Capítulo 2. Actualización del tratamiento de EPOC en fumadores y no fumadores	29
Capítulo 3. Análisis.....	44
Conclusiones	50
Recomendaciones.....	51
Referencias bibliográficas	52
Anexos	59

Siglarío

AAT	Alfa 1 antitripsina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATS	American thoracic society
BVS	Biblioteca virtual en salud
CI	Corticoides inhalados
CO	Corticoides orales
CO	Monóxido de carbono
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRVP	Cirugía de reducción de volumen pulmonar
DAAT	Deficiencia de glucoproteína alfa 1 antitripsina
DeCS	Descriptores en ciencias de la salud
DLCO/VA	Difusión pulmonar de monóxido de carbono sobre volumen alveolar
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and drugs administration
FEV1	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
FVC	Capacidad vital forzada
GesEPOC	Guía española de EPOC
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
IGSS	Instituto guatemalteco de seguridad social
LABA	Broncodilatadores B2 agonistas de acción larga
LAMA	Antimuscarínicos de acción larga
MDA	Malondialdehido
MeSH	Medical subject headings

mMRC	Medical research council
MSPAS	Ministerio de salud pública y asistencia social
NO ₂	Dióxido de nitrógeno
OMS	Organización mundial de la salud
PBD	Prueba broncodilatadora
PCR	Proteína C reactiva
SABA	Broncodilatadores B2 agonistas de acción corta
SciELO	Scientific electronic library online
SIGSA	Sistema de información gerencial de salud
SO ₂	Dióxido de sulfuro
TAC	Tomografía axial computarizada
TVP	Tromboembolia pulmonar

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

Los autores son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y los autores deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran

Prólogo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue descrita por primera vez por el Instituto Nacional de Cáncer como una enfermedad caracterizada por el daño permanente y crónico del tejido, causando en el paciente sintomatología como disnea, tos crónica, aumento de secreciones y morbilidades, condicionando al paciente a una discapacidad remanente. Fenotípicamente, se manifiesta como bronquitis crónica y enfisema.

A pesar de los grandes avances de la medicina contemporánea, resulta importante en el campo de la neumología, el diagnóstico oportuno y clasificación adecuada de los pacientes según su cuadro clínico, lo que permita un óptimo manejo terapéutico para mejorar su calidad de vida. En este sentido es válido afirmar que una investigación que defina la afección crónica de los pulmones y sus consecuencias tiene relevancia particular, considerando la alta morbilidad infradiagnosticada que el EPOC causa en la población guatemalteca. Como lo mencionan los autores, Oliva y Sánchez, la actualización terapéutica de esta enfermedad representa un factor pronóstico en avance del abordaje de la EPOC, se hace necesario un conocimiento actualizado fundamentado en la evidencia y el consiguiente análisis particular de estas asociaciones.

Con este trabajo de recopilación, tipo monografía, los autores ponen en manos de los médicos y estudiantes una referencia completa y actualizada sobre la enfermedad en cuestión, y, por lo tanto, la recomiendo como fuente de consulta para futuras investigaciones dentro del marco de la medicina de Guatemala.

Edgar Diomar García Pacheco

Introducción

En condiciones ideales, el flujo aéreo pulmonar se compone de la resistencia de vías aéreas y del gradiente que existe entre las presiones. La resistencia del flujo de aire depende principalmente del diámetro de las paredes de las vías aéreas y de los volúmenes pulmonares. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) existe disminución del calibre de las vías aéreas y pérdida de la retracción elástica parenquimatosa, lo que provoca una importante limitación de flujo aéreo la cual no es completamente reversible. Dicha limitación del flujo generalmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a partículas o gases nocivos. Actualmente se incorpora el concepto de reacción inflamatoria frente al humo de tabaco específicamente. El protagonismo de los mediadores inflamatorios tiene repercusiones en el curso terapéutico de la enfermedad, por lo que se busca incorporar un esquema de tratamiento y prevención que permita abordar a los pacientes de manera integral.^{1,2}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el Estudio de Carga Mundial de morbilidad, la prevalencia de EPOC en el año 2016 fue de 251 millones de casos. A nivel mundial se estima que la EPOC resulta en una persona fallecida cada 10 segundos, aproximadamente 3 millones de fallecidos cada año. Se estima que para el 2030 será la tercera causa más importante de mortalidad. Siendo el tabaquismo la causa principal a nivel mundial. En el ámbito nacional, se toma en cuenta la importancia que tiene la exposición domiciliar, laboral u ocupacional a gases tóxicos para la salud de la población, considerando como uno de los factores principales, determinante para el desarrollo de la EPOC, la exposición al humo de leña, que se encuentra en la mayoría de las viviendas de áreas rurales, utilizado para la cocina o para la calefacción. Además, se considera la situación socioeconómica baja y los problemas persistentes de salud pública que comprometen la salud respiratoria.⁶

Debido a un significativo porcentaje de pacientes con infradiagnóstico de la EPOC, que no reciben tratamiento adecuado y que ven afectada su calidad de vida; y tomando en cuenta que la prevalencia a nivel mundial es alta, se plantea la pregunta, ¿Cuál es el tratamiento actual para el manejo de EPOC en pacientes fumadores y no fumadores? Para lo cual se diseñó esta investigación, fue elegido el tipo monografía de compilación descriptiva, está compuesta por 3 capítulos. El contenido de la monografía se basa en el análisis del tratamiento actual de la EPOC tanto a nivel mundial como nacional en pacientes fumadores y no fumadores; para su elaboración fueron utilizados metabuscadores y descriptores estandarizados que permitieron una mayor facilidad para la búsqueda de la información.

Objetivos

Objetivo General

Analizar el tratamiento actual farmacológico y no farmacológico de EPOC en pacientes fumadores y no fumadores.

Objetivos específicos

1. Describir los conceptos que conforman la EPOC en pacientes fumadores y no fumadores.
2. Explicar las medidas terapéuticas eficaces en el tratamiento de pacientes fumadores y no fumadores que padezcan EPOC.
3. Analizar el esquema de tratamiento de EPOC para pacientes fumadores y no fumadores utilizado en Guatemala.

Métodos y técnicas

- **Tipo de estudio:** monografía de compilación.
- **Diseño:** descriptivo.
- **Descriptores:** se utilizaron descriptores en ciencias de la salud (DeCS) aceptados por la biblioteca virtual de salud (BVS): “enfermedad pulmonar obstructiva crónica”, “EPOC”, “neumopatía obstructiva crónica”, “enfermedades pulmonares obstructivas”, “obstrucción de las vías aéreas”, “tabaco”, “tabaquismo”. Los descriptores se especificaron con sus equivalentes en inglés definidos como medical subject headings (MeSH): “chronic obstructive pulmonary disease”, “chronic obstructive lung disease”, “copd”, “lung diseases”, “smoking”, “smoke”. Los operadores lógicos utilizados fueron “and” y “or”. Los términos de búsqueda se encuentran resumidos en el anexo 1.
- **Selección de fuente de información:** se incluyeron fuentes de información tanto en español como en inglés, tales como: artículos científicos en línea, reportes, artículos de revisión y tesis. Se tomaron en cuenta bibliografías a partir del año 2015 hasta el 2021. La información fue recolectada a través de las bases digitales nacionales como la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, e internacionales como: la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane, Elsevier y Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Académico, PubMed, EBSCO y se encuentran en el anexo 3.
- **Selección de material a utilizar:** la unidad de estudio fueron los artículos científicos que abordaron el tema de tratamiento de EPOC. Se tomaron en cuenta metaanálisis, reportes de casos, artículos en revisión. Para seleccionar el material a utilizar, fueron considerados criterios de inclusión, que consistieron en la libre accesibilidad al texto completo, información en idioma español o inglés, que abordará el tema de tratamiento actual de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes fumadores y no fumadores, con un tiempo no mayor a 5 años de antigüedad. La literatura gris utilizada en esta monografía está conformada por 1 tesis de grado realizada en México, 1 monografía realizada en Madrid. Evidenciados en el anexo 2.
- **Análisis:** Luego de haber obtenido el material con potencial utilidad para la monografía, de acuerdo con los criterios de selección mencionados anteriormente, este fue sometido a un análisis de lectura, a manera de realizar un segundo filtro del material, para lo cual se clasificó

el material en carpetas, siguiendo el orden de los temas respecto a EPOC y a su tratamiento actualizado para pacientes fumadores y no fumadores. Posterior a ello, la información seleccionada se agregó al gestor bibliográfico Mendeley y se realizó una correcta organización de las referencias bibliográficas en las cuales se realizaron anotaciones y se identificaron ideas importantes respecto al tema de EPOC y la terapéutica seleccionada, como último paso se realizaron las citas bibliográficas según las guías brindadas por la facultad de ciencias médicas.

Capítulo 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

SUMARIO

- Definición
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Etiología
- Fisiopatología
- Fenotipos
- Manifestaciones clínicas
- Clasificación
- Métodos diagnósticos
- Coexistencia de comorbilidades

La EPOC es una enfermedad heterogénea que ha sido estudiada a lo largo de la historia, esta patología multicausal ha sido fuente de investigación ya que representa cifras significativas respecto a su incidencia. Para la comprensión adecuada de esta enfermedad crónica es importante conocer los cambios y datos de distribución en un conjunto determinado de individuos, de igual forma es relevante entender los mecanismos que propician el desarrollo la enfermedad que luego se ven reflejados en síntomas y signos por lo que deben ser reconocidos para poder estudiar al paciente a profundidad.

1.1 Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica corresponde a la limitación permanente del flujo de aire caracterizada por síntomas respiratorios persistentes. Esta enfermedad es compleja y es posible describirla como prevalente, prevenible, progresiva y multicomponente. Es conocido que dicha patología es infra diagnosticada pero representa una alta tasa de morbilidad y mortalidad que es y será un desafío para la salud pública y que además supone un reto respecto a costes sanitarios.¹

1.2 Epidemiología

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EPOC es la tercera causa de mortalidad a nivel mundial, con un conteo de 3.23 millones de muertes para el año 2019. Alrededor del 80% de estos fallecimientos ocurrieron en países de ingresos medianos o bajos. En el año 2015 la EPOC afectó a 14.7 millones de pacientes masculinos y 69.7 millones de pacientes femeninas.² El Estudio de Carga Mundial, en el último informe presentado, evidencia

que de las causas principales de años vividos con discapacidad o pérdida de salud a nivel mundial para hombres y mujeres en el año 2019, la sexta causa fue EPOC. Se estima que para el año 2030 el número de muertes en el mundo ascenderá a 8 millones a causa de esta patología.^{3,4}

La prevalencia y la mortalidad a nivel de Latinoamérica han ido aumentando en los países de medianos y bajos ingresos, sin embargo, existe poca información epidemiológica y de seguimiento disponible, uno de los estudios más relevantes y que presentó aporte epidemiológico es el estudio PLATINO. Dicho estudio se basó en una estrategia de muestreo de dos etapas, fue realizada en cinco grandes ciudades de Latinoamérica; Sao Paulo (Brasil), Santiago (Chile), Ciudad de México (México), Montevideo (Uruguay) y Caracas (Venezuela). El rango de edad de los pacientes seleccionados fue de 40 años en adelante y se estudió un total de 5571 participantes. En la primera etapa se realizó un cuestionario que recopilaba factores asociados a EPOC los cuales fueron: edad, sexo, etnia, años de educación escolar, hábito tabáquico, ingresos hospitalarios debido a problemas pulmonares durante la niñez, exposición ocupacional o doméstica a biomasa y el índice de biomasa. Medidas antropométricas fueron tomadas e incluidas en esta etapa.⁵

La segunda etapa consistió en realizar espirometría pre-broncodilatación y post broncodilatación, para la aceptación de las pruebas se tomaron como base los criterios de la Sociedad Americana de Tórax (ATS siglas en inglés). Para obtener el diagnóstico de EPOC se utilizó la definición de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) con un resultado de espirometría post broncodilatación; Volumen espiratorio forzado (FEV₁) / Capacidad Vital forzada (FVC) menor a 0.70. Los resultados de este estudio indicaron la prevalencia en las 5 regiones, La relación FEV/FVC más alta se encontró en México y la más baja en Santiago y Montevideo, se evidenció un patrón consistente en mayor prevalencia en pacientes masculinos de edades mayores, bajo nivel de escolaridad y con antecedente tabáquico. La prevalencia fue menor en la Ciudad de México (7.8%) y mayor en Montevideo (20%), las otras tres ciudades tuvieron prevalencia en rangos intermedios; Sao Pablo (16%), Santiago (17%), Caracas (12.1%). En general los resultados de prevalencia para las cinco ciudades fueron más altos que los esperados en el rango de 4-10% según guías internacionales de EPOC. Los efectos de esta enfermedad crónica aún deben ser completamente estudiados pero el estudio PLATINO es un paso importante en la investigación.⁵

Las estadísticas nacionales son limitadas y escasas, ya que existe poco registro y seguimiento a esta patología crónica. Según datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en el informe generado utilizando el Sistema de Información Gerencial de Salud

(SIGSA) sobre morbilidad por enfermedades crónicas del año 2019, la EPOC ocupa el quinto lugar de causas de morbilidad nacional con un total de 5,380 casos.⁶ Otras cifras nacionales encontradas son las del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) en el Departamento de Medicina Interna para el año 2015, donde reportan que la EPOC se sitúa entre las primeras diez causas de morbilidad hospitalaria, se correlaciona con rango de edad prevalente mayor a 50 años. Las exacerbaciones constituyen una causa importante de reingresos hospitalarios y son responsables del gasto sanitario que se asocia a esta patología.⁷

1.3 Factores de riesgo:

1.3.1 Tabaquismo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene un alto grado de asociación a determinados factores de riesgo, siendo el más importante el tabaquismo, ya que este genera daños tanto directos como indirectos; se sabe que el cigarrillo contiene muchas sustancias tóxicas para el organismo, pero la más importante es la nicotina y su mayor determinante es la adicción, ya que esta genera problemas físicos, químicos, psicológicos y sociales. El cigarrillo presenta 2 formas en las cuales puede causar los efectos dañinos pudiendo liberar hasta 4000 sustancias dañinas para el organismo. La primera es la fase particulada sólida, en la que presenta algunas sustancias como nicotina, alquitrán, cadmio, níquel, fenol, benzopireno, naftilamina, entre otros. La segunda es la fase gaseosa, en la que presenta sustancias como monóxido de carbono, dióxido de carbono, hidrocarburos aromáticos tricíclicos, benceno, muchas de las cuales son sustancias carcinogénicas potenciales. Además de estas 2 formas en que se presenta el tabaco; también existen 2 corrientes a través de las cuales se propaga, siendo la corriente primaria, la que se produce directamente del cigarrillo a los pulmones; y la corriente secundaria, la que se produce luego de la combustión del cigarrillo, la que está en el extremo distal del cigarrillo.^{8 9,10}

La OMS (Organización Mundial de la Salud) define al tabaquismo como una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas, siendo la nicotina la sustancia que produce adicción. Se sabe que alrededor del mundo produce al menos 8 millones de muertes y de las cuales un promedio de 7 millones son fumadores activos y 1 millón son fumadores pasivos. Si bien el tabaco es consumido en todo el mundo, el 80% de los consumidores se encuentran en países de medianos a bajos ingresos. Como se ha mencionado el tabaco es un factor de riesgo primordial en el desarrollo de determinadas enfermedades cardiovasculares, cánceres de en diferentes localizaciones, pero primordialmente pulmonar y obviamente enfermedades pulmonares dentro de las cuales se encuentra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El promedio de vida de aquellos pacientes que tienen un consumo bajo de cigarrillos (entre 10

diarios o menos) es de por lo menos 5 años menor que una persona no fumadora. Y el riesgo de cáncer de pulmón es de hasta 20 veces más que una persona no fumadora.^{2,11}

Según la encuesta mundial de tabaquismo en Guatemala, que se realizó en el 2016, la cual son los datos más actualizados, se estima que un 15.7% de los jóvenes de entre 13 y 15 años son fumadores y otro 15.2% no lo han hecho, pero tienen algún factor de riesgo para dar inicio en el futuro. 19.5% son de sexo masculino, mientras que el 14.4% son de sexo femenino. 53.9% de los encuestados que refirieron consumir cigarrillo, reportaron que consumen de 1 a 5 cigarrillos al día. De este grupo de adolescentes encuestados, solamente el 58% había recibido alguna información acerca del tabaquismo. 38% de los encuestados refirieron que en algún momento de sus vidas se han visto como fumadores pasivos, tanto por estar expuestos al humo de cigarrillos en el hogar, así como en los lugares públicos, incluidos los centros educativos; esto definitivamente es debido a que no existe una adecuada implementación de las leyes y protección para las personas, para que no sean expuestas a este agente tan nocivo para la salud. Además de ser consumidores activos y pasivos las personas se ven influenciadas muy frecuentemente por la publicidad que se da en todos los medios de comunicación, incluso el 8% de los jóvenes encuestados refirieron que trabajadores del negocio del tabaco, les habían ofrecido consumirlo de manera gratuita.¹²

1.3.1.1 Tabaquismo pasivo

El tabaquismo pasivo constituye una forma de afectación del organismo en un individuo que no consume tabaco de una corriente primaria o de manera directa, esta forma de consumir tabaco también se denomina fumador involuntario ya que este puede inhalar de 2 partes, ya sea directamente de la combustión de la parte distal del cigarrillo o bien habiendo pasado un filtro propiamente del cigarrillo o bien de los pulmones del fumador activo. De cualquier manera, la exposición al humo del tabaco sea cual sea la vía de ingreso en un fumador pasivo, puede causar enfermedades tal y como ocurre en el fumador activo, por lo que toma gran importancia la regulación de espacios libres de humo de tabaco. Se ha demostrado que existen efectos en niños y recién nacidos como bajo peso al nacer, síndrome de muerte súbita o problemas de aprendizaje. También en pacientes embarazadas, se asocia a aborto espontáneo. Sin embargo, los principales problemas se presentan en los adultos, ya que hubo aproximadamente 600,000 muertes solo en fumadores pasivos, muchos de ellos asociadas a enfermedades como cáncer de pulmón, enfermedad coronaria, cardiopatía isquémica, infecciones del tracto respiratorio o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{8,11}

Se puede evidenciar que no todas las personas poseen conocimiento acerca de las consecuencias o riesgos del consumo del cigarrillo; un estudio realizado en Lima Perú, se evaluó este conocimiento en 3 poblaciones, fumadores, exfumadores y no fumadores. A lo cual reporta que quienes más conocimiento de este tema tenían eran los exfumadores, lo que resulta lógico el hecho de que hayan decidido dejarlo. En segundo lugar, estaban los fumadores quienes, a pesar de iniciarse y saber determinados conocimientos de estos riesgos, continuaban fumando, esto generalmente se puede atribuir a la falta de comprensión real de los riesgos. Por último, están los no fumadores de los cuales, presentaron el menor porcentaje de conocimiento de los riesgos del consumo de cigarrillo; esto es fácilmente atribuible a que no se cuenta con la adecuada difusión de esta información. Este estudio fue realizado en una zona urbana. En Guatemala el 56% es de origen ladino y el 41% es de origen indígena, el resto se comparte entre los otros pueblos del país sin embargo y según la encuesta mundial en Guatemala del tabaco, el 64% de la población vive en zonas urbanas o semiurbanas; estas son zonas que tiene acceso a los medios de comunicación convencionales; actualmente la publicidad a cerca del tabaco, se centra principalmente en el consumo, pero no en sus consecuencias, esto a pesar del crecimiento de la comunicación con las redes sociales. ¹³

1.3.1.2 Adicción al tabaco

El principal componente del tabaco que posee la propiedad adictiva es la nicotina, esta es la razón por la que los consumidores se sienten atraídos a su consumo incontrolado. La nicotina es un alcaloide líquido y tóxico, además que, dentro de las aproximadamente 4000 sustancias presentes en el cigarrillo, esta es la más abundante, estableciendo que entre 10-20 mg es considerada una dosis tóxica para los seres humanos de forma inhalada, en tanto que llegaría a ser mortal de ser adquirida de forma intravenosa, afortunadamente únicamente se absorbe 1 mg cuando se fuma. ^{11,14}

La razón por la que la nicotina es tan adictiva es porque sus principales efectos se producen a nivel del sistema nervioso central, específicamente en el centro de la recompensa, como el segmento ventral del mesencéfalo y el núcleo accumbens del prosencéfalo. Actúa sobre los receptores colinérgicos y nicotínicos, produciendo efecto de secreción de dopamina, creando el efecto de satisfacción, que dura unos pocos minutos y luego el efecto disminuye. Este mecanismo crea una necesidad relativa de un nuevo ciclo. La repetición de este ciclo con el fin de estimular el centro de recompensa y generar dopamina, el consumidor entrará en un estado de adaptación y desensibilización, que concluirá con la necesidad de mayores dosis de nicotina, para generar

la misma sensación de satisfacción, con el resultado final de aumento en el número de cigarrillos consumidos en un determinado tiempo. ^{9,11}

Hoy en día se cree que dentro de la población de fumadores existen factores genéticos que predisponen a estos a ser fumadores, ya que se han encontrado genes asociados, sin embargo, aún no son estudios completamente concluyentes. Muchos de los fumadores poseen ciertas conductas o condiciones ambientales o sociales como baja tolerancia a la frustración, falta de autocontrol, cuadros de ansiedad, problemas familiares; por lo que al fumar estas condiciones parecieran mejorar. No resulta complicado inferir que el desarrollo de enfermedades crónicas no contagiosas entre ellas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tienen un factor de riesgo primordial como el tabaquismo, que a su vez posee una alta importancia en cuanto a su inicio, debido a que es desde temprana edad que comienza su consumo y que debido a las propiedades adictivas, requiere un tratamiento integral, de enfoque multimodal, farmacológico y no farmacológico; para evitar daños tanto agudos como crónicos. ^{14 15 16}

1.3.1.3 Relación de tabaco y EPOC

El tabaquismo constituye la causa número uno para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que constituye un problema creciente en salud pública pero que así también es un problema altamente prevenible. Se sabe que la mortalidad aumenta unas 2 o 3 veces en pacientes que son fumadores, que en aquellos que nunca han fumado. De continuarse la tendencia actual, solo en el 2030 el tabaco habrá causado la muerte de aproximadamente 8 millones de personas. En la actualidad, a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en general no se le da la importancia que necesita, lo que conlleva a un porcentaje significativo de infradiagnóstico. Cabe resaltar que una asociación de importancia del tabaco se ve plasmada en que no solo afecta directamente al pulmón, sino que es un factor determinante para el desarrollo de otras enfermedades de tipo neoplásicas, cardiovasculares, isquemia intestinal o incluso infecciones; la mayoría de las veces estas se presentan al mismo tiempo, llegando a empeorar el cuadro de la propia enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ^{17,18}

En la actualidad el tratamiento de la EPOC posee el componente farmacológico, sin embargo, es bien sabido que la parte más fundamental del tratamiento es el cese absoluto del tabaquismo, ya que de esta manera se detiene la evolución progresiva de la enfermedad. A pesar de saber esta información, los pacientes que padecen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica también padecen de adicción al tabaco, con lo cual se debe trabajar en la parte psicológica como parte integral del tratamiento ya que incluso se ha visto que los pacientes cuando acuden a consulta pueden mentir sobre su hábito tabáquico, que solo se puede constatar con las mediciones

seriadas espirométricas, así como del acompañamiento de familiares que den apoyo en casa. El diagnóstico de la EPOC incluso puede llegar a predecirse antes que se vea reflejado directamente en la espirometría, ya que hay pacientes que aún con función pulmonar preservada pueden presentar algún tipo de signo o síntoma.^{19,20,21 22 23}

1.3.2 Exposición a biomasa

Existe un pequeño porcentaje de pacientes que llegan a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los cuales nunca han fumado en su vida; esto ha llevado al estudio de otras causas que puedan producir esta patología. Este porcentaje de pacientes se engloba dentro de un grupo de riesgo que ha estado expuesto a un tipo de gas nocivo para el organismo, distinto al que produce el tabaco, tal es el caso de la biomasa. El término biomasa hace referencia a todo aquel gas tóxico que es producido a partir de la combustión de productos orgánicos que sirven para producir energía, como por ejemplo la leña, carbón vegetal, residuos de cosechas, estiércol, a lo que en conjunto se les denomina, combustibles de biomasa. De forma contraria, el tabaquismo es el factor prevalente en países desarrollados, la contaminación por biomasa tiene mayor prevalencia en países en vías de desarrollo, esto debido a que como parte de la vida cotidiana es utilizado en el hogar de muchas familias, principalmente en las áreas rurales. No obstante, en países desarrollados se ha visto este tipo de contaminación ya que los climas extremos han obligado a las personas a utilizar calefacción por medio de combustión de leña o uso de calefacción.^{24,25}

Los estudios que se han realizado actualmente han llevado a la discusión si al hablar de biomasa se está tratando un nuevo fenotipo de la EPOC o no. Debido a que se han encontrado algunas variaciones, como por ejemplo que, el inicio de desarrollo de la EPOC que ha sido mayor en pacientes de edad avanzada, hay un mayor número de mujeres, se infiere que esto es debido a que son las mujeres las que eventualmente pasan mayor tiempo expuestas a este humo; también se ha encontrado que poseen un índice de Tifenu mayor que el de los pacientes y una progresión más lenta que los pacientes con EPOC por tabaquismo, así como mayor índice de masa corporal. También presentan mayor reacción a la prueba de metacolina. En términos inflamatorios también se han visto algunas diferencias, tal como que existe mayor infiltración de neutrófilos y mayor actividad de las metaloproteinasas de matriz. Existen también similitudes entre ambas entidades que, como el período de exacerbaciones, presentación clínica y más importante, el tratamiento.²⁶

El tratamiento de ambas entidades se ha ido evaluando y continúa siendo el mismo para ambas formas, debido a que aún no se encuentra una diferencia que amerite alguna modificación

en el mismo. Ha resultado difícil la evaluación únicamente de biomasa, ya que muchos de los pacientes en quienes se ha encontrado factor de riesgo de biomasa, también han tenido el hábito tabáquico, con esto crean una sinergia para el desarrollo de EPOC con un OR de 4.39. No obstante, en ambas presentaciones la piedra angular del tratamiento continúa siendo el cese a la exposición del gas tóxico, ya que si únicamente se trata farmacológicamente no se obtiene el resultado óptimo.^{27 28 29}

1.4 Etiología

La EPOC es una enfermedad heterogénea que involucra una compleja interacción entre factores genéticos y causales ambientales. Es una patología que ha sido comúnmente vinculada al consumo de tabaco, sin embargo, en la actualidad esta causa no debe ser considerada como la única a tomar en cuenta al momento de estudiar un paciente con EPOC ya que extensas investigaciones sustentan que otros factores de riesgo pueden tener la misma relevancia que el consumo de cigarrillo. Dentro de las causas ambientales se encuentra la exposición a contaminantes específicos como lo son las partículas en suspensión, monóxido de carbono (CO), dióxido de sulfuro (SO₂), dióxido de nitrógeno, el ozono y otros gases. El aumento en la contaminación atmosférica es un factor característico del desarrollo industrial en las ciudades del mundo sin embargo dicha exposición a partículas permite el aumento del estrés oxidativo el cual resulta de dos opciones; la primera directamente de las partículas potenciando la transferencia inadecuada de electrones o la segunda opción por interacción de dichas partículas con proteínas celulares como lo es en el caso de los complejos celulares de transporte de electrones en la mitocondria.³⁰

La producción de oxidantes es el camino inicial de señalización celular, activación de factores de transcripción y liberación de mediadores lo que culmina en injuria e inflamación pulmonar. En el ámbito ocupacional los empleados que trabajan por largas jornadas diarias en áreas de extracción de carbón y oro en minas, fábricas con textiles irritantes y polvo de algodón, trabajadores que tienen contacto y uso frecuente de pesticidas (herbicidas e insecticidas) presentan factores asociados a la aceleración del proceso que implica la disminución de la función pulmonar y pérdida de al menos 6.9ml/año del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁).³¹

Como parte de los determinantes genéticos se menciona la relación de esta enfermedad con deficiencias congénitas tales como la deficiencia de la glucoproteína alfa-1 antitripsina (DAAT) que se caracteriza por producción deficiente debida a diversas mutaciones genéticas, las más comunes son piZ y piS, la proteína se distribuye de forma inadecuada por lo que queda en mayor proporción alojada en el hígado causando daño hepático y evidencia ausencia en el

pulmón el cuál es el órgano diana. Esta mutación es la causa subyacente en 2 a 3% de los pacientes con EPOC, dicha condición predispone al desarrollo de enfisema pulmonar y pérdida progresiva del parénquima pulmonar. Se recomienda actualmente realizar medición de alfa-1 antitripsina (AAT) como parte de tamizaje durante el diagnóstico de EPOC para evitar el infradiagnóstico y disminuir el potencial de mortalidad ya que la mayor parte de los diagnósticos se realizan en fases avanzadas de la enfermedad pulmonar y daño hepático irreversible.^{32,33}

En la categoría de otros factores se incluyen determinantes como el estrato socioeconómico bajo el cual se asocia a mayor número de factores que propician el desarrollo de la enfermedad tales como hacinamiento, mayor consumo de alcohol, malas condiciones de vivienda, menor acceso a recursos sanitarios y por consecuencia mayor probabilidad de infecciones y falta de atención médica precoz. En otro aspecto dentro de estos factores se incluyen los determinantes biológicos no modificables tales como edad (mayor prevalencia de 50 años en adelante), sexo masculino, antecedentes perinatales, neonatales y en la infancia. En la etapa perinatal se asocian a factores de riesgo para EPOC tales como el uso indiscriminado de vitamina C, antiinflamatorios y antibióticos durante el embarazo y la deficiencia de vitamina D materna. Existe una teoría del origen fetal del EPOC en la cual se sugiere que esta patología podría estar programada en los inicios de vida de un paciente con antecedente de bajo peso al nacer lo que conduce a infecciones respiratorias a repetición durante la infancia que luego desencadena la disminución de la capacidad pulmonar en la vida adulta.³¹

La autoinmunidad ocupa un rol en EPOC conforme va tomando mayor aceptación como parte de la etiopatogenia, los mecanismos autoinmunes pueden explicar la presentación perpetua de proceso inflamatorio en pacientes que ya abandonaron el hábito tabáquico ya que la inflamación inicial y los insultos ambientales exponen al paciente a ciertos epítomos para un ataque autoinmune. Nombrar a la EPOC como una enfermedad con implicación autoinmune abre nuevos horizontes diagnósticos, nuevas posibilidades en estrategias de tratamiento además de nuevas líneas de investigación para desarrollar. Además de los factores ya mencionados, es acertado describir el determinante que implica la aceleración de senescencia celular, está demostrado que la senescencia de las células afecta la estructura pulmonar, células inflamatorias, fibroblastos y células madre por lo que deteriora la regeneración y reparación celular. La autofagia se encuentra significativamente desregulada en las células de los pacientes con EPOC, esta insuficiencia en el proceso de autofagia contribuye a la senescencia celular por medio del aumento y acumulación de daño celular. Es importante recordar que la autofagia en un pulmón sano se encarga de mantener la homeostasis celular y adaptación tisular.³¹

1.5 Fisiopatología

Posterior a la exposición ambiental por consumo de tabaco, inhalación de partículas irritantes o factores genéticos inicia el desarrollo de esta patología que conlleva una serie de mecanismos patológicos diversos. A grandes rasgos la limitación crónica de flujo de aire que caracteriza a esta enfermedad es causada por la asociación de agresión a las vías respiratorias y la destrucción del parénquima pulmonar, estos cambios no siempre ocurren de forma simultánea, pero evolucionan en diferentes rangos de tiempo. La inflamación crónica causa cambios estructurales y estrechamiento de las vías aéreas que originan la disminución en la FEV₁. La destrucción del parénquima pulmonar debido al enfisema también contribuye a limitación del flujo aéreo lo que conlleva la disfunción del intercambio gaseoso. La combinación de mecanismos complejos da como resultado los cambios patológicos en EPOC principalmente se mencionan 4 mecanismos; El estrés oxidativo forma parte de los detonantes de la EPOC, el peróxido de hidrógeno y el 8-isoprostano por sus propiedades de vasoconstricción e inflamación sirven como biomarcadores del estrés oxidativo cuando son medidos en el aliento espirado condensado, esputo y circulación sistémica.³⁴

El segundo mecanismo se refiere al desequilibrio en el balance de proteasas las cuales se encargan de romper cadenas de proteínas componentes de tejido conectivo y las antiproteasas que se encargan de contrarrestar la actividad proteolítica. En pacientes con EPOC se han evidenciado niveles elevados de proteasas derivado de las células inflamatorias y células epiteliales Dichas proteasas interaccionan entre ellas mediando la destrucción de la elastina, aumento del tejido conectivo en el parénquima pulmonar por lo que se considera que este mecanismo tiene importante participación en el desarrollo de enfisema. El tercer mecanismo consiste en inflamación celular. La EPOC se caracteriza por aumento de macrófagos en la periferia de las vías aéreas, parénquima y vasos pulmonares los cuales de forma conjunta aumentan la activación de neutrófilos y linfocitos incluidos Tc1, Th1, Th17, e interleucina C3. En algunos casos también pueden estar aumentados los eosinófilos, Th2 o interleucina C2. La alianza entre estas células inflamatorias, epiteliales y estructurales libera múltiples mediadores que amplifican el proceso inflamatorio e inducen los cambios estructurales. El cuarto mecanismo es más que todo consecuencia del mecanismo de inflamación celular ya que dicha inflamación desencadenada por los mediadores se vincula a ser una de las causas subyacentes del desarrollo de fibrosis por aumento en la producción de músculo y tejido fibroso en sí, dicha superproducción desarrolla la limitación en el calibre de las vías aéreas y eventualmente la obliteración que

precede al desarrollo de enfisema pulmonar.³⁵

Los sitios principalmente afectados son los bronquios menores a 2mm de diámetro y el esqueleto fibroso del pulmón. La obstrucción de las vías tiene componentes irreversibles o muy poco reversibles, ya que la inflamación causa lesión en el epitelio respiratorio, provoca estimulación de las fibras nerviosas llamadas fibras sensitivas C las cuales contienen receptores de adaptación rápida y liberan neurocininas, este proceso aumenta la estimulación aferente vagal y con ello se produce una respuesta de broncoconstricción por aumento del tono broncomotor además se produce aumento de secreción mucosa que contribuye a obstrucción por la consistencia de mucosidad viscosa, abundante y difícil de expectorar que se aloja en las vías aéreas.³⁶

Los mecanismos patogénicos descritos producen cambios histopatológicos a distintos niveles del sistema respiratorio, en un estudio realizado en el año 2020 con una muestra de 36 cadáveres con diagnóstico confirmado de EPOC en sala de necropsias, se realizaron biopsias en ápices de ambos pulmones, región costal-lateral derecha del diafragma y esternocleidomastoideo en la inserción esternal las cuales fueron sometidas a análisis histológico. Las biopsias pulmonares evidenciaron tres hallazgos importantes; antracosis pulmonar la cual es una lesión por acumulación de partículas de carbón y la reacción tisular, el segundo hallazgo fue la presencia de burbujas enfisematosas las cuales se producen por disminución irreversible del número de fibras elásticas de la región septal de los alvéolos debido a reducción de nuevo tejido elástico y a la síntesis escasa e incompleta, por último se encontró engrosamiento de los septos explicado en la mayor parte de los casos por el tejido cicatricial producido en el intenso proceso inflamatorio, exacerbación de reticulina y la presencia de fibras de colágeno en los tabiques alveolares.³⁷

Las biopsias diafragmáticas evidenciaron tejido adiposo interpuesto, atrofia muscular y aumento en la distancia de las fibras musculares, estos hallazgos son justificados por el aumento en la proteólisis en las proteínas del músculo dañadas. En las biopsias de esternocleidomastoideo los resultados mostraron distanciamiento de las fibras e hipertrofia muscular puede explicarse por la alta demanda que tienen los pacientes con EPOC respecto al reclutamiento adicional de músculos accesorios, en este caso el esternocleidomastoideo, en la inspiración como parte de un proceso compensatorio para mejorar la capacidad de fuerza inspiratoria sin embargo en menor medida se evidenció atrofia muscular lo que respalda que el envejecimiento propicia la pérdida de motoneuronas y denervación de la unión neuromuscular.³⁷

Respecto a las consecuencias funcionales es común encontrar en un paciente con EPOC varias características, una de ellas es la limitación del flujo aéreo acompañada de atrapamiento

aéreo es importante mencionar la participación de la confluencia de inflamación, fibrosis y exudado luminal en las vías de pequeño calibre que se correlacionan con la reducción en la FEV1 y como consecuencia pérdida de la relación FEV1/FVC, esta limitación provoca atrapamiento de aire progresivo durante la espiración lo que resulta en hiperinsuflación que conlleva a la reducción de la capacidad de inspiración asociada a aumento de disnea y limitación de la capacidad del paciente para realizar actividades físicas o ejercicio. Otra característica relevante es el intercambio gaseoso anormal que tiene como resultado la hipoxemia e hipercapnia que evidenciamos en el paciente.³⁵

En general, la transferencia gaseosa por oxígeno y dióxido de carbono empeora a medida que la enfermedad progresa. La reducción de la ventilación puede ser debida a la reducción del impulso ventilatorio y aumento del espacio muerto fisiológico. Estos cambios derivan en retención de dióxido de carbono cuando está combinado con disminución en la ventilación dada por el aumento de esfuerzo respiratorio por la limitación severa de flujo de aire y la hiperinsuflación asociada al deterioro muscular.³⁵

1.6 Fenotipos

El término fenotipo se describe como el conjunto de rasgos o características observables de un organismo las cuales son producidas por la interacción del genotipo y el entorno del paciente. Este término aplicado a la EPOC se define como aquellos atributos de la enfermedad que en participación individual o conjunta describen las diferencias entre individuos con dicha enfermedad crónica en relación con criterios con significado clínico. Se cree que existen tantos fenotipos como pacientes con EPOC en el mundo y por esta razón se han estudiado desde varios años atrás. En 1995 la *American Thoracic Society* (ATS) reconoce por primera vez algunos fenotipos de EPOC ya que en sus guías se propuso un diagrama de Venn en el cual plasmaba el traslape entre asma, bronquitis crónica y enfisema, sin embargo, las herramientas diagnósticas y terapéuticas aún eran limitadas para lograr descubrir la distinción entre estos fenotipos y las características en el camino del tratamiento de los pacientes.³⁸

En el año 2010 Han et al propusieron la definición de fenotipo como la combinación de atributos de la enfermedad que describen diferencias entre individuos con EPOC y su relación con el desenlace clínico significativo. En las guías GOLD del año 2011 se introdujo dentro de la definición y clasificación de fenotipos el impacto de la EPOC en las actividades del paciente y en las exacerbaciones. Las guías más recientes basan sus lineamientos en la necesidad de establecer o en algunos casos redefinir la farmacoterapia basada en un enfoque más completo que incluya síntomas y exacerbaciones independientemente de la limitación de flujo aéreo.³⁸

Actualmente la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) es la base para la orientación sobre la clasificación de los fenotipos, esta guía propone cuatro fenotipos; No agudizador, Mixto EPOC-asma (ACO), agudizador con enfisema (E) y agudizador con bronquitis crónica (BC) con el fin de describir la gravedad y tratamiento específico para cada fenotipo. Dicha clasificación propone tener un enfoque más individualizado según las características clínicas del paciente y poder identificar a los pacientes por subgrupos con valor pronóstico para determinar la terapéutica acertada y con ello lograr adecuados resultados clínicos y de calidad de vida. El traslape entre fenotipos es esperado, es como una norma natural, la inclusión dentro de un tipo de fenotipo no es la exclusión para pertenecer a otro fenotipo. Es importante tener acercamiento comprensivo respecto al tratamiento que se vaya a ofrecer al paciente según las características fenotípicas.³⁹

1.6.1 Fenotipo no agudizador

Reúne las características de un paciente que presenta como máximo un episodio de agudización moderada en un rango de tiempo de 12 meses. Se considera que son pacientes que tienen menor riesgo de mortalidad y menor pérdida de función pulmonar, además de mayor oportunidad de mejoras en el indicador de años de vida ajustados por discapacidad, lo que se interpreta como la oportunidad de obtener una calidad de vida estable que les permita incorporarse a actividades sin ser discapacitados o limitados a tal grado como ocurre con los otros fenotipos. Aunque estos pacientes representan menor gravedad en lo que a neumopatía se refiere, son los que conllevan mayor coexistencia de comorbilidades, esto condiciona a que las exacerbaciones o agudizaciones sean más leves ya que se descompensan las otras patologías asociadas y es lo que al final justifica la necesidad de ingreso hospitalario.^{40,41}

Existen estudios que se han encargado de identificar la distribución, características y desenlaces de los fenotipos de EPOC los cuales han sido de gran aporte a la investigación fenotípica. Uno de ellos es el estudio POPE realizado en Polonia con una población de 430 pacientes cuyos resultados evidencian la prevalencia del fenotipo no agudizador con un porcentaje de 62% respecto al total de pacientes incluidos en el estudio. Otro estudio importante es el realizado en la cohorte CHAIN con una población de 831 pacientes, en 15 ciudades españolas, publicado en el año 2016 en el cual la prevalencia del fenotipo no agudizador fue de 66% respecto a la población total. La distribución de comorbilidades observadas en este fenotipo fueron dislipidemia (31%), diabetes mellitus (18%) y cardiopatías (16%). El esquema terapéutico utilizado en este fenotipo se distribuyó de la siguiente manera: Anticolinérgicos y beta 2 agonistas (72%), corticosteroides inhalados (62%) lo que coincide con el fundamento de que los pacientes ameritan menor farmacoterapia ya que tienen una presentación más leve de los síntomas.^{40,41}

1.6.2 Fenotipo mixto asma-EPOC (ACO)

Ambas son enfermedades respiratorias crónicas con etiopatogenia y fisiopatología diferente, sin embargo, en la práctica clínica no es infrecuente encontrar pacientes con manifestaciones clínicas comunes, la causa subyacente de esto puede deberse a algún elemento patogénico común. Es en este punto donde se puede enlazar la relación que tiene el antecedente de asma infantil como factor de riesgo para el desarrollo de EPOC en los años prevalentes durante la adultez. La importancia de definir el traslape de estas morbilidades se justifica por la asociación de mayor carga sintomática, peores desenlaces e incertidumbre en el diagnóstico y efectividad de tratamiento. El diagnóstico del fenotipo de traslape asma-EPOC se realiza al obtener confirmación con la evaluación secuencial la cual consiste en: presencia de limitación del flujo aéreo persistente $FEV_1 < 0.7$, diagnóstico de asma actual con dos criterios mayores: prueba broncodilatadora (PBD) positiva (aumento de FEV_1 15% o 400ml), eosinofilia en esputo y antecedente de historia de asma o presencia de 2 criterios menores los cuales son IgE aumentada, antecedente de atopia y PBD positiva (aumento de FEV_1 12% o 200ml) en 2 o más ocasiones.^{38,42}

La edad de manifestación de este fenotipo parece tener importancia clínica debido a que los pacientes que inician con este traslape después de los 40 años evidencian peor evolución respecto a los pacientes con inicio del fenotipo antes de los 40 años sin importar la función pulmonar, cuidados médicos recibidos o índice de mortalidad. La prevalencia de este fenotipo no es conocida completamente, pero se han realizado estimaciones en base investigaciones como lo es el estudio POPE en el cual la distribución de este fenotipo fue de 5.1% y el estudio realizado en regiones españolas llamado CHAIN el cual registró 15% del total de pacientes incluidos en la población de estudio. La terapéutica basada exclusivamente en corticosteroides inhalados (CI) se fundamenta en la importancia de identificar las características individuales de pacientes con este fenotipo. El tratamiento de beta-2 adrenérgicos de larga duración (LABA) añadido a CI se ha recomendado para lograr broncodilatación importante, incluso se ha evidenciado mejoría en la respuesta a la prueba de broncodilatación (PBD) con la combinación LABA y CI después de tres meses de tratamiento.^{38, 42}

1.6.3 Fenotipo agudizador

El agudizador se refiere a todo paciente con EPOC que presente dos o más exacerbaciones las cuales consisten en empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como: aumento de la disnea habitual, expectoración con producción de esputo o el cambio en las características de las secreciones. Este fenotipo se confirma con dos o más exacerbaciones en

un rango de doce meses, dichas exacerbaciones deben cumplir algunos criterios como; inicio de antibióticos, uso de esteroides orales o al menos un ingreso hospitalario, el tiempo de aparición es de cuatro semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o en pacientes que no reciben tratamiento se toma en cuenta el rango de recurrencia seis semanas después del inicio de la última exacerbación. Dentro de los factores desencadenantes se ha evidenciado la edad avanzada, gravedad de EPOC diagnosticada, producción aumentada de secreciones ya que se asocia a mayor inflamación en la vía aérea lo que predispone a sobreinfecciones. La dupla infección-inflamación se ha vinculado a la causa de un ciclo sin fin que consiste en infecciones que no son erradicadas completamente y presencia de micro aspiraciones que introducen microorganismos colonizadores causales de dicha inflamación, aumento de carga bacteriana y a medida que esto ocurre se evidencia el aumento de agudizaciones.⁴²

1.6.3.1 Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Los pacientes con este fenotipo se caracterizan por la presencia de expectoración durante mínimo tres meses al año durante dos años consecutivos asociado generalmente a enfermedades de la vía aérea. Este fenotipo es el que más traslape presenta ya que existen casos en los cuales la bronquitis crónica se asocia o se añade a las características clínicas de los otros tres fenotipos. La prevalencia de este fenotipo según el estudio CHAIN es de 12% respecto al total de pacientes incluidos, así mismo este estudio evidenció mayor preferencia de tratamiento para anticolinérgicos y beta 2 agonistas, incluso se reportó un porcentaje considerable de corticosteroides inhalados sin embargo poco uso de teofilina para este fenotipo. En el estudio polaco POPE la prevalencia según población estudiada es de 20%. El tratamiento predominante para este fenotipo era el esquema de terapia triple lo que sugiere casos más severos e incluso con puntuaciones desfavorables respecto a calidad de vida. Este fenotipo y el fenotipo mixto EPOC-asma se caracterizaron por presentar un curso clínico más severo en esta población de estudio. Las comorbilidades o diferentes manifestaciones deben ser estudiadas con detenimiento para poder identificar la cronicidad de la infección bronquial en cuestión. ^{40–42}

1.6.3.2 Fenotipo agudizador con enfisema

En el área de anatomopatología pulmonar se le denomina enfisema a la destrucción permanente de espacios aéreos que va más allá del bronquiolo terminal acompañada de importante destrucción de su superficie, por esta razón el diagnóstico de este fenotipo es por

medio de estudios de imagen con correlación clínica y funcional. Las mejores herramientas diagnósticas son la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y la prueba de difusión el cual se mide por medio del cociente DLCO/VA correspondiente a Difusión pulmonar de monóxido de carbono sobre volumen alveolar. El atrapamiento de aire se origina por la pérdida de retracción elástica del pulmón, vaciamiento alveolar deficiente debido a la dificultad de flujo espiratorio lo que origina el característico enfisema e hiperinsuflación. En pacientes con este fenotipo la limitación funcional se asocia a disnea marcada y menor tolerancia del paciente a realizar actividades habituales. La distribución de este fenotipo es menor a los demás, un claro ejemplo es la incidencia de tan solo 8% en el estudio de población polaca y el estudio de población española con 4% de incidencia. La hiperinsuflación en estos pacientes tiene un carácter reversible por esta razón es un factor diana al momento de considerar la terapéutica, en la escuela española predomina el uso LABA Y LAMA, pero el uso de teofilina es mínimo. El régimen terapéutico polaco comparte el uso de LABA y LAMA pero se añade la opción de esquema triple LAMA, LABA Y CI, ambos esquemas con el enfoque a la reversibilidad terapéutica sobre la carga inspiratoria.⁴⁰⁻⁴²

1.7 Manifestaciones Clínicas

En esta enfermedad crónica la presentación clínica llega a ser variable en cada paciente por esa razón es importante que cada uno de ellos sea individualizado, se debe resaltar que algunos pacientes con EPOC pueden pasar varios años sin presentar síntomas muy notorios e incluso pueden transcurrir varios años para la aparición de la limitación de flujo de aire. Es posible observar variabilidad de los síntomas a lo largo de los años mientras se va desarrollando la limitación de flujo aéreo, la cual puede estar presente con o sin disnea, tos, producción de esputo u otros síntomas respiratorios. En algunos casos los pacientes consultan y buscan atención médica hasta el momento de aparición aguda de síntomas y luego de evaluaciones se detecta que los pacientes están cursando un episodio de agudización del cuadro de EPOC. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos seca y producción de esputo, pero también pueden presentarse manifestaciones extrapulmonares lo que propicia que la EPOC se considere una enfermedad heterogénea.³⁵

1.7.1 Tos

Se considera que este es el primer síntoma en aparecer con datos de hasta 75% de prevalencia en pacientes con EPOC, puede tener un inicio gradual y presentarse solamente por las noches pero avanza hasta presentarse durante el transcurso del día que luego progresa a

persistencia de tos durante varios días, semanas y meses, en muchos pacientes este síntoma es solapado por el hábito tabáquico o por exposición a irritantes ambientales y por esa razón los pacientes suelen pasar por alto este síntoma.⁴³ En el contexto de Latinoamérica la presencia de síntomas se registra por medio de estudios descriptivos y transversales uno de estos realizado en Cuba, con un total de 171 pacientes en el cual la tos ya sea seca o húmeda presentó 56% de aparición respecto a síntomas principales. En otro estudio realizado en población uruguaya que incluyó 61 pacientes, dicho síntoma ocupó el segundo puesto en frecuencia de aparición con un porcentaje muy similar entre ambos estudios, por lo que en países latinoamericanos la presencia de este síntoma ocupa un puesto importante como parte de manifestaciones tempranas.^{44,45}

1.7.2 Disnea

Este síntoma cardinal es el mayor motivo de consulta en los pacientes con EPOC ya que es la mayor causa de discapacidad, ansiedad e interrupción de actividades diarias. Se caracteriza por ser progresiva y persistente. Los pacientes han descrito este síntoma de formas diferentes, dentro de ellas refieren sensación de opresión torácica, dificultad para respirar, mayor necesidad de aire y mayor esfuerzo inspiratorio. La descripción de este síntoma puede variar ya que influye la percepción individual y cultural del paciente así que por esta razón se ha buscado facilitar la clasificación de este síntoma para lo que se implementa como herramienta de ayuda la escala modificada de disnea del *Medical Research Council* (mMRC). En ambos estudios latinoamericanos la distribución de pacientes se concentró en disnea grado III, dicho estadio se caracteriza por la incapacidad de caminar 100 metros en un terreno plano sin hacer pausas para respirar y reincorporarse dicho fenómeno se asocia probablemente a que los pacientes pasan por alto los demás síntomas y deciden consultar cuando el síntoma de disnea es realmente incapacitante lo que se correlaciona con el hecho de que la disnea es el síntoma más común por el que el paciente decide buscar atención médica.^{43,45}

1.7.3 Afecciones extrapulmonares

Además de los síntomas respiratorios propiamente dichos, existen manifestaciones sistémicas que permiten obtener un diagnóstico integral que abarca el estado general completo del paciente y permite identificar la gravedad de la enfermedad, así como la limitación en el estilo de vida. Dentro de las alteraciones nutricionales los pacientes con EPOC pueden presentar pérdida de peso ya que existe un aumento del gasto energético basal, alteraciones de composición corporal y alteración del metabolismo de las cadenas de aminoácidos. La disfunción muscular o atrofia se debe a la pérdida de masa muscular asociada a la disnea que limita la actividad física habitual. Existen lesiones que pueden ser asintomáticas como las fracturas

costales secundarias a ataques de tos frecuentes e intensos. Respecto a los cambios cardíacos, se ha observado en pacientes alteración estructural y funcional en la cual el ventrículo derecho se hipertrofia y dilata a lo que se le conoce como cor pulmonale, es común como consecuencia de enfermedades que producen aumento de la presión pulmonar, patologías del parénquima y/o vasculatura pulmonar por lo que se asocia a pacientes que padecen EPOC.⁴³

1.8 Clasificación

Existen puntos de corte espirométricos específicos utilizados para simplificar la clasificación de la severidad respecto a la obstrucción de flujo aéreo. La prueba de espirometría continúa siendo la más reproducible y objetiva dentro de los métodos diagnósticos para medir la limitación de flujo de aire. Dicha prueba debe ser realizada posteriormente a la administración de una dosis adecuada de un broncodilatador inhalado para minimizar la variabilidad de los resultados. El empeoramiento de la limitación de flujo aéreo está asociado a mayor riesgo de exacerbaciones, mayor necesidad de cobertura antibiótica a repetición y disminución de la calidad de vida del paciente, por esta razón es importante identificar la gravedad de limitación de flujo de aire una vez se confirme el diagnóstico y con ello agilizar la toma oportuna de conducta, seguimiento, opciones terapéuticas farmacológicas y apoyo complementario.⁴⁶ La herramienta COPD Assessment Test (CAT) es la más utilizada para tener una clasificación completa de la enfermedad y consta de varios parámetros a evaluar en el paciente, dentro de estos se encuentra el grado de obstrucción de flujo de aire, los síntomas y riesgos de exacerbaciones. Estas observaciones clínicas y diagnósticas permiten clasificar al paciente en A, B, C o D todo esto con la finalidad de brindar manejo terapéutico de forma selectiva para cada grupo en el cual se confirma que el paciente ha sido estudiado lo suficiente para individualizar el caso y ubicarlo en el grupo adecuado que le permita tener el mejor alcance terapéutico farmacológico y no farmacológico.³⁵

1.9 Métodos Diagnósticos

1.9.1 Evaluación clínica

1.9.1.1 Anamnesis:

Se debe realizar de forma clara y completa tomando en cuenta todos los antecedentes del paciente desde los datos generales se debe tomar en cuenta la edad, profesión, escolaridad y lugar de residencia ya que pueden formar parte de las causas de EPOC en el paciente, es importante buscar antecedentes de neumonía en la infancia, múltiples ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias, asma o hiperreactividad bronquial. También se deben de tomar en

cuenta antecedentes familiares de EPOC y los antecedentes médicos ya que estos forman parte de las comorbilidades a tomar en cuenta dentro del amplio estudio del paciente. Dentro de los hábitos y manías es relevante identificar factores de riesgo como el hábito tabáquico, índice tabáquico en caso de que el paciente sea fumador activo y tabaquismo pasivo. En la sección de perfil social es importante recopilar datos sobre convivencia en hacinamiento, poca ventilación en la vivienda, exposición a contaminación ambiental laboral o domiciliar, combustión de leña para cocinar. Cada dato que el paciente aporte en la historia clínica tiene un gran valor diagnóstico.⁴⁷

1.9.1.2 Examen físico

En la adecuada evaluación del paciente se debe identificar síntomas respiratorios sugestivos de EPOC como; disnea, tos crónica, producción de regular a abundante cantidad de esputo, coloración de dicho esputo y sibilancias frecuentes. Se debe prestar la atención adecuada y de manera oportuna a la pérdida de peso, dificultad respiratoria nocturna, edema maleolar, dolor torácico y en algunos casos incluso hemoptisis.⁴⁸ Existen 2 escalas utilizadas frecuentemente para la evaluación de síntomas con la finalidad de identificar y describir desde la perspectiva del paciente los principales signos o síntomas, la gravedad de las manifestaciones clínicas que el paciente refiere, debe ser comparada con características estandarizadas que permiten una adecuada valoración médica y la segunda escala se utiliza para verificar de una forma precisa la disnea del paciente y la limitación que esta implica.⁴⁸

1.9.2 Pruebas diagnósticas

1.9.2.1 Espirometría

Es un método no invasivo considerado el Gold Standard para el diagnóstico de EPOC ya que es la forma más reproducible, estandarizada y objetiva para medir la limitación de flujo de aire. Esta prueba se utiliza para diagnóstico, monitoreo del progreso de la enfermedad, seguimiento de la enfermedad respiratoria o como tamizaje en pacientes con múltiples factores de riesgo para obstrucción pulmonar. El acceso a la espirometría puede ser un reto en comunidades rurales e implica una meta importante y razonable, se debe propiciar el acceso a dicha prueba en un tiempo adecuado durante el estudio del paciente, sin embargo, considerando la situación de dichas áreas un valor de FEV₁ predicho no se solicita de manera obligatoria, aunque se resalta que es muy necesaria para la evaluación de la severidad de limitación de flujo aéreo. Es importante que dentro de la técnica diagnóstica se utilice la prueba broncodilatadora en la cual se administra un broncodilatador inhalado de acción corta que permite evaluar tanto la presencia de obstrucción del flujo aéreo como la severidad de dicha obstrucción y con ello

considerar el diagnóstico diferencial de asma debido a que es una patología con algunos síntomas en común con las manifestaciones clínicas de EPOC. La espirometría con valores de $FEV_1/FVC < 0.70$ en la prueba post broncodilatadora indica el rango confirmatorio de la presencia de limitación de flujo de aire que no es completamente reversible, dicha reversibilidad con broncodilatación se considera positiva cuando se evidencia aumento del $FEV_1 > 200\text{ml}$ o $> 12\%$ del valor absoluto posterior a la administración del broncodilatador inhalado, el resultado positivo de esta prueba no confirma del todo el diagnóstico de asma ya que existe un 20-25% de pacientes con EPOC que la presentan positiva, sin embargo generalmente en el caso de pacientes con EPOC la limitación de flujo no mejora con la broncodilatación debido al daño pulmonar ya establecido, es aceptado que una mejoría $> 400\text{ml}$ sugiere principalmente el diagnóstico de asma pero en pacientes con EPOC ya diagnosticado esta cifra sugiere un fenotipo mixto. Es imprescindible tener análisis crítico de los resultados de espirometría ya que se debe razonar cada caso de forma individualizada, tal es el caso de los pacientes jóvenes con síntomas sugestivos de EPOC que aun así pueden presentar valores de $FEV_1/FVC > 0.7$ en los cuales el diagnóstico se confirma por la evidencia clínica clara y en el caso de pacientes ancianos que no tienen síntomas de EPOC pero presentan $FEV_1/FVC < 0.7$ ya que en estos casos se debe pensar en diagnósticos alternativos y deben ser sometidos a mayor investigación.^{49,50}

1.9.2.2 Volúmenes pulmonares estáticos

Los volúmenes pulmonares se ven influenciados por las vías aéreas, el parénquima y el soporte estructural del tejido circundante. El volumen residual (VR) es el volumen más bajo disponible al final de una espiración profunda, el VR se correlaciona con el grado de inflamación de las vías aéreas cambio característico de EPOC.⁵¹

1.9.2.3 Capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono (DLCO)

Adicional a los volúmenes pulmonares, la medición de la capacidad de difusión es una herramienta útil para detectar enfermedades de las pequeñas vías aéreas, la DLCO es baja con cifras $< 80\%$ en pulmones con enfisema debido a la pérdida de parénquima pulmonar y el desequilibrio entre ventilación/perfusión. Las alteraciones de la DLCO en la respiración única se han asociado previamente con el enfisema y a menudo está presente en individuos con grados avanzados de la enfermedad obstructiva.⁵¹

1.9.3 Estudios de imagen

Las pruebas de imagen se consideran herramientas adicionales, pero no son exclusivas o rutinarias sin embargo son útiles para obtener una vista detallada de las estructuras pulmonares,

vasos sanguíneos y el corazón. Además proporcionan información sobre patologías concomitantes y permite correlacionar el daño pulmonar con las pruebas diagnósticas de mayor peso durante el estudio del paciente con EPOC.⁴⁷

1.9.3.1 Radiografía de tórax

Esta herramienta diagnóstica no se utiliza para establecer el diagnóstico de EPOC, generalmente los cambios radiológicos observados consisten en hiperinsuflación que sugiere EPOC pero no la confirma, por lo que aporta hallazgos indirectos sobre el impacto de la obstrucción crónica del flujo aéreo y sobre otras enfermedades que pueden empeorar la condición clínica del paciente, por esta razón la radiografía puede ser útil como parte de información suplementaria y si se realiza debe documentarse dentro del expediente clínico del paciente.⁴⁹

1.9.3.2 Tomografía axial computarizada de tórax (TAC)

Es un método importante para la evaluación de EPOC ya que permite la correcta evaluación de condiciones pulmonares, valoración de diagnósticos diferenciales, identificación de bronquiectasias además de definición del tipo y distribución del enfisema, hallazgo relevante debido a que la presencia de enfisema está relacionada con disminución del FEV1 y por ende mayor riesgo de mortalidad, a mayor progresión del enfisema menor densidad pulmonar puede apreciarse. La apreciación visual que brinda la TAC es un éxito para la detección oportuna de hallazgos de EPOC sin embargo implica exposición del paciente a radiación en repetidas ocasiones, estudios han demostrado que existen casos de pacientes fumadores con espirometría normal pero hallazgos anormales en la TAC que presentan mayor riesgo potencial de desarrollar EPOC en relación a los pacientes no fumadores.⁵¹ Una de las mayores ventajas de este método es la capacidad de clasificar el enfisema pulmonar por medio de la clasificación de Reid en la cual el enfisema puede tener distribución acinar y se subdivide en centroacinar, paraseptal, panacinar e irregular. Adicionalmente, en casos en los que se requiera tratamiento quirúrgico, tales como reducción de volumen pulmonar, la TAC presenta utilidad para determinar la distribución de hiperinsuflación y la conveniencia quirúrgica.⁵²

1.9.4 Biomarcadores

Los marcadores moleculares han adquirido relevancia en cualquier enfermedad a estudio ya que poseen valor diagnóstico, terapéutico y pronóstico. Los marcadores inflamatorios con mayor importancia en EPOC para predecir mortalidad son; fibrinógeno, Interleucina 6 (IL-6), Proteína C reactiva (PCR) y bilirrubinas totales. El fibrinógeno plasmático es la primera herramienta en el desarrollo de fármacos biomarcadores calificado por la Food and Drug

administration (FDA) para su uso en EPOC. La eosinofilia periférica ha sido propuesta como un posible marcador de respuesta a corticosteroides sistémicos durante las exacerbaciones y como factor predictivo del beneficio de uso de corticosteroides inhalados en pacientes con EPOC estable, los pacientes con eosinofilia se ven beneficiados también con terapia de CI durante las exacerbaciones, por esta razón se considera que a mayor conteo de eosinófilos mayor reducción de exacerbaciones durante el uso combinado de CI/LABA, este biomarcador puede utilizarse de forma rutinaria como parte de evaluación de seguimiento, sin embargo existen otros marcadores que deben preferirse con uso restringido y solamente para investigaciones más detalladas con la adecuada indicación tales como el peróxido de hidrógeno y 8-isoprostano que son sustancias compuestas que se hallan elevadas en la condensación de aire exhalado, esputo o en la circulación sistémica y permite respaldar las diferentes teorías que involucran al estrés oxidativo per se, la deficiencia de antioxidantes o la incapacidad de reparación pulmonar en los pacientes. Debido a que el estrés oxidativo es un mecanismo importante en EPOC, los marcadores en esputo como malondialdehído (MDA), hexanal, nonanal y acroleína en el futuro próximo serán puntos claves de investigación.⁵³

1.10 Comorbilidades

Actualmente se reconoce que la EPOC es una patología multicomponente ya que por la misma inflamación sistémica coexisten enfermedades pulmonares y extrapulmonares conocidas como comorbilidades, dicho término se refiere a patologías de aparecimiento simultáneo respecto a una enfermedad inicial, pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad pulmonar y es importante estudiarlas porque son determinantes en el pronóstico del paciente, prolongan la estancia hospitalaria, aumentan innegablemente los costos sanitarios y disminuyen la calidad de vida del paciente. Más del 30% de los pacientes tienen al menos 1 comorbilidad coexistente y un 40% de pacientes presentan 2 o más comorbilidades. Han existido múltiples debates sobre la relación de EPOC y las enfermedades concomitantes ya que en algunos casos se consideran más como una complicación secundaria a EPOC por ejemplo en el caso de pacientes con hipoxemia, hipercapnia o hipertensión pulmonar se cree que estos factores pueden desencadenar ciertos síntomas extrapulmonares.^{54,55}

1.10.1 Respiratorias

1.10.1.1 Asma

Esta patología comparte algunas características del mecanismo de obstrucción de vías aéreas y por esa razón es común que exista un traslape de ambas enfermedades secundarias a

la inflamación de vías aéreas. Los pacientes con coexistencia de asma generalmente pueden ser diferenciados respecto a la reversibilidad positiva utilizando pruebas de broncodilatación, sin embargo, en algunos individuos que desarrollan síntomas de enfermedad respiratoria crónica y mejoría en la limitación de flujo de aire puede llegar a ser difícil la diferenciación de ambas enfermedades. La presencia de EPOC-Asma está asociada a mayor riesgo de exacerbaciones y menor calidad de vida respecto a pacientes que solamente padecen EPOC. En estos casos el manejo debe ser individual para cada paciente y debe incluir el uso de fármacos antiinflamatorios potentes.⁵⁶

1.10.1.2 Neoplasia pulmonar

Los pacientes con EPOC tienen riesgo elevado de desarrollar cáncer pulmonar con una incidencia 4 veces mayor respecto a población en general, los pacientes con dicha neoplasia tienden a presentar peor función pulmonar y presentan dificultades para tratamiento y manejo. Debido a la deficiente capacidad pulmonar la alternativa quirúrgica se contraindica por el fracaso en los criterios de tolerancia preoperatorios. El pronóstico general para pacientes con coexistencia de proceso neoplásico es bastante desalentador, se ha evidenciado que la sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón y EPOC es alrededor de 15% comparado con 26% de sobrevida en pacientes que solamente presentan cáncer pulmonar.⁵⁶

1.10.1.3 Fibrosis pulmonar

Esta comorbilidad es común en pacientes fumadores y en su coexistencia con el enfisema ha sido clasificada como una entidad clínica (síndrome fibrosis pulmonar-enfisema), los pacientes con este síndrome que además tienen EPOC presentan función pulmonar característica con espirometría y volúmenes pulmonares relativamente normales pero con deficiente intercambio gaseoso debido al efecto inverso de la tracción de vías aéreas por pulmones con fibrosis y broncoconstricción propia de EPOC, simultáneamente el deficiente intercambio gaseoso es originado por el engrosamiento de la membrana alveolar del pulmón fibrosado y la reducción de la superficie vascular en enfisema. Los pacientes que padecen este síndrome tienden a presentar con mayor frecuencia hipertensión pulmonar severa, se ha estimado un pronóstico de supervivencia de 6 años para estos pacientes.⁵⁶

1.10.1.4 Rinosinusitis

La rinosinusitis crónica se define como la presentación de síntomas y evidencia de pólipos o evidencia radiológica por medio de TAC, esta patología comúnmente basada en los síntomas referidos por el paciente o el diagnóstico hecho por profesionales de la salud sin embargo el

diagnóstico basado en sintomatología puede verse sesgado por muchos factores por lo que el sobrediagnóstico puede ser un problema. En varios estudios se ha evidenciado que la enfermedad es más prevalente en pacientes fumadores y el grupo etario de riesgo corresponde a 55-65 años, en pacientes asmáticos se ha estimado que 90% de ellos sufren de síntomas y signos de rinitis y alrededor de un tercio de los pacientes con rinitis podrían también padecer asma. Esta asociación está bien reconocida por las teorías de patogenia en común entre estas enfermedades concomitantes. En pacientes con EPOC la rinosinusitis implica una deficiencia en la calidad de vida, el síntoma referido con más frecuencia es la rinorrea y dentro de la evidencia de imagen por medio de endoscopía o TAC se han reportado anormalidades en la mucosa, la intensidad de los síntomas es directamente proporcional al grado de obstrucción. Dentro de los hallazgos en el lavado nasal en pacientes con EPOC se ha evidenciado una alta concentración de Interleucina 8 (IL-8), eotaxin (marcador eosinofílico), factor estimulante de granulocitos e interferón gamma. Al momento estos hallazgos se correlacionan con los marcadores típicos encontrados en esputo de pacientes con EPOC.⁵⁴

1.10.2 Cardiovasculares

1.10.2.1 Hipertensión

Es una de las comorbilidades más comunes en pacientes con EPOC, pero no está asociado a aumento de mortalidad, más bien está relacionada con el aumento de la inflamación sistémica y está relacionada con niveles superiores de disnea, disminución de la actividad física y la obstrucción de flujo de aire. Es de las enfermedades concomitantes que generalmente se diagnostica antes de que el paciente consulte por síntomas respectivos a EPOC, es importante que el paciente mantenga esta enfermedad bajo control como parte del balance en la salud cardiovascular, condición física y estado general sin embargo no influye en el pronóstico de sobrevida.⁵⁶

1.10.2.2 Falla cardíaca congestiva

La coexistencia de esta patología y de EPOC confirma que comparten factores de riesgo similares especialmente el riesgo asociado al hábito tabáquico o tabaquismo activo y mecanismos fisiopatológicos. La prevalencia en pacientes con EPOC estable es de 4% a 16%, la falla cardíaca congestiva es de las principales causas de ingreso hospitalario y mortalidad en pacientes con EPOC por lo que es un agravante de la enfermedad pulmonar ya que dentro de todo el mecanismo de patogenia y la presencia de estas enfermedades hay un impacto en el empeoramiento de la

disfunción ventricular izquierda en comparación a pacientes sin comorbilidades cardíacas.⁵⁶

1.10.2.3 Enfermedad coronaria

Esta patología también forma parte de las enfermedades que comparten un factor de riesgo mayor como lo es el tabaquismo, la coexistencia reportada ha sido de hasta el 30% en pacientes con EPOC. Los mediadores clave en la existencia de ambas enfermedades es la inflamación prolongada (PCR elevada) y coagulopatía que no solo mantienen la broncoconstricción, sino que aumentan el riesgo de enfermedad coronaria, es relevante que en la atención médica se brinde una adecuada evaluación para lograr un adecuado reconocimiento de signos y síntomas coronarios y evitar el infradiagnóstico ya que la patología coronaria empeora la enfermedad pulmonar y viceversa.⁵⁶

1.10.2.4 Fibrilación atrial (FA)

De forma común estas patologías existen simultáneamente, la presencia de severidad de EPOC aumenta los riesgos de FA y taquicardia ventricular no sostenida y se ha registrado prevalencia entre 13% a 23%. En un paciente con EPOC es posible hallar prolongación del tiempo de conducción en el atrio derecho y flutter atrial. Valores reducidos de FEV₁ están asociados a mayor incidencia de arritmias las cuales aumentan el riesgo de mortalidad en hasta un 31% comparado a un 8% en pacientes con enfermedades cardíacas que no padecen de EPOC.⁵⁶

1.10.2.5 Tromboembolismo Venoso Profundo (TVP)

Durante una exacerbación de EPOC el paciente tiene riesgo de hasta un 29% de padecer TVP, el riesgo aumenta en pacientes que tienen varias comorbilidades como hipertensión, enfermedad coronaria, neoplasias o antecedente de cirugía previa, el TVP es responsable de estancias hospitalarias prolongadas y aumento de mortalidad ya que durante una exacerbación el riesgo de muerte intrahospitalaria asciende hasta 25%. La fisiopatología que comparten ambas enfermedades se basa en el mecanismo de inflamación, disfunción endotelial y coagulopatía, tiene participación importante como en casi todas las comorbilidades cardiovasculares, el tabaquismo activo como detonante o agravante de la condición asociada.⁵⁶

1.10.3 Metabólicas

1.10.3.1 Diabetes mellitus y síndrome metabólico

Dentro de la evaluación integral del paciente con EPOC es importante evaluar los procesos de regulación metabólica, dentro de las comorbilidades prevalentes se encuentra la diabetes mellitus y el síndrome metabólico con prevalencia de 18% y 22% respectivamente. El

desarrollo conjunto de ambas patologías metabólicas resulta de factores de riesgo en común como tabaquismo y la sinergia del efecto de inflamación sistémica mediada por citocinas. En un paciente con EPOC es importante considerar la existencia de trastornos de glicemia ya que esto determina el manejo de medidas de estilo de vida y la elección farmacológica en el caso de valorar la omisión de corticosteroides orales ya que estos fármacos pueden interferir con el control de la diabetes. Los trastornos metabólicos empeoran el resultado de la enfermedad pulmonar por medio de aumento de ingresos hospitalarios, estancia hospitalaria y riesgo de mortalidad durante el período agudo de exacerbaciones ^{55,56}

1.10.3.2 Osteoporosis

Esta enfermedad crónica frecuentemente registrada en pacientes con EPOC con prevalencia de casi 70% refleja los efectos dañinos que tiene la inflamación sistémica, limitación de la capacidad de realizar actividad física y en algunos casos el uso prolongado de corticosteroides orales. Los hallazgos debido a esta patología consisten en fracturas vertebrales asociado a disminución de la movilidad costal y cifosis que promueven disfuncionalidad de la mecánica respiratoria, la osteoporosis está relacionada con aumento de disnea y función pulmonar ya que los pacientes tienden a presentar disminución de masa muscular y un bajo IMC lo que exacerba la obstrucción de vías aéreas.⁵⁶

1.10.3.3 Caquexia y miopatía

La pérdida crónica de masa muscular y la disfunción musculoesquelética son problemas muy limitantes en la calidad de vida de pacientes con EPOC, la prevalencia de caquexia es de 15% en EPOC moderado y de hasta 50% en casos severos de la enfermedad incluso en pacientes obesos. La prevalencia de la debilidad muscular puede ser tan alta como de hasta 32% y comparte factores de riesgo como edad, tabaquismo, estrés oxidativo e inactividad física, dicha debilidad está relacionada con disminución de la fuerza muscular, incapacidad de hacer ejercicio y por consecuencia falta de actividad física, el establecimiento temprano de estas enfermedades puede afectar de forma desfavorable en el pronóstico del paciente en incluso puede haber mayor agresividad en las manifestaciones clínicas.⁵⁶

1.10.4 Salud mental

Diferentes teorías sugieren que los pacientes con EPOC tienen anormalidades en el ciclo circadiano y pueden llegar a sufrir ansiedad, disfunción cognitiva y anormalidades en la higiene del sueño debido a deficiencias en la liberación de corticosterona (esteroide adrenal con un rol importante en las respuestas antiinflamatorias y al estrés). Trastornos como Ansiedad y depresión

acompañan frecuentemente las enfermedades crónicas y la EPOC no es la excepción ya que muchos pacientes experimentan síntomas que vulneran la salud mental especialmente durante las exacerbaciones lo que generalmente resuelve espontáneamente después de la recuperación sin embargo identificar a los pacientes que sufren de enfermedades psiquiátricas es realmente un reto. La ansiedad es la enfermedad más frecuente en la clasificación de trastornos psiquiátricos en pacientes con EPOC y es más frecuente en pacientes de sexo femenino, estos pacientes tienden a presentar su primer ingreso hospitalario de forma temprana en el curso natural de la enfermedad ya que están propensos a presentar mayor irritabilidad ante la dificultad respiratoria incluso presentan mayores cifras de mortalidad y de admisiones hospitalarias frecuentes, por esta razón es importante establecer atención adecuada a esta condición potencialmente tratable. La depresión tiene una prevalencia de hasta un 60% principalmente en pacientes dependientes de oxigenoterapia prolongada debido a reducción de actividad física y disminución de parámetros en la valoración de calidad de vida. La depresión puede aumentar las exacerbaciones y con ello la mortalidad, alrededor del 25% de los pacientes con EPOC sufren de este trastorno pero dos tercios de los pacientes no reciben tratamiento antidepresivo.⁵⁶

1.10.5 Otras comorbilidades

1.10.5.1 Cutáneas

Dentro del examen físico típico de un paciente fumador es posible observar arrugas prominentes, signos de caquexia, piel grisácea y complexión edematizada. La asociación del hábito tabáquico y el proceso acelerado de envejecimiento se refleja principalmente en los cambios en la piel debido a que el colágeno tipo I y III se encuentra disminuido en estos pacientes lo que resulta en aumento de la degradación y alteraciones de la matriz extracelular asociado a la disminución de la biosíntesis de colágeno y aumento en la expresión de metaloproteinasas. Ha sido establecido que el tabaquismo acelera el envejecimiento causado por fotoexposición y en algunos pacientes la intensidad está correlacionada con hallazgos de enfisema extenso en la TAC de tórax.⁵⁴

1.10.5.2 Oftalmológicas

La presencia de hipoxia y los mediadores vasculares pueden estar involucrados en la etiología de algunos desórdenes oftalmológicos y por ello es crucial un constante aporte de oxígeno para mantener una función orgánica adecuada, en particular dentro de los tejidos con mayor demanda de energía se encuentra la retina, no es nuevo que incluso una pequeña alteración en la presión de oxígeno de la retina puede derivar a hipoxemia tisular y muerte neuronal. Gracias a nuevas herramientas diagnósticas actualmente es posible medir la saturación

de oxígeno en la retina por medio de doppler ultrasonográfico lo que ha permitido evidenciar que en pacientes con EPOC severo hay disfuncionalidad hemodinámica retrobulbar. Hallazgos como disminución de la densidad celular endotelial, cambios en la córnea como hexagonalidad y engrosamiento son comunes en pacientes con EPOC.⁵⁴

El Glaucoma y las cataratas pueden ser efectos secundarios asociados al tratamiento de EPOC ya que los corticosteroides tópicos y sistémicos aumentan la presión intraocular, mientras que con el uso CI aún no se ha establecido que aumenten el riesgo de glaucoma. Se ha demostrado que pacientes con neovascularización relacionada a la edad la degeneración macular es significativamente mayor en pacientes de edad avanzada, así como en pacientes con enfisema y EPOC. Pacientes con otras comorbilidades como hipertensión, hipercolesterolemia, aterosclerosis, artritis y enfermedad coronaria tienden a presentar mayor riesgo de cataratas, glaucoma y miopía.⁵⁴

Una vez conceptualizada la EPOC es posible describir aspectos importantes que permiten identificar la variabilidad en los fenotipos y características que presenta cada paciente, ya que con esta información se valoran las modificaciones del curso natural de la enfermedad y del pronóstico de sobrevida en los pacientes. Con la descripción del uso de herramientas diagnósticas se busca evidenciarla evolución en el tiempo, sin embargo, la espirometría continúa siendo la herramienta de referencia para el diagnóstico asociado al examen físico adecuado del paciente que permite complementar la impresión clínica sobre el paciente y de hecho también permite identificar comorbilidades que son claves para el abordaje del paciente.

Capítulo 2. Actualización del tratamiento de EPOC en fumadores y no fumadores

Sumario

- Farmacológico
- No farmacológico
- Quirúrgico
- Esquema Nacional de tratamiento

Un adecuado abordaje terapéutico tiene gran impacto en el estado clínico y pronóstico del paciente, es importante la actualización constante en terapias farmacológicas las cuales permiten la selección del medicamento más seguro, eficaz y accesible ya que es de gran relevancia que el paciente pueda tener adecuado apego terapéutico al medicamento o la combinación de medicamentos que muchas veces es necesaria en el tratamiento de EPOC, a continuación se aborda el manejo terapéutico con fármacos individuales o combinados según el grado en el que se encuentre el paciente, también se incluyen las medidas no farmacológicas que son un pilar fuerte en el mantenimiento y seguimiento patología crónica a lo largo de todo el curso de la enfermedad, se menciona el abordaje quirúrgico ya que en los pacientes que sí cumplen con las condiciones es una opción viable que permite mejorar la calidad de vida y se toma en cuenta el protocolo nacional básico, ya que con el contexto del país se permitirá analizar la realidad nacional respecto a la terapéutica ideal según guías de referencia internacionales.

2.1 Farmacológico

La terapia farmacológica se utiliza para modificar características de la enfermedad y en el caso de EPOC se busca reducir la sintomatología, riesgo y severidad de las exacerbaciones, así como, mejorar el estado general del paciente y la tolerancia al ejercicio. La elección del medicamento o la combinación de ellos depende principalmente de factores como clasificación del paciente, disponibilidad del medicamento en el país, preferencias del paciente, efectos adversos, comorbilidades y la capacidad económica del paciente para costear los medicamentos.⁵⁷

2.1.1 Pacientes Pre-GOLD

Son pacientes que presentan síntomas parecidos a pacientes con EPOC (disnea, tos o producción de esputo) y anormalidades en la estructura pulmonar, pero sin limitación de flujo de aire asociada, por lo que varios autores han evaluado la importancia de incluir esta clasificación al momento de considerar las medidas terapéuticas, ya que con la clínica evidente es

imprescindible abordar al paciente antes del desarrollo síntomas poco reversibles como la limitación de flujo aéreo. Este tipo de pacientes deben ser sometidos a terapia de prueba con un solo broncodilatador el cual actúa en el tono del músculo liso que rodea las vías aéreas mejorando el flujo espiratorio y ampliando las mismas, estos fármacos tienden a reducir la hiperinsuflación dinámica en reposo y durante el ejercicio. Dentro de los fármacos de elección se encuentran los Beta₂ agonistas de acción corta (SABA), como el salbutamol, los cuales disminuyen los síntomas en los primeros 10 minutos y cuyos efectos pueden durar de 4-6hrs, se indica en vía de administración inhalada porque representa menor riesgo de efectos adversos sistémicos. Es importante realizar una reevaluación del paciente en un período de 3 a 6 meses posteriores para valorar la relación dosis-respuesta y con ello tomar la decisión de continuar u omitir el abordaje terapéutico y mantener las terapias no farmacológicas.⁵⁷

2.1.2 Pacientes GOLD A

Es importante tomar en cuenta que los pacientes en esta clasificación de EPOC tienen mayor pérdida de función pulmonar con cada exacerbación, hallazgo lógico considerando que los pacientes con enfermedad moderada tienen mejor FEV₁ y por ende mayor función pulmonar que perder. Los pacientes ubicados en el grupo A son pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC que se caracteriza por escala de disnea con puntaje de 0 a 1 o evaluación CAT <10 puntos y con o sin presentación de 1 exacerbación pero que no amerita ingreso intrahospitalario. La base del tratamiento consiste en implementar medidas farmacológicas más estrictas ya que la intervención en etapas iniciales de EPOC permite disminuir la progresión en la caída de la función pulmonar y mejorar la calidad de vida obteniendo así mejores resultados en el pronóstico.⁵⁸

Las guías actuales recomiendan utilizar fármacos de la familia de broncodilatadores de acción corta o prolongada, Los broncodilatadores Beta₂ agonistas de acción corta (SABA) demuestran ser seguros y efectivos para utilizarlo como terapia de rescate o con horario en pacientes con EPOC y tienen duración de 4 hasta 6 horas, a diferencia de los B₂ agonistas de acción larga (LABA) demuestran duración de más de 12 horas B₂ agonistas de acción larga demuestran duración de más de 12 horas. El Formoterol y salmeterol son LABAS utilizados 2 veces al día debido a que mejoran significativamente la FEV₁, volúmenes pulmonares, disnea, exacerbaciones y estado general pero no tienen impacto en la mortalidad o en la cifra de disminución de la función pulmonar. Dentro de los efectos adversos de este grupo de fármacos se encuentra la estimulación a respuesta Beta₂ agonista ya que pueden producir taquicardia sinusal en reposo y tiene potencial de precipitar, enfermedades cardiovasculares sin embargo, no existe relación en el uso de dichos fármacos y la pérdida de función pulmonar o aumento en la mortalidad en pacientes con EPOC.⁵⁸

2.1.3 Pacientes GOLD B

La diferencia que coloca al paciente en este grado se basa principalmente en el antecedente de exacerbaciones ya que estos pacientes presentan más de 1 o 2 exacerbaciones de las cuales mínimo una amerita ingreso hospitalario, sin embargo, la mayor parte de estos pacientes mantienen valores de la escala de disnea (mMRC) de 0 a 1 y de la evaluación CAT <10 puntos. Actualmente para esta categoría existe la posibilidad de realizar, en algunos pacientes, una subdivisión para fines terapéuticos en la cual se obtienen 2 subgrupos; BX1: paciente con escala de disnea mMRC=2 y sin comorbilidades cardiovasculares y por otro lado BX2: cuyos pacientes presenten al menos una exacerbación que amerite hospitalización, escala de disnea mMRC >2 y además padezcan de comorbilidades cardiovasculares. La terapia inicial en este grupo consiste en broncodilatadores de acción prolongada, dichos broncodilatadores de forma inhalada son superiores a los broncodilatadores de acción corta utilizados como terapia de rescate. No existe evidencia que recomiende específicamente una sola clase de broncodilatador de acción prolongada así que al escoger el medicamento es importante tomar en cuenta la decisión propia del paciente evaluando de forma individual sus posibilidades confrontadas con el criterio del médico tratante, por esta razón es posible seleccionar dos grupos de broncodilatadores con grandes beneficios evidentes.¹³

El primer grupo corresponde a los B₂ agonistas de acción prolongada (LABA) que se caracteriza por realizar una función de broncodilatación al unirse, en la membrana celular de músculo liso de las vías aéreas, al receptor adrenérgico B₂ como lo son los medicamentos altamente selectivos Formoterol, Salmeterol, Indacaterol, Olodaterol o Arfomoterol entre otros, los cuales se encuentran en presentación para vía de administración inhalada y tienen un período de acción desde 12hrs hasta 24hrs en el caso del Indacaterol y Olodaterol. Dentro del siguiente grupo se encuentran los anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) los cuales bloquean competitivamente el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina en la musculatura lisa de las vías aéreas permitiendo una adecuada dilatación bronquial, los fármacos más mencionados y utilizados son bromuro de ipratropio, oxitropio y tiotropio pero también puede encontrarse otros fármacos de la misma familia como lo son bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio y revafenacin los cuales tienen mayor uso y disponibilidad en países europeos. En algunos casos como en pacientes con disnea severa y los pertenecientes al subgrupo BX2 es necesario utilizar doble terapia con LABA + LAMA como abordaje y acercamiento agresivo. Los pacientes de esta clasificación (GOLD B) son muy inestables y con manifestaciones heterogéneas por lo que corren alto riesgo de exacerbaciones por ello es importante abordar al paciente valorando constantemente la respuesta y mejoría a la terapia con uno o varios medicamentos.^{35,57}

2.1.4 Pacientes GOLD C

Los pacientes ubicados en esta clasificación tienden a presentar mayor riesgo a complicaciones y mortalidad debido a la pobre función pulmonar, sintomatología variable como escala de disnea mMRC >2 y evaluación CAT >10 puntos, actualmente las exacerbaciones son un punto importante de corte y delimitación de este grupo de pacientes por lo que el objetivo principal del manejo terapéutico se basa en tratar de disminuir el riesgo a exacerbaciones. Con este tipo de pacientes se tienen varias alternativas de tratamiento, pero es recomendable iniciar con un solo fármaco, en este caso lo ideal es iniciar con un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada (LAMA) ya que presenta efectividad superior en la prevención de exacerbaciones respecto a un LABA.^{13,62}

Si el control de los síntomas y las exacerbaciones representa un reto en el paciente se prosigue a escalar en la terapéutica y se inician medicamentos combinados como la opción de utilizar 2 broncodilatadores como LABA+LAMA inhalados, las combinaciones más comunes utilizadas actualmente son; Formoterol/Aclidinio, Olodaterol/tiotropio, Formoterol/Glicopirronio los cuales presentan un período de acción de 12hrs hasta 24hrs lo cual implica una gran ventaja en el apego terapéutico porque son 1 o 2 dosis al día, la elección de esta combinación de medicamentos ha evidenciado efectividad en la prevención de exacerbaciones en pacientes con recurrencias en agudizaciones e ingresos hospitalarios. Como parte de las opciones terapéuticas, en algunos pacientes aún es aceptado implementar el uso adicional de Corticosteroides inhalados (CI) pero es necesario valorar el caso de forma individual ya que actualmente se recomienda utilizar terapia doble con LABA/LAMA^{35,59}

2.1.5 Pacientes GOLD D

A este grupo de pacientes es importante brindarles evaluación periódica ya que son pacientes que presentan más de 2 exacerbaciones que ameritan ingreso hospitalario y sintomatología severa como disnea limitante y una evaluación CAT > 20 puntos, por esta razón son pacientes que se encuentran en alto riesgo de mortalidad y de interrupción de actividades diarias ya que son muy limitados por la EPOC propiamente y comorbilidades coexistentes. En general la terapia farmacológica en algunos pacientes puede iniciar con un broncodilatador LAMA ya que ha sido evidenciado que tiene efecto en el mejor control de disnea y de exacerbaciones. Sin embargo, en pacientes con síntomas severos, especialmente la disnea grado 3 o 4 y amplia limitación de la actividad física se debe seleccionar terapia broncodilatadora con LAMA/LABA como tratamiento inicial con dosis cada 24hrs ya que en estos casos el paciente se verá beneficiado con mejoría en el FEV₁ y tendrá mejores resultados que al utilizar solamente un

fármaco. La prevención de exacerbaciones no ha sido demostrada con el uso de terapia doble por lo que es importante basar las indicaciones de esta terapia principalmente en el nivel de gravedad de los síntomas.^{35,58}

Algunos pacientes con criterios como eosinofilia >300cel/ul e historia reciente de más de 2 exacerbaciones por año son identificados como pacientes con alto riesgo de exacerbaciones y progresión rápida de la caída de función pulmonar por, lo que son pacientes que pueden ser beneficiados ampliamente por el uso de corticosteroides (CI) valorando siempre la respuesta al medicamento en los pacientes de forma individual. En varios estudios se ha demostrado que los pacientes con EPOC severo se benefician con el uso cada 24hrs de tiotropio/umeclidinio con mejoras significantes en el FEV₁ y la sintomatología. El uso prolongado de tiotropio refleja un potencial para preservar la función pulmonar e incluso se ha demostrado que en algunos pacientes retrasa la caída de la función pulmonar en hasta 5ml por año. El uso de CI/LABA ha evidenciado mejoras en el FEV₁ y en los síntomas en pacientes con EPOC moderado a severo incluso se han demostrado mejores resultados que utilizando monoterapia con cualquier broncodilatador.⁶¹

La combinación Fluticasona/Salmeterol ha demostrado en algunos pacientes una reducción de hasta el 25% de exacerbaciones lo que demuestra un beneficio significativo en comparación a monoterapia farmacológica. La combinación de Fluticasona/Vilanterol ha demostrado la mejoría en el apego por parte del paciente ya que es una dosis diaria, la eficacia clínica es comparable con Fluticasona/Salmeterol después de 12 semanas de uso con mejores resultados en la FEV₁ sin embargo la combinación de Fluticasona/Vilanterol está asociada a mayor riesgo de neumonía.⁵⁷ En pacientes que desarrollen exacerbaciones a pesar del uso de LABA/CI se recomienda escalar a terapia triple añadiendo un LAMA, como alternativa también se puede utilizar la ya mencionada terapia doble con LABA/LAMA si hay mala respuesta al tratamiento con CI o si los efectos adversos sobrepasan los beneficios para el paciente. Actualmente las guías GOLD no recomiendan el uso de corticosteroides orales (CO) por el alto riesgo de toxicidad y los efectos adversos como hiperglicemias, hipertensión, osteoporosis y miopatías. Por estas razones los CO deben ser indicados en pacientes quienes a pesar de la adecuada terapia broncodilatadora inhalada solo presentan mejoría significativa con el uso de corticosteroides por vía oral, a estos pacientes se les conoce como "dependientes de esteroides", en los pacientes con clara indicación de utilizar los CO es importante administrar fármacos de control adicionales como los antihipertensivos, hipoglicemiantes y control estricto de constantes vitales para evitar complicaciones por los efectos secundarios.⁵⁸

2.2 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento integral de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como de cualquier enfermedad crónica, es de vital importancia en el transcurso de la vida de los pacientes, ya que ayuda no solo a recuperar de la enfermedad orgánica, sino que también a recuperar de la enfermedad en aspecto emocional y psicológico. Esto está determinado desde la firma de la carta de Ottawa en 1986, cuando se ya se tomaba en cuenta que la salud no era solamente la ausencia de enfermedad física sino el total bienestar físico, mental y emocional; razón por la cual hoy en día la rehabilitación de los pacientes abarca varios aspectos que se deben modificar para una correcta reincorporación a la vida diaria, estos aspectos incluyen la práctica de adecuados estilos de vida saludables, principalmente cero consumo de tabaco, realización de actividad física constante, alimentación balanceada, adecuadas prácticas de horas de sueño, higiene. Obviamente esto no se logra únicamente por el paciente ya que es necesario un abordaje multidisciplinario, multisectorial, para brindar la mejor calidad de vida a las personas.⁶⁰

Existe conocimiento que muchas veces el tratamiento farmacológico convencional no es efectivo, o es parcialmente beneficioso en el mejor de los casos, muy pocas veces se le presta atención a los factores que llevan al fracaso del tratamiento, como disponibilidad, accesibilidad, la psicología de cada paciente, conocimiento de riesgos, entre otros factores. Existen infinidad de factores de riesgo que promueven un ambiente propicio para desarrollar una enfermedad, así como también factores protectores que ayudan a evitar el desarrollo de una enfermedad; actualmente en el área psicológica se maneja el término de psicología positiva, que hace referencia a que se deben reforzar todos los aspectos positivos, que evitan el desarrollo en alguna enfermedad; algo similar a la prevención primaria, pero aplicada a la psicología.⁶¹

2.2.1 Estilo de vida

Los estilos de vida saludable deben ser aplicados a toda la población sin distinción de género, edad, raza o estrato social, entrando en un punto de derecho humano fundamental, siendo este el derecho a la salud. Mientras los seres humanos practiquen estos estilos y además las autoridades e instituciones sanitarias de cada país los promuevan, la salud de la población mejorará sustancialmente, así como su calidad de vida. Cercano a los años 80, se da a conocer más la pandemia mundial de enfermedades crónicas, por lo que se plantean nuevas ideas de promoción de buenas prácticas de salud, comida saludable, ejercicio diario, cero consumos de

alcohol y tabaco, entre otros. La modificación de estilos de vida se considera una estrategia de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, tal es el caso de EPOC ya que, a través de evitar el hábito tabáquico, tabaquismo pasivo y exposición de contaminación ambiental derivada de combustión de materiales como leña o desechos sólidos, es posible prevenir el apareamiento de la enfermedad pulmonar. Las estrategias de prevención deben ser priorizadas, debido a que prevenir una enfermedad es más fácil que tratarla una vez instaurada.^{62 60}

2.2.2 Cese de tabaquismo

Una parte fundamental en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el abandono del tabaco; también es un elemento fundamental en la disminución del riesgo a sufrir otras enfermedades cardiovasculares o neoplásicas. Algunas características de los fumadores que tiene la EPOC, los hacen distintos a los demás fumadores como que fuman mayor número de cigarrillos al día, o que hacen inhalaciones más profundas y de mayor duración, mayor adicción a la nicotina y mayor problema para el abandono del cigarrillo. Por lo que al ser el factor número uno de mal pronóstico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el desarrollo de tratamientos y las mejoras en el mismo se ha ido integrando paulatinamente. Estudios mostraron que la terapia de reemplazo de la nicotina era fundamental para el abandono del tabaco, esto pudiendo ser de distintas formas como el chicle de nicotina, inhaladores, cigarrillos electrónicos u otros; esto apoyado con terapia cognitiva conductual, pacientes que tenían mayor porcentaje de dejar de fumar entre 23% frente a 10% en los que se utilizaba placebo.⁶³

Otro tratamiento alternativo que se ha ido estudiando ha sido el fármaco antidepresivo Bupropión, el cual ha tenido resultados confortantes en los 6 meses siguientes a su uso respecto a los pacientes que han utilizado placebo, de 16% mayor efectividad frente a un 9%. Otro fármaco en constante estudio es la vareniclina, el cual se ha visto que en un inicio presentaba 18,6% mayor efectividad frente a un 5,6% con relación los pacientes que utilizaban placebo. En la actualidad estos son las 3 formas más estudiadas para el abandono del tabaco, encontrándose que combinada con la terapia cognitivo conductual puede llegar a alcanzar niveles de abandono positivos y de esta manera llegar a un resultado significativo en la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{63 64}

2.2.3 Fisioterapia pulmonar

La rehabilitación respiratoria con fisioterapia tiene un apartado de importancia ya que se ha visto notablemente que mejora las condiciones de vida en cuanto a la sintomatología propia de la patología, principalmente en la disnea, la expectoración, mejor en el estado funcional en las actividades diarias, menor fatiga, así como mayor tolerancia para realizar ejercicios con mejor

respuesta a la captación de oxígeno y a su vez mejorando la fuerza de los músculos de la respiración. A lo largo de la aplicación de fisioterapia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se visto que es muy importante para los pacientes en aspectos principales, como la mejoría clínica general debido a la reducción de los síntomas, pero se debe resaltar que la fisioterapia debe ser constante para que alcance su máximo efecto. Dentro de las principales técnicas de fisioterapia se encuentra la reeducación respiratoria, en la que se les enseña a los pacientes una manera adecuada en la que deben realizar los movimientos de la respiración, manejando el control respiratorio por medio del control del diafragma lo cual disminuirá el gasto de energía y brindará mejor trabajo respiratorio y en menor medida el control de los labios para asegurar una entrada y salida de aire sin escape. ⁶⁵

Otra técnica dentro de la fisioterapia pulmonar es la ventilación dirigida en la que se busca que los pacientes puedan dirigir el patrón respiratorio, tanto en reposo inicialmente, como en el ejercicio seguidamente. Las maniobras de fisioterapia realizadas también van dirigidas a los diferentes tipos de pacientes ya que algunas se realizan en decúbito supino, decúbito prono o en sedestación dependiendo del fenotipo o características clínicas del paciente. La fisioterapia también incluye técnicas de relajación como la sofrología, técnica de Schultz, Jacobson o el yoga, todos estos involucran la relajación y la concentración para lograr tener un control interno de la conciencia de los movimientos respiratorios. ⁶⁵

Debido a que parte de la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la inflamación pulmonar en general, la secreción bronquial es un síntoma clínico primordial que aqueja a los pacientes y que puede ser tratado con fisioterapia; la limpieza bronquial se realiza por medio de técnicas que buscan la eliminación o la expectoración de las secreciones, para ello son necesario 2 actividades, la primera es la humidificación de las secreciones, ya sea por el consumo de abundante agua o por medio de las nebulizaciones, con ello es más fácil el movimiento y excreción de las mismas. Un siguiente elemento es el aclaramiento mucociliar, que se logra mediante técnicas como flujo espiratorio forzado, presiones torácicas o abdominales manuales, todas dirigidas, todas estas técnicas se dirigen a que las secreciones puedan ser expulsadas de forma natural. También de manera convencional, son utilizadas las maniobras de vibración manual y drenaje postural, que de igual forma ayudan a que las secreciones sean expulsadas de mejor manera. Todas estas maniobras de fisioterapia son parte del tratamiento no farmacológico, las cuales han ido tomando mayor relevancia, por las mejoras notorias en la calidad de vida de estos pacientes y los beneficios son evidentes entre la sexta y la octava semana, pudiendo aplicarse tanto dentro del hospital como en el domicilio; la fisioterapia aplicada

en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la efectividad de mejoría representa un nivel A de evidencia.^{65 66}

La actividad física también puede estar a cargo de la fisioterapia, la cual debe ser individualizada en cada paciente dependiendo de las capacidades y función pulmonar que presente, una prueba básica que sirve para clasificar a los pacientes es la prueba de caminata de los 6 minutos, la cual busca evaluar los sistemas respiratorio y cardiovascular principalmente, de manera que los pacientes caminan a la máxima velocidad posible durante 6 minutos la máxima distancia. Dentro de la prueba se miden valores como frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, frecuencia respiratoria y entre otros. De esta manera se puede categorizar el estado físico de los pacientes y con base en ello, poder aplicar una rutina deportiva adecuada.^{67 68}

2.2.4 Cambios en el ambiente del paciente

Los cambios ambientales en la vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica deben abordarse dentro de un contexto de tratamiento integral, ya que hoy en día el medio ambiente en el que vivimos está altamente contaminado con distintas formas de humo como el de tabaco, el humo de industrias, biomasa, combustibles, lluvias ácidas; es por ello cada paciente debe educarse para que realice cambios del entorno en el que vive. A pesar de que las medidas se conocen, muchas veces los pacientes muchas veces no están en la capacidad de realizar los cambios necesarios; en países como México se ha introducido una herramienta para las personas que son de escasos recursos y que utilizan la leña como principal método para el fuego en la cocina y que no cuentan con la capacidad de cambiar a estufa de gas. Esta herramienta es la estufa ahorradora de leña, la cual tiene efecto positivo en el medio ambiente al disminuir la deforestación, haciendo un ahorro aproximado de entre 40% y 60% de recurso natural, así como la menor producción de humo, por el mejor aprovechamiento de la leña.⁶⁹

2.2.5 Nutrición

La nutrición tiene un papel inherente ante la recuperación y rehabilitación de cualquier patología, ya que es de esta manera el cuerpo obtiene todos los micro y macronutrientes necesarios para el correcto funcionamiento del organismo. La nutrición tiene efecto antes, durante y después del padecimiento de la enfermedad. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha visto que los pacientes adquieren una tendencia a la desnutrición, por mala alimentación, así como el uso aumentado de la musculatura de la respiración; el hecho de poseer alguna patología concomitante contribuye a que se pueda desarrollar malnutrición. La mala nutrición genera defectos en la reparación tisular, pérdida de masa muscular o densidad ósea y agudizaciones o recaídas, en última instancia se ha visto que se desarrolla una caída más

prominente de la FEV₁ que en pacientes con adecuado estado nutricional. Actualmente se utilizan fórmulas particulares o tablas de la OMS para clasificar a los pacientes y determinar las necesidades y aportes nutrimentales individualizados. En términos generales las dietas que tienen un constante aporte de frutas, verduras, fibra, pescado se asocian a menor riesgo de desarrollar EPOC. Así mismo se debe procurar mantener los niveles adecuados de vitaminas A, C, D, E, ya que se han considerado como factores protectores ante la EPOC; la vitamina D se asocia directamente como factor protector de la función pulmonar. En consideración a este tipo de dieta, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica deben basar su estilo de vida dietética en un tipo saludable y sostenible como la dieta del mediterráneo, que involucra todo tipo de alimento saludable, el evitar la pérdida de peso abrupta que llegue al estado de desnutrición o que se alcance un peso adecuado en pacientes obesos, son metas que en todo paciente con patología crónica se deben tener en cuenta, esto antes de necesitar directamente los suplementos vitamínicos puros. El consumo constante de agua pura es importante, ya que este no solo sirve como el líquido vital de la vida, sino que también es necesario para humidificar las secreciones de los pacientes con secreciones pulmonares que en determinado momento necesitan expulsar del organismo.⁷⁰

Se ha estudiado que la desnutrición se presenta en un 30-60 % de pacientes hospitalizados y en un 10-45 % de pacientes ambulatorios; también el exceso de peso genera un estado general inflamatorio. Algo que a priori no se valora con frecuencia, ya que la mayoría de las patologías crónicas está asociada a un consumo excesivo, poco saludable, dominado por grasas, con pesos excesivos; por otro lado, es común que el bajo peso se relacione a un pronóstico menos favorable. En un estudio realizado a 50 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se observó que sí se presentan los distintos fenotipos nutricionales y que en determinado momento en la práctica clínica se necesitará atender e individualizar un apartado nutrimental que se acople a cada paciente para mejorar la calidad de vida.⁷¹

2.3 Quirúrgico

El tratamiento de EPOC va direccionado al manejo adecuado de la enfermedad con amplio enfoque de mejorar la calidad de vida del paciente y de disminuir las agudizaciones más que a la cura de dicha patología. La terapia intervencional incluye procedimientos invasivos que incluyen la manipulación de volúmenes pulmonares mediante cirugía torácica, trasplante pulmonar y procedimiento mediante broncoscopía. Estas opciones terapéuticas deben ser indicadas en pacientes que han sido evaluados de forma extensa para determinar que cumplen con indicaciones para dichos procedimientos sin poner en riesgo la vida o la calidad de vida post

operatoria. Generalmente los pacientes seleccionados son aquellos que poseen síntomas graves y recurrentes asociados a hiperinsuflación pulmonar a pesar de tener un adecuado manejo farmacológico y de medidas de soporte.⁷²

2.3.1 Cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP)

Es un proceso quirúrgico que ha sido estudiado desde los años 60's bajo el concepto de que pulmones más pequeños pueden restaurar la eficacia del bombeo respiratorio en el cual se realiza resección de ciertas áreas pulmonares no funcionales, hiperinsufladas y previamente identificadas para reducir la hiperinsuflación que impide el adecuado intercambio gaseoso, logrando con esto mayor efectividad en los músculos respiratorios por medio de la mejora en la eficiencia mecánica, aumento del retroceso elástico de los pulmones, mejor circulación del flujo espiratorio y reducción de exacerbaciones. Esta alternativa terapéutica está indicada principalmente a pacientes del fenotipo agudizador con enfisema refractario al tratamiento, síntomas incapacitantes y evidencia de FEV1 <35% ya que en estos casos puede contribuir a mejorar los síntomas, la función pulmonar, tolerancia al ejercicio físico e incluso aumentar la supervivencia en este grupo de pacientes. Aún existe controversia sobre este método y actualmente ha disminuido su uso por el aumento de las técnicas de broncoscopía, es de gran importancia realizar estudios a detalle de la condición del paciente para la valoración de criterios que justifiquen y apoyen la indicación de este procedimiento, la CRVP debe ser realizada en instituciones especializadas donde sea posible estudiar completamente al paciente. Este procedimiento también puede ser útil como método puente o alternativa en un paciente en espera de trasplante pulmonar, tratamiento de neoplasia pulmonar estadio I y reducción de hiperinsuflación unilateral del pulmón nativo después de trasplante pulmonar.⁷²

2.3.2 Bullectomía

El enfisema provoca atrapamiento de aire y formación de sacos insuflados de diferentes tamaños a lo que se le denomina bulla pulmonar, dichos espacios aéreos con paredes finas pueden producir colapso del parénquima circundante debido a su crecimiento progresivo, el síntoma más común en un paciente con enfermedad bullosa es disnea y se confirma con estudios de imagen. La existencia de bullas de gran tamaño que ocupan de 30-50% del hemitórax es una indicación clave para realizar el procedimiento quirúrgico denominado bullectomía en el cual se remueven las bullas de gran tamaño causantes de pobre intercambio gaseoso o complicaciones de compresión. Es de gran importancia conocer el historial médico completo del paciente, examen físico y de pruebas complementarias ya que los pacientes con hipertensión pulmonar, hipercapnia y enfisema severo están contraindicados para este procedimiento. En pacientes seleccionados y

ampliamente estudiados para este procedimiento, se han evidenciado beneficios como disminución de la disnea, mejoría en la función pulmonar y mejor tolerancia a la actividad física habitual o ejercicio.³⁵

2.3.3 Trasplante Pulmonar

Es un procedimiento quirúrgico complejo con significativo riesgo perioperatorio de morbilidad y mortalidad por esta razón es prudente considerar todas las contraindicaciones, comorbilidades y examen físico completo del candidato a recibir trasplante pulmonar. En la última actualización realizada en el año 2015, la Sociedad Internacional de trasplantes de corazón y pulmones estableció una lista de contraindicaciones a considerar al momento de la valoración de trasplante de estos órganos con la intención de presentar posibles escenarios clínicos y resaltar las principales áreas de preocupación, dentro de las contraindicaciones absolutas se encuentran; pacientes con historia de menos de 2 años de remisión de algún tipo de cáncer particularmente leucemias, sarcoma, melanoma, cáncer de mama, vejiga o riñón, ya que desafortunadamente incluso los pacientes con 5 años de remisión aún presentan riesgo alto de recurrencia, Los pacientes con disfuncionalidad no controlada de órganos diana, enfermedad coronaria no corregida, disfunción coronaria, problemas de coagulación, infecciones virales o bacterianas mal controladas, evidencia de tuberculosis activa, deformidad torácica o espinal, Obesidad grado II o III, mal apego al tratamiento médico actual o historia de abandono recurrente de medicamentos, soporte económico inadecuado, problemas psiquiátricos no controlados también forman parte del grupo de contraindicaciones absolutas.⁷⁶

Dentro de las contraindicaciones relativas que sugieren realizar el procedimiento si el beneficio supera los riesgos para el paciente, se encuentran; edad mayor a 65 años, obesidad grado I, trastorno de desnutrición, osteoporosis, antecedente de cirugía torácica extensa, colonización con patógenos resistentes, pacientes con hepatitis B o C, pacientes con VIH y comorbilidades de base como hipertensión, coronariopatía, diabetes mellitus, epilepsia, trombosis venosa central la cuales deben de ser controladas de forma estricta previo al trasplante. En el caso de EPOC los pacientes con grado avanzado de la enfermedad, disnea limitante y evaluación CAT >10 puntos son candidatos principales para trasplante pulmonar y por esta razón es muy importante ser rigurosos respecto a las indicaciones y contraindicaciones, ya que en pacientes con al menos 3 exacerbaciones en un período de 1 año o a episodio de falla respiratoria con hipercapnia tienen riesgo aumentado de mortalidad y se recomienda mantenerlos en lista de espera para el procedimiento.⁷³

Una vez se ha evaluado rigurosamente al paciente candidato y se decide proceder con el trasplante pulmonar se ha evidenciado que el procedimiento es una alternativa adecuada para lograr mejoría significativa de estado de salud y la capacidad funcional pulmonar y cierto aumento en la sobrevida del paciente. Aproximadamente 70% del total de pacientes trasplantados reciben trasplante de ambos pulmones. En investigaciones realizadas a inicios de la implementación de trasplantes unilaterales se evidenció discordancia ventilación/perfusión factor que aumentaba la hiperinsuflación en el pulmón nativo con perfusión aumentada al del aloinjerto, por esta razón a lo largo de la investigación retrospectiva se han evidenciado diferencias potenciales de sobrevida en pacientes que sí reciben trasplante bilateral. La media de supervivencia en pacientes EPOC post trasplante pulmonar ha aumentado de 5.5 años a 7 años en pacientes que reciben trasplante bilateral y 5 años en pacientes que reciben trasplante unilateral. ⁷⁴

2.3.4 Intervención por medio de broncoscopía

En la actualización de procedimientos y en la búsqueda de métodos menos invasivos surge la alternativa de utilizar la broncoscopía para reducir la hiperinsuflación en pulmones con enfisema severo por lo que es una terapia que ha adquirido mayor interés e investigación por su eficacia potencial, fácil acoplamiento para más grupos de pacientes, menor mortalidad y menores costos para la salud pública y para el paciente. Dentro de las principales técnicas se encuentran las válvulas endobronquiales las cuales fueron desarrolladas en el último siglo, estos dispositivos bloquean el flujo de aire atrapado en el lóbulo afectado durante la inspiración mientras permiten la emisión de secreciones y aire durante la espiración. Se ha evidenciado que mejoran la función pulmonar, sintomatología y tolerancia al ejercicio en pacientes con enfisema y presentación heterogénea de difícil control. La colocación de estos dispositivos se realiza mediante broncoscopía y la técnica consiste en colocar las válvulas en un catéter receptor que es introducido por el broncoscopio flexible, las válvulas se expanden a su forma original después de descargarlas del catéter. ⁷⁵

2.4 Esquema nacional de tratamiento

Resulta complejo pensar que en todos los países del mundo se pueda adoptar un único tratamiento estándar, ya que no todos ellos cuentan con las mismas capacidades económicas, tanto las autoridades de salud como la población en general, tienen un margen de diferencias económicas, que crean un desequilibrio de oportunidades en cuanto a salud se refiere. Los países más ricos, tienen las posibilidades más altas de brindar el mejor tratamiento posible a sus ciudadanos, ya que la mayoría de las veces, son estos mismos países los que desarrollan los tratamientos, por ello son quienes pueden comercializarlo, así como invertir en la investigación

de nuevos tratamientos. Por el contrario, los países menos desarrollados se ven en la necesidad muchas veces de utilizar tratamientos similares, con fórmulas derivadas de los medicamentos originales, que en la mayoría de los casos poseen un costo mucho más accesible para los recursos de la población. Incluso por esta razón es que los países en vías de desarrollo muchas veces se ven en la necesidad de adaptarse a los tratamientos que no son los más actuales, pero que a su vez son a los que pueden acceder. En Guatemala los departamentos médicos internos de los distintos hospitales de la red de salud nacional realizan sus propios esquemas o protocolos de manejo de las diferentes patologías, esto con el fin de crear un estándar interno que les permita poder manejar a los pacientes de forma más unificada. Una de las instituciones que desde el 2009 ha tenido una guía interna de manejo es el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, el cual ha ido actualizando cada cierto tiempo sus guías de manejo clínico.⁷

El manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el instituto guatemalteco de seguridad social (IGSS), según la guía de práctica clínica de esta institución para el año 2015, plantea dos ramas de terapéutica adecuada que consiste en tratamiento farmacológico y no farmacológico; en el tratamiento no farmacológico, tiene como acción principal el cese absoluto del tabaco. Para el tratamiento farmacológico, el tratamiento de exacerbaciones o de rescate son los fármacos 2 agonistas de acción corta SABA; estos medicamentos cumplen la función de cortar la exacerbación. En caso de que estos medicamentos no funcionan está indicado el uso de B2 agonistas de acción larga LABA que potenciarán el efecto broncodilatador o en su defecto medicamentos anticolinérgicos; los corticosteroides inhalados (CI) se recomiendan solo a pacientes que presenten exacerbaciones frecuentes con un FEV1 por debajo del 50%.⁷

La utilización de ventilación no invasiva se reserva para pacientes que no mejoran con los SABA/ LABA y que entran en falla ventilatoria hipercápnica. No se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para pacientes ambulatorios en tanto que se reserva para pacientes que están hospitalizados que presenten alguna exacerbación al igual que las metilxantinas. Dentro de estas indicaciones el hecho de que ningún fármaco modifica la progresiva disminución de la función pulmonar, se hace énfasis en el abandono del hábito tabáquico. El tratamiento multidisciplinario siempre es tomado en cuenta ya que como se ha mencionado, el aspecto nutricional y la fisioterapia son de vital importancia en el transcurso de la patología.⁷

Así mismo el hospital Roosevelt posee en su departamento interno posee un protocolo de manejo clínico del departamento de medicina interna en donde se brindan directrices generales del manejo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La premisa máxima del tratamiento es la suspensión del hábito tabáquico, para lo cual hace referencia que los pacientes

que no abandonan el cigarro poseen un mayor grado de deterioro al año, por lo que se hace especial énfasis en el tratamiento multidisciplinario enfocado en el efecto adictivo de la nicotina. Así mismo dentro del apartado de tratamiento no farmacológico, la reducción de las exposiciones a ambientes con humo, o aire contaminado son de primer orden, esto tomando en cuenta que la biomasa de nuestro país es abundante, usado principalmente para la cocina y también para la calefacción, también el humo de cigarro en los fumadores pasivos muchas veces no se le presta la atención adecuada, pensando que por no ser un fumador activo o principal no se tendrá ninguna consecuencia. La actividad laboral de los pacientes debe poseer características ergonómicas y de seguridad ocupacional, esto para no exponer a los pacientes a ambientes que empeoren o provoquen crisis.⁷⁹

La educación de los pacientes es un punto importante que se aborda en este protocolo hospitalario, ya que es el paciente el principal actor de su estado de salud; se le debe brindar todo el conocimiento acerca de su enfermedad, para que pueda tener conciencia y autonomía en todo momento. La vacunación y la actividad física se encuentran dentro del espectro de tratamiento no farmacológico que brindan a todo paciente que padece la EPOC; la vacunación obtiene su principal función al prevenir que los pacientes enfermen de otras enfermedades pulmonares que puedan inducir una exacerbación. La actividad física posee beneficios para toda patología crónica como, la menor presentación de exacerbaciones y el menor progreso o caída de la FEV1.⁷⁶

En cuanto al tratamiento con fármacos, se utilizan de forma general lo establecido por la Global Initiative, Obstructive Lung Disease del 2014, en el cual, los fármacos de primera elección y constituyen la base del tratamiento siendo estos los broncodilatadores B2 agonistas de acción corta, utilizando de entre 2 a 4 inhalaciones cada 4 a 6 horas. Como segunda opción se encuentran los broncodilatadores B2 agonistas de acción larga, que poseen la misma acción que los de acción corta, pero al ser más larga su duración, optimizan la calidad de vida de los pacientes, con menos exacerbaciones y ayudando con los síntomas nocturnos. El tercer grupo de medicamentos son los anticolinérgicos que de igual manera tienen principal efecto durante las exacerbaciones, pero pueden utilizarse en combinación con los broncodilatadores para aumentar su potencial. Por último, los corticosteroides representan la mejor elección para disminuir el componente inflamatorio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aunque su uso crónico, no se ha asociado a beneficio sobre la mortalidad. La combinación de B2 agonistas más corticosteroides inhalados son la base del tratamiento para los pacientes con síntomas persistentes.⁷⁹

Capítulo 3. Análisis

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), constituyó la tercera causa de mortalidad a nivel mundial para el año 2020, se estima que, de no tomar acciones oportunas, para el 2030 se esperarían aproximadamente alrededor de 8 millones de muertes por dicha patología. La EPOC se encuentra infradiagnosticada, lo que da como resultado un porcentaje bajo de personas que se encuentran en un tratamiento adecuado. Actualmente se sabe que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ocupa un lugar importante, tanto en países desarrollados como en los subdesarrollados, esto se debe principalmente a que existe un alto grado de tabaquismo en la población mundial, siendo éste el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la patología relacionada. No obstante, existen otros factores de riesgo que representan un porcentaje menor que también pueden significar un riesgo para desarrollar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tales como la exposición a biomasa derivada de actividades industriales que requieren combustión de materiales y en casos menos frecuentes, alteraciones genéticas identificadas luego de haber escalado en las posibles causas durante el estudio y seguimiento del paciente.^{3,4}

Estudios han revelado que los factores de riesgo a los que han sido expuestas las personas con EPOC inician a edades cortas, con lo cual el deterioro de la función pulmonar se instaura de manera temprana y transcurre de forma progresiva. Específicamente en países industrializados, la exposición al humo de tabaco a temprana edad es la primer causa para el desarrollo de EPOC, seguido por la exposición a biomasa que principalmente se emplea para la calefacción en áreas de temperaturas bajas; las grandes industrias urbanas propias de estos países también contribuyen a la contaminación del aire del ambiente en que se desenvuelve la población, con lo cual la exposición resulta de múltiples factores que en conjunto aumentan el riesgo de padecer la enfermedad.³¹

En los países en vías de desarrollo el consumo de tabaco es también la principal causa de desarrollo de EPOC, pero en éstos, la producción de biomasa toma un papel mucho más relevante, ya que, pasa a ser una herramienta esencial en la vida de las personas, utilizada fundamentalmente en la preparación de alimentos, lo que unido a la poca ventilación de las viviendas rurales conlleva un riesgo importante al que están expuestas las personas desde muy corta edad; sin embargo, los habitantes de esas regiones hacen uso de estas opciones debido a su accesibilidad y a su costo mucho menor en comparación con elementos combustibles de otro tipo. Lo mismo ocurre en ambientes laborales que utilizan la biomasa como elemento generador

de energía, como ya se indicó, por lo accesible y el ahorro económico. Siendo así, el conjunto de dichos factores de riesgo, los que duplican la posibilidad de que la persona adquiera EPOC. ³¹

Actualmente en el ámbito nacional, es muy escasa la información con la que se cuenta sobre la EPOC, debido a diversas causas, entre las que se puede mencionar: la poca importancia brindada a dicho padecimiento, el escaso financiamiento para llevar a cabo una amplia investigación, la carencia de herramientas adecuadas para realizar el diagnóstico respectivo y el número reducido de personal especializado en la rama de la neumología. Sin embargo, algunas entidades de salud, públicas y privadas, han realizado esfuerzos para promover la investigación en esta patología en nuestro país. ⁷

La EPOC se caracteriza por una obstrucción crónica al flujo de aire que es causada por una inflamación de las vías aéreas de menor calibre, así como destrucción del parénquima pulmonar, esto principalmente por mecanismos de estrés oxidativo, que altera la estructura celular en su funcionamiento y producción de fibrosis. Existen estudios que se han analizado biopsias de pulmones de pacientes con esta patología, en los que se evidencia principalmente, antracosis, burbujas enfisematosas, engrosamientos de los septos alveolares. Estos padecimientos en conjunto producen las anomalías funcionales, las cuales puede que no sean evidentes al inicio de la enfermedad como la limitación al flujo aéreo lo que se traduce en la reducción de la FEV1 y a su vez la disminución del índice FEV1/FVC, el cual a su vez sirve para realizar el diagnóstico; siendo positivo para la enfermedad cuando es menor a 0.70 este se puede ver afectado en los pacientes que ya presentan alguna sintomatología o que simplemente poseen algún factor de riesgo que se puede identificar en la consulta en el primer nivel de atención. ^{35,36}

Actualmente no se cuenta con adecuado manejo e identificación de los pacientes que poseen algún factor de riesgo o que ya presentan algún cambio funcional, aunque este no sea evidente, es por ello que siempre se habla que la EPOC es infradiagnosticada, pues al no realizar una adecuada historia clínica, puede confundirse con alguna patología infecciosa y no dársele el tratamiento adecuado. Otra de las causas por las que posee un bajo grado diagnóstico, es que los pacientes no consultan desde que inician los síntomas. Las principales razones por las que los pacientes no acuden de manera temprana están asociadas a sensación de una patología pasajera, adaptación al estado clínico, difícil accesibilidad a los servicios de salud. ³⁵

Los síntomas con los que se evidencia la patología son: tos productiva o no productiva, siendo este el principal síntoma, presentándose hasta en 75% de pacientes, disnea que es el síntoma por el que los pacientes acuden a la consulta médica, cambios de coloración de la piel, problemas de sueño, dificultad para realizar las actividades diarias, pérdida de peso; es

importante mencionar que muchos de los pacientes no poseen únicamente una patología, muchas tienen comorbilidades, como asma, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes mellitus, síndrome metabólico y en el peor de los casos neoplasia pulmonar asociada principalmente al tabaco, todas estas patologías agravan el cuadro clínico y por sobre todo el pronóstico. Por ello es crucial la realización de anamnesis y examen físico adecuado con los pacientes para detectar todos aquellos padecimientos que perjudiquen su recuperación ^{43-45,54,55}

La prueba diagnóstica confirmatoria y definitiva actualmente continúa siendo la espirometría, que es una prueba objetiva que mide la funcionalidad del pulmón y su capacidad en la mecánica respiratoria, la cual además de servir para el diagnóstico, es útil también para el seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, en la realidad nacional dicha prueba no está disponible para toda la población, incluso se puede decir que pocas personas tiene acceso fácil a ella, debido a que requiere equipo y personal especializado en realizar e interpretar la prueba, por lo que sólo hospitales de tercer nivel o del estrato privado la tienen disponible. Si bien, es de vital importancia el tratamiento adecuado y oportuno de esta patología, el diagnóstico es primordial, por lo que la descentralización de pruebas diagnósticas son una vía a valorar para que toda la población tenga acceso a esta y a otras pruebas. Como en muchas otras patologías se ha estado evaluando y estudiando pruebas complementarias y nuevas formas de ayuda diagnóstica y de seguimiento, como pruebas de imagen y biomarcadores séricos, pero hoy en día sigue siendo la espirometría el gold estándar para el diagnóstico de la EPOC, por ello la implementación de dicha prueba en todos los niveles de atención significaría un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. ^{47,49,50,52}

Como se ha señalado, el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC es el tabaquismo, por lo que el tratamiento de ésta se ha ido enfocando cada vez más en mejorar las terapias dirigidas al abandono del hábito tabáquico, ya que, si no se tiene un conocimiento amplio de los determinantes del tabaquismo, el solo hecho de tratar los síntomas no tienen beneficio alguno. El tabaco está compuesto de una gran gama de elementos que son potencialmente dañinos para el organismo, tanto que para muchas enfermedades el tabaquismo es un factor principal para su desarrollo, tanto en la presentación de fumador activo, como en la de fumador pasivo. La inhalación del producto de la combustión de los componentes del cigarrillo, es la causa primordial de la modificación del parénquima de forma progresiva y es la causa de que a largo plazo la funcionalidad pulmonar sufra un deterioro significativo; no obstante, no es este el principal problema de un fumador crónico, sino que lo es la nicotina, que realiza un efecto adictivo trabajando a nivel del sistema nervioso central, llevando a los pacientes con la dificultad de abonarlo voluntariamente. ^{9,10}

Los datos más recientes sobre el tabaquismo para Guatemala, según la encuesta realizada en el 2016 revelan que 15.7% de la población jóvenes de entre 13 y 15 años son fumadores y un 15.2% tienen algún factor para realizarlo en el futuro. Tal como se ha mencionado el ser fumador pasivo, conlleva también un riesgo de desarrollar alguna afección pulmonar, cardiovascular o neoplásica, se calcula que aproximadamente 600,000 muertes se han producido en todo el mundo asociado al tabaquismo pasivo. Muchas de las dificultades que se han presentado respecto al abandono del tabaco se originan del desconocimiento sobre el riesgo de ser fumador activo o pasivo. ^{8,9,12,13}

Las principales terapias estudiadas en la actualidad, en relación con la eliminación del hábito tabáquico, han demostrado tener un porcentaje de efectividad considerable, y para tener un mejor resultado se han combinado terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas, sin embargo, aún no están disponibles para todas las poblaciones. La primera herramienta utilizada en el tratamiento del tabaquismo al alcance de la mayoría de las personas consiste en gomas de mascar, tabletas o cigarrillos electrónicos, cuyas presentaciones aportan al organismo una dosis mínima de nicotina, pues basan su efectividad en actuar a nivel del sistema nervioso central, simulando el efecto que posee la nicotina del tabaco, evitando que los pacientes sientan la necesidad de fumar y producir los daños de inhalar ese humo. Se ha estudiado que los pacientes que han utilizado esta terapia alcanzan un incremento de entre el 50 y 60% de efectividad. La segunda opción terapéutica es el medicamento antidepresivo Bupropión, el cual es utilizado hoy en día para el tratamiento del tabaquismo, según estudios realizados a pacientes en los que un consumo máximo de 300mg les significó un 44% de mayor probabilidad de abandonar el tabaco comparado con pacientes que utilizaron placebo. A diferencia de la terapia de sustitución de tabaco, con el Bupropión se tuvo un rango de entre 7 semanas y 12 meses para que se reflejara el efecto de abandono del tabaquismo. La vareniclina con la tasa de mayor efectividad al momento, es el medicamento de primera elección para el tratamiento del tabaquismo, con una representatividad del 35 a 45% de efectividad, con mantenimiento de entre 6 meses. ⁷⁷⁻⁷⁹

El tratamiento de la EPOC basa su objetivo terapéutico en la disminución de los síntomas, así como en la disminución de las exacerbaciones, que afectan directamente la calidad de vida de los pacientes. Cuando el tratamiento de primera elección falla por alguna razón, es decir la cesación del tabaquismo, es necesario implementar tratamientos alternativos; estas medidas se deben aplicar a pacientes que, aunque no tengan un diagnóstico establecido, tengan factores de riesgo o que inicien con algún síntoma, aún si no tiene una limitación directa al flujo de aire, los llamados pacientes pre-GOLD, de esta manera se evitará un progreso abrupto, de manera que los pacientes se ven beneficiados de la utilización de un solo broncodilatador siendo los SABA

los medicamentos de primera elección. Cuando los pacientes pasan a ser de la clasificación GOLD A en la que ya tienen un diagnóstico médico de EPOC, también poseen los broncodilatadores SABA como medicamentos de primera elección, con lo cual se ha visto que los pacientes disminuyen los síntomas de disnea y disminuyendo la gravedad de exacerbaciones. Los pacientes que se encuentran en la clasificación GOLD B caracterizados principalmente por desarrollar entre 1 o 2 exacerbaciones que requerirán ingreso hospitalario, se ven beneficiados principalmente por los medicamentos broncodilatadores LABA con un tiempo de acción de 12 a 24 horas. Los medicamentos anticolinérgicos de acción prolongada constituyen una alternativa eficaz para los pacientes que no se ven beneficiados en primera instancia con los LABA; la combinación de LABA y LAMA es una forma utilizada como tratamiento para pacientes más graves.^{35,56,57}

Para los pacientes que se encuentran en la categoría de GOLD C, los cuales tienen la característica principal, que presentan un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, no existe un consenso unificado acerca de algún tratamiento mejor que otro, pero la recomendación es iniciar con dosis medias de un solo fármaco, siendo los de primera elección los LAMA; de no haber una mejoría significativa en los pacientes se recomienda utilizar la combinación de medicamentos LABA más LAMA. Combinación con la cual se ha presentado la menor cantidad de pacientes que ingresan a hospitales con cuadros de exacerbaciones, también se ha visto que la implementación de corticosteroides inhalados puede llegar a mejorar la clínica del paciente; sin embargo, no está de manera estandarizada, por lo que se debe individualizar el beneficio con cada caso. Los pacientes que se encuentran en el grupo GOLD D presentan 2 exacerbaciones que ameritan ingreso hospitalario, estos pacientes pueden verse beneficiados por iniciar el tratamiento con la combinación LABA más LAMA con corticoides inhalados, lo que principalmente hace que los pacientes disminuyan el riesgo de mortalidad durante ingresos hospitalarios, de igual manera la presencia de disminución en la sintomatología es un objetivo terapéutico en estos pacientes. Los corticoides orales no se encuentran indicados de forma global debido a la toxicidad que pueden producir.^{35,57,58}

El tratamiento no farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, consta básicamente en prácticas constantes de estilos de vida saludables, en las que los pacientes logren desenvolverse en sus actividades diarias en ambientes sanos, libres de aire contaminado, tanto el hogar como en los ambientes de trabajo, evitando humo de tabaco o de biomasa. Dichos hábitos saludables son aplicables a toda la población sin importar edad, sexo, raza e incluso estrato social. No obstante, son muy pocas las personas que cumplen con ello, estando aún saludables y resulta más complejo que las practiquen estando ya con alguna patología. La

efectividad de estas prácticas radica principalmente en evitar el consumo de alimentos dañinos como comida chatarra, alcohol, el propio tabaco, entre otros; la realización constante de actividad física personalizada para cada paciente, guiada cuidadosamente por personal de salud capacitado, además de la buena alimentación, así como la implementación de fisioterapia pulmonar, ayuda a que los pacientes obtengan una vida de calidad y que no se deteriore su estado de ánimo que muchas veces se ve altamente afectado por las condiciones de salud que la propia enfermedad produce.^{62,63,66-70}

Una opción de tratamiento actual de la EPOC aprobada por los servicios de salud, es el tratamiento quirúrgico, con el cual se busca principalmente la resolución directa de un área afectada del pulmón, por medio de procedimientos como el trasplante pulmonar, la bullectomía o cirugía de reducción de volumen pulmonar o la opción más reciente, la intervención por broncoscopia. A pesar de que son procedimientos sumamente recomendables para muchos pacientes, se debe estudiar a fondo cada caso para valorar la elegibilidad a los procedimientos relacionados. Es de hacer notar que, tal como los tratamientos farmacológicos, los de orden quirúrgico son aplicables a la mayoría de pacientes, pese a ello, no son de fácil acceso a la población en general, ya sea por factores económicos o de estructura sanitaria.⁷¹⁻⁷³

El estudio e investigación de la EPOC en Guatemala, se encuentra en un estado de baja práctica investigativa, por lo que no se cuenta con la suficiente información actualizada y con valor científico real. Guatemala cumple con las características de un país con población con un alto riesgo de padecer esta patología, por el tabaquismo y la biomasa que son muy prevalentes en todo el territorio. Hoy en día son pocas las organizaciones de salud que se enfocan en la generación de conocimientos sobre dicha patología a nivel nacional. El hospital Roosevelt y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, son algunas de las entidades de salud que poseen alguna guía de práctica clínica que ayuda al manejo ambulatorio básico de pacientes con EPOC, sin embargo, éstas se basan en guías internacionales como la guía de la sociedad española. El denominador común en el manejo de la EPOC en gran parte de países es el abandono inmediato del hábito tabáquico, ya que, de no hacerlo, todo tipo de tratamiento empleado para los síntomas no produce la efectividad deseada.^{7,75}

Conclusiones

El individuo, su entorno y sus hábitos tienen estrecha relación por lo que los cambios en alguno de dichos componentes tienen impacto en la calidad de vida del paciente, una vez comprendido esto, es posible intervenir en los factores de riesgo de mayor relevancia. Respecto al hábito tabáquico es bien conocido que las agresiones de los componentes del cigarro propician inflamación de las vías respiratorias provocando cambios epiteliales y parenquimatosos con el paso del tiempo a pesar de incluso ser fumador pasivo que esté expuesto de manera externa al convivir con fumadores por tiempo prolongado. El origen de esta patología también se asocia en gran porcentaje a la exposición a contaminación ambiental, especialmente a biomasa, la cual ha ido en aumento conforme aumenta la industrialización y en el caso de Guatemala el uso de combustión de leña para distintas actividades de desarrollo o culturales.

Al enfrentarse a la patología ya instaurada el paso a seguir es establecer el manejo terapéutico farmacológico y no farmacológico el cual actualmente está establecido que debe acoplarse a características y datos importantes como: la limitación y obstrucción de flujo de aire, agudizaciones, sintomatología y puntajes de gravedad del paciente, todas estas características son utilizadas para establecer la terapéutica farmacológica de manera primordial para luego añadir las pautas no farmacológicas e incluso valorar la viabilidad de trasplante pulmonar o intervención quirúrgica. A nivel mundial se cuenta con un esquema establecido indicado por la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease en el cual con previa valoración se clasifica al paciente (GOLD A, B, C, D). Se ha demostrado que el manejo inicial de EPOC con LABA y CI es más efectivo que LAMA por sí solo sin embargo no se recomienda uso prolongado de CI. La terapéutica debe ser seleccionada y escalonada valorando al paciente constantemente para identificar metas alcanzadas o empeoramiento.

En Guatemala los protocolos hospitalarios establecen solamente terapia inhalatoria efectiva con LABA o LAMA como primera línea y según la evolución del paciente se puede añadir un CI de rescate. Actualmente, no se cuenta con un esquema nacional estandarizado y clasificado según criterios de gravedad, lo cual sería de gran beneficio para el manejo y tratamiento de pacientes con EPOC fumadores y no fumadores.

Recomendaciones

La premisa principal sobre la cual se tiene que abordar la terapéutica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debe ser el pronto abandono del hábito tabáquico, por lo que se recomienda a las autoridades del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) aumentar la promoción y prevención en salud, educando a la población sobre los riesgos de morbi-mortalidad asociados al consumo de tabaco, principalmente en el primer nivel de atención.

Debido al porcentaje significativo de infra diagnóstico de la EPOC, se recomienda a todos los médicos del primer nivel de atención, gestionar aplicar la espirometría como método diagnóstico de primera elección y de esta manera poder realizar un diagnóstico temprano e iniciar tratamiento oportuno, disminuyendo la tasa de mortalidad, la sintomatología, exacerbaciones y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la tercera causa de muerte a nivel mundial y en Guatemala actualmente no se cuenta con la suficiente información epidemiológica actualizada a cerca de esta patología, por lo que se recomienda, a las entidades de investigación en salud a nivel nacional, promover la investigación dirigida a esta patología con gran impacto a nivel mundial y que en nuestro país no se le brinda la atención necesaria.

Referencias bibliográficas

1. Calle M, Molina J, Almagro P, Miravittles M, Soler-catalu JJ, Quintano JA, et al. de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC Guía Española. 2016;48(7):247–57.
2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. World Health Organization. 2021. p. 1. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Lancet : Las últimas estimaciones de las enfermedades mundiales revelan la “ tormenta perfecta ” del aumento de enfermedades crónicas y la ineficacia de la salud pública que impulsan la pandemia de COVID-19. 2020;
4. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.
5. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875–81.
6. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Enfermedades Crónicas. Casos de Morbilidad por crónicas. [Internet]. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 2019. p. 1. Available from: <https://sigsa.mspas.gob.gt/datos-de-salud/morbilidad/enfermedades-cronicas>
7. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Manejo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva. 2015;98.
8. Ballén MA, Jagua Gualdrón A, Alvarez DL, Rincón A. El cigarrillo: implicaciones para la salud. *Rev la Fac Med*. 2006;54(3):191–205.
9. Corvalán M. El tabaquismo: una adicción. *Rev Chil Enfermedades Respir* [Internet]. 2017;33(Lc):186–9. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482017000300186
10. Jiménez Ruiz C, Solano Reina S. Tabaquismo. 2004.

11. Sandí S, Sandí Luis. Dependencia a tabaco y su tratamiento [Internet]. 2016. Available from: www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr
12. WHO, MSAL. Encuesta Mundial De Tabaquismo En Jovenes. Gyts. 2016;
13. Ruiz Mori E, Ruiz Mori H, Salazar-Rojas R, Torres-Mallma C, Valer-Villanueva S, Santiago B, et al. Conocimiento de los riesgos del tabaquismo en fumadores, exfumadores y no fumadores. Horiz Médico. 2016;16(1):32–7.
14. Gutiérrez A, Hernández Y, Falcón L, Mendoza E. Lo malo de la nicotina. TEPEXI Boletín Científico la Esc Super Tepeji del Río [Internet]. 2019;11(11):40–2. Available from: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/issue/archive>
15. Modificaciones del hábito tabáquico en familias de niños asmáticos. Artículo Oroginal. 2010;(March 2007).
16. de Abajo Larriba AB, Díaz Rodríguez Á, González-Gallego J, Méndez Rodríguez E, Álvarez Álvarez MJ, Capón Álvarez J, et al. Diagnóstico y tratamiento del hábito tabáquico en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio ADEPOCLE. Nutr Hosp. 2016;33(4):954–61.
17. Pedroso Morales I, Bravo Acosta T, Rodriguez Lara H. Hábito de fumar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Invest medicoquir. 2019;2019.
18. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):631–40.
19. Arancibia F. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Tabaquismo. 2017;
20. Almadana Pacheco V, Benito Bernáldez C, Luque Crespo E, Perera Louvier R, Rodríguez Fernández JC, Valido Morales AS. Do COPD patients lie about their smoking habit? Aten Primaria [Internet]. 2020;52(8):523–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.014>
21. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1811–21.
22. Erazo B M, Burotto M, Gormaz P JG. Cáncer Pulmonar El Peor Efecto Del Tabaquismo. Neumol Pediátrica. 2018;13(2):70–1.
23. Zinser-Sierra JW. Tobacco use and lung cancer. Salud Publica. Salud Publica Mex.

2019;61(3):303–7.

24. López-Campos JL, Fernández-Villar A, Calero-Acuña C, Represas-Represas C, López-Ramírez C, Leiro Fernández V, et al. Exposición laboral y a biomasa en la EPOC: resultados de un análisis transversal del estudio On-Sint. Arch Bronconeumol. 2017;53(1):7–12.
25. Lopez M, Mongilardi N, Checkley W. Chronic obstructive pulmonary disease by biomass smoke exposure. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):94–9.
26. Golpe R. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica por inhalación de humo de biomasa existe en España. PubEPOC [Internet]. 2018;18(March):5–10. Available from: https://www.researchgate.net/publication/331715064_La_enfermedad_pulmonar_obstructiva_cronica_por_inhalacion_de_humo_de_biomasa_existe_en_Espana
27. Imaz Olguín V, Green Renner D, Gerson Cwilich R, Alatorre Alexander J, Martos Ramírez G, Green Schneeweiss L, et al. Características demográficas del cáncer de pulmón y su asociación con la exposición a humo de leña en la población mexicana. An Med. 2018;63:188–93.
28. Ibarra-Mora JL, Ventura Vall-Llovera C, Hernández-Mosqueira C. Hábitos de vida saludable de actividad física, alimentación, sueño y consumo de tabaco y alcohol, en estudiantes adolescentes chilenos. Sport Sci J Sch Sport Phys Educ Psychomot. 2019;5(1):70–84.
29. Martínez-López E, Díaz-Valencia PA. Respirar aire contaminado es tan nocivo como fumar cigarrillo. Rev Salud Publica. 2015;17(3):365–78.
30. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: Balancing oxidants and antioxidants [Internet]. Vol. 10, International Journal of COPD. 2015. p. 261–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S42414>
31. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int J COPD [Internet]. 2015;10:995–1013. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S82518>
32. M. Barboza. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA. Medicina. 2017;54(6):671–96.
33. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

(EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol. 2017;53 (supl 1(1).

34. Shoman Y, Wild P, Hemmendinger M, Graille M, Sauvain JJ, Hopf NB, et al. Reference ranges of 8-isoprostane concentrations in exhaled breath condensate (Ebc): A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11).
35. Agarwal R, Chakrabarti A, Denning DW, Chakrabarti A, Triest FJJ, Studnicka M, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 8, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 [cited 2021 Jul 23]. Available from: www.goldcopd.org
36. Sethi M, Ren-Fielding C, Lee S, Schwack B, Kurian M, Fielding G, et al. GUÍA LATINOAMERICANA DE EPOC- ALAT. 2015;
37. Lyra de Oliveira T, Cartaxo de Souza TN, Martins Lucena B, Santos Santana FM, Ivania Zambrano L, de Carvalho Araujo AR, et al. Hallazgos microscópicos del tejido pulmonar y los músculos respiratorios en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 5];20(1):55–63. Available from: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>
38. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. Vol. 92, Mayo Clinic Proceedings. 2017. p. 1104–12.
39. Mascaró Cavaller O, Serra Batlles J, Roura Poch P LDG. Estudio EPOC: Clasificación fenotípica y comorbilidades de una población hospitalaria. *Medicina Respiratoria*. 2017;10(2):49–57.
40. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De-Torres JP, et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoS One*. 2016;11(9).
41. Kania aleksander, Krenke R, Kuziemski K, Czajkowska-Malinowska M, Celejewska-Wójcik N, Kuźnar-Kamińska B, et al. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – Results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *Int J COPD* [Internet]. 2018;13:1613–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S154716>
42. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86–98.

43. Salabert Tortoló I, Alfonso Príncipe JC, Alfonso Guerra D, Alfonso Salabert I, Toledo Martínez TE, Celestrin Montoro M. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un problema de salud. *Rev Médica Electrónica*. 2019;41(6):1471–86.
44. Correa S. Estudio descriptivo de pacientes con EPOC asistidos en medicina interna del Hospital Pasteur de Montevideo: características demográficas y comorbilidades. *Rev Uruguay Med Interna*. 2019;4(1):5–15.
45. González-Díaz DI, Angélica Cando-Neira MI, Fernández-García III S, Díaz-Garrido DI, Díaz-Toledo M V. Caracterización clínica, funcional e imagenológica de pacientes egresados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica Clinical, functional and imaging characterization of discharged patients with chronic obstructive pulmonary disease *Car*. 2021 [cited 2021 Sep 2]; Available from: www.revinfscientifica.sld.cu
46. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary [Internet]. Vol. 187, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. p. 347–65. Available from: www.goldcopd.org
47. Prasad B. Chronic obstructive pulmonary disease. *Am Fam Physician*. 2020;10(1):1–6.
48. Instituto Nacional de Salud y cuidados de excelencia. Diagnosing and assessing COPD - NICE Pathways. *Natl Inst Heal Care Excell* [Internet]. 2021;1–21. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease#path=view%3A/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/diagnosing-and-assessing-copd.xml&content=view-node%3Anodes-differentiating-between-copd-and-asthma>
49. Universidad de British Columbia. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Diagnosis and Management. 2020;2017(July):1–19. Available from: www.catestonline.org
50. Davoren A, Paul J, Van R, Amal O, Roark S MK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019;
51. Şerifoğlu İ, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD. *Tuberk Toraks*. 2019;67(1):63–70.
52. Hochegger B. Imaging and COPD. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2015;41(6):487–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000600001>
53. Goncaves I, Guimarães MJ, van Zeller M, Menezes F, Moita J, Simão P. Clinical and

molecular markers in COPD. *Pulmonology*. 2018;24(4):250–9.

54. Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Zalewska-Janowska A, Górski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* [Internet]. 2015;10:1331–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S82420>
55. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. Vol. 20, *Respirology*. 2015. p. 1160–71.
56. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J COPD* [Internet]. 2015;10:95–109. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S54473>
57. Pires N, Pinto P, Marçal N, Ferreira AJ, Rodrigues C, Bárbara C. Pharmacological treatment of COPD – New evidence. *Pulmonology*. 2019;25(2):90–6.
58. Pierce DP. COPD Optimizing Treatment. *J Fam Pract*. 2015;64(10):1–9.
59. Hizawa N. LAMA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *Int J COPD* [Internet]. 2015;10:1093–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S72858>
60. Calpa Pastas AM, Santacruz Bolaños GA, Álvarez Bravo M, Zambrano Guerrero CA, Hernández Narváez E de L, Matabanchoy Tulcan SM. Promoción de estilos de vida saludables: estrategias y escenarios. *Hacia la promoción la salud*. 2019;24(2):139–55.
61. Alcedo JMG, Angulo JGS. Factores protectores, estilos de vida saludable y riesgo cardiovascular. *Psicol y Salud*. 2015;25(1):57–71.
62. Salas J. Estilos De Vida Saludables : Un Derecho Fundamental En La Vida. 2015;26(2):37–51.
63. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Treatment of smoking in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(8):354–63.
64. Samarin Ocampos E, Gómez Molina B, Villalobos Uriol A, Luisa Botello Cruz M, Olguín Ramírez Francisco López de Castro J, Samarín Ocampos E. O R I G I N A L Métodos empleados y motivos para dejar de fumar de los exfumadores. Vol. 7. 2014.
65. Valentín Palomio I. REDUCA (Enfermería, Fisioterapia y Podología). REDUCA (Enfermería, Fisioter y Podol. 2016;8(1):465–500.
66. Ruiz Lázaro R. Fisioterapia respiratoria en el manejo de la EPOC (evidencia y

- aplicabilidad). *Rev Patol Respir*. 2019;22(1):S121–2.
67. Gochicoa-rangel L, Mora-romero U, Guerrero-zúñiga S, Silva-cerón M, Cid-juárez S, Velázquez-uncal M, et al. Prueba de caminata de 6 minutos. 2015;74(2):127–36.
 68. Viteri Haro FF. ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. Universidad Autónoma de Chimborazo; 2021.
 69. Sotelo MT. Alcances ambientales de la adopción de la estufa ahorradora de leña tlecalli en dos comunidades rurales del Estado de Morelos, México. *Ambient y Desarro*. 2016;20(39):143.
 70. Miguel Díez J de, Salgado Aranda S, Bretón Lesmes I. Recomendaciones dietéticas y suplementos nutricionales en la EPOC. *Rev patol respir*. 2018;(November).
 71. Borranza Gonzalez MC, Pedroso Morales I, Rodriguez Lara H. Condición nutricional y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 2019;2019.
 72. Da Silva R, Younes R DD. Lung volume reduction surgery: An overview. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2010;26(2):131–9.
 73. Weill D. Lung transplantation: Indications and contraindications. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018;10(7):4574–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.06.141>
 74. Siddiqui FM, Diamond JM. Lung Transplantation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: past, present, and future directions. 2018;2(24):199–204.
 75. Mineshita M, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 19, *Respirology*. 2014. p. 1126–37.
 76. Departamento de MI. Manejo ambulatorio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. In: *Protocolo de Manejo Clínico*. 2015. p. 447–57.
 77. Leiva Gabriel K, Quesada Vargas V. Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de cesación de tabaco. *Rev Medica Sinerg*. 2019;4(6):73–80.
 78. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2302–10.
 79. Peña P, Zagolin M, Acuña M, Navarrete S, Bustamante P, Canals A. Factores asociados con el éxito de la terapia antitabaco en pacientes tratados con vareniclina: 10 años de experiencia en un programa multidisciplinario. *Rev Med Chil*. 2016;144(8):965–71.

ANEXOS

Anexo 1: Términos de búsqueda de evidencia

Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS)	Medical Subject Headings (MeSH)	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica” “EPOC” “Neumopatía Obstructiva Crónica” “Enfermedades Pulmonares Obstructivas” “Obstrucción de las Vías Aéreas” “Tabaco” “Tabaquismo” “Fumadores” “No fumadores” “Biomasa”	“Chronic Obstructive Pulmonary Disease” “Chronic Obstructive Lung Disease” “COPD” “Lung Diseases” “Smoke” “Smoking” “Non-smokers” “Biomass”	“Adicción al tabaco” “Asma-EPOC” “Bronquitis crónica” “Enfisema pulmonar” “Vareniclina” “Bupropión” “Espirometría”	“And” “Or”

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2: Matriz recopilatoria de literatura gris utilizada

Título del documento	Tipo de documento	Localización	Número de documentos
Actividad física en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Tesis	http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000200008&lng=es .	1
Tabaquismo	Monografía	https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monografia_neumomadrid_vii.pdf	1

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3: Matriz de buscadores y descriptores

Buscadores	Español	Ingles
Google Académico	"Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica"	"Chronic obstructive pulmonary disease"
	"EPOC"	
	"Neumopatía Obstructiva Crónica"	"obstructive pulmonary disease"
	"Enfermedades Pulmonares Obstructivas"	"Chronic obstructive lung disease"
	"Obstrucción de las Vías Aéreas"	"COPD"
	"Tabaco", "Tabaquismo"	"lung diseases"
	"Fumadores", "No fumadores"	"low airflow"
	"Biomasa" "humo de leña"	"Smokers"
	"Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica"	"Non smokers"
	"EPOC"	"Biomass"
PubMed		"Chronic obstructive pulmonary disease"
		"Biomass"
		"Chronic obstructive lung disease"
		"COPD", "Smokers" "Non Smokers"
		"lung diseases", "inhaled treatment"
ScieLo		"low airflow"
	"Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica"	
	"EPOC", "Tratamiento inhalado"	
	"Neumopatía Obstructiva Crónica"	
	"Enfermedades Pulmonares Obstructivas"	
Cochrane	"Obstrucción de las Vías Aéreas"	
		"Chronic obstructive pulmonary disease",
		"Lung function", "COPD"
		"Smoker", "Non smoker"
		"Biomass", "Inhalators"

Fuente: Elaboración propia