

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TIOTROPIO EN CUANTO
REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE EXACERBACIONES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA DEL HOSPITAL SAN
JUAN DE DIOS DESDE 2007 HASTA MARZO 2015”.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado Neumología para optar al título de
Especialista en Neumología.

DRA. DIANA PATRICIA BRENES VALVERDE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

DEDICATORIA

“Todo lo puedo en Cristo que me fortalece” palabras que siempre inculcaron mis padres en mí a los cuales dedico esta tesis, gracias a ellos que me han enseñado que existe un Dios que siempre está a nuestro lado, gracias por confiar en mí, por su cariño, comprensión y sacrificio, por ser como son porque su presencia ha ayudado a construir la persona que soy. Hoy retribuyo todo ese esfuerzo con este logro que realmente no es mío sino de ustedes.

Gracias a mis hermanos y familia por todo el apoyo que me han brindado y por creer en mí.

A mis amigas, por ese apoyo leal y sincero, porque cada una de ustedes ha motivado mis sueños y siempre han estado conmigo “al pie del cañón”.

Diana Brenes V

AGRADECIMIENTOS

Agradecer infinitamente a mis profesores de carrera, a todos ellos gracias por que durante estos años aportaron un granito de arena para mi formación, gracias por enseñarme lo hermosa que es la medicina e hicieron que me enamorara aún más de la Neumología.

Además a todas esas personas en los diferentes servicios que me encontré en el camino los cuales me ayudaron a que estos cuatro años fueran más fáciles y amenos.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neumología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al título de Especialista en Neumología.”

Dr. Álvaro Morales Ramírez

Decano

Sistema de Estudios de Posgrado

Christian G Campos

Dr. Christian Campos Fallas
Neumólogo - Medicina Interna
Cód. 5559

Dr. Christian Campos Fallas.

Director de Tesis

Emilio Guevara Campos

Dr. Emilio Guevara Campos

Asesor

Melissa Masis Quesada

Dra. Melissa Masis Quesada

Asesor

Juan Antonio Botero Zaccour

Dr. Juan Antonio Botero Zaccour

Asesor

Warner Rodríguez Jerez

Dr. Warner Rodríguez Jerez
Neumólogo - Medicina Interna
Cód. 6821

Doctor Warner Rodríguez Jerez

Director

Programa de Posgrado en Neumología

Diana Patricia Brenes Valverde

Diana Patricia Brenes Valverde

Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE CUADROS	x
LISTA DE TABLAS	xi
LISTA DE ABREVIACIONES	xii
ANEXOS	xiii
ANEXO 1. Test de Evaluación EPOC (CAT).	xiii
ANEXO 2. Índice BODE.	xiv
ANEXO 3. Índice BODEx.	xiv
INTRODUCCIÓN	1
1.1. Definición:	1
1.2. Epidemiología:	2
1.3. Factores que influyen en el desarrollo y progresión de la EPOC	4
Factores endógenos:	4
Factores ambientales o exógenos:	6
1.4. Patología y fisiopatología	8
1.5. Diagnóstico	11
1.6. Evaluación de la enfermedad	12
1.7. Clasificación EPOC	14
1.8. Opciones terapéuticas EPOC	16
1.9. Manejo del EPOC estable	22

1.10. Exacerbación Aguda de EPOC (EAEPOC)	24
<input type="checkbox"/> Definición.	24
<input type="checkbox"/> Impacto de las EAEPOC.	24
<input type="checkbox"/> Clínica EAEPOC	26
<input type="checkbox"/> Etiología	26
<input type="checkbox"/> Tratamiento	26
<input type="checkbox"/> Prevención	27
1.11. Justificación del Estudio.	27
OBJETIVOS	28
Objetivo General	28
Objetivos Específicos	28
MATERIALES Y MÉTODOS	29
Criterios de inclusión:	29
Criterios de exclusión:	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	45
LIMITACIONES	46
RECOMENDACIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49

RESUMEN

Antecedentes: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea con presentación clínica variable. La limitación funcional de la EPOC puede ser progresiva y asociada a agudizaciones que empeoran la calidad de vida y determinan su pronóstico. Todas las medidas que conducen a una disminución en la incidencia de exacerbaciones son beneficiosas tanto desde la perspectiva del paciente, ya que contribuyen a la mejora de la calidad de vida y enlentece la progresión de la enfermedad, y desde la perspectiva del sistema de salud, ya que reducen el costo de tratamiento de la EPOC.

Objetivo: Evaluar el impacto del Tiotropio en relación con la disminución del número de exacerbaciones en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva del Servicio de Neumología del Hospital San Juan de Dios en el periodo del 2007 a Marzo 2015.

Materiales y métodos: En este estudio observacional, se realizó un control cruzado de acuerdo con la lista entregada por Servicio de Neumología y de Farmacia y se obtuvo una muestra inicial de 132 pacientes, de los cuales solo 33 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se documentó en cada uno de los pacientes el número de exacerbaciones anuales totales, exacerbaciones prolongadas y graves así como el FEV1 y escala disnea modificada un año previo y un año posterior a la incorporación del Tiotropio.

Resultados: De los 33 pacientes evaluados solo 28 pacientes tuvieron al menos una exacerbación anual ya sea previo o posterior al inicio de tratamiento con Bromuro de Tiotropio, en esta población se pudo demostrar que existe un cambio significativo con el tratamiento en cuanto a reducción de las exacerbaciones anuales ($p = 0,003$). No se logró obtener evidencia estadística con respecto a reducción del número de exacerbaciones prolongadas y graves, con $p = 0,586$ y 1. En relación con el cambio del FEV1, independientemente de la tasa de exacerbación anual, 36.4% tuvieron mejoría del FEV1 con un promedio de cambio de 0,24 L, 57.6% presentó descenso del FEV1 con un promedio de cambio de -0,155 L y solo 6.1% no presentó cambios en el FEV1. No se logró determinar evidencia estadística mediante la Escala de disnea modificada (mMRC) que los pacientes que utilizan Tiotropio mejoren los síntomas $p = 0.285$.

Conclusiones: El Bromuro de Tiotropio presentó un impacto positivo, en cuanto a disminuir la cantidad del número de exacerbaciones anuales en los pacientes con EPOC del Hospital San Juan de Dios.

ABSTRACT

Background: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a complex and heterogeneous condition, characterized by its variable clinical manifestations. This disease's physical functional limitations may be progressive, coupled to acute exacerbations that diminish the patients' quality of life and overall outcome. Therefore, any intervention aimed at reducing the incidence of exacerbations is beneficial, both for the patient and the healthcare system, given that it not only improves the patient's perceived quality of life parameters and delays disease progression; but also produces a marked reduction in healthcare costs.

Objective: To evaluate the impact of the effects of tiotropium bromide in the reduction of the number of exacerbations in patients diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, at the Department of Pulmonary Medicine of the Hospital San Juan de Dios, from 2007 to March 2015.

Methods: A cross-sectional analysis was made between the Pharmacy and Pulmonary Medicine Departments' databases of all the COPD patients receiving tiotropium bromide. An initial sample of 132 patients was obtained, of which, only 33 patients met all the inclusion criteria. For each patient, the information gathered included: the annual amount of exacerbation episodes, number of prolonged and severe exacerbations, as well as the FEV1 and the modified dyspnea scale score both a year prior and after tiotropium initiation.

Results: Of all 33 patients analyzed, 28 patients had at least one annual exacerbation, either before or after tiotropium bromide treatment. The analysis of this sample demonstrated a statistically significant reduction of the annual exacerbation rates associated with the evaluated treatment ($p= 0,003$). However, regarding a beneficial effect of the use of tiotropium bromide concerning prolonged ($p= 0.586$) and severe exacerbations ($p= 1$), no statistical significance was reached. As for FEV1 improvement, irrespective of the annual exacerbation rates, 36.4% of patients showed a positive change (mean 240 ml increase), 57.6% of patients had a mean FEV1 decline of 155 ml, and finally, no change in FEV1 was observed in 6.1% of patients. Furthermore, in this group of patients, no statistically significant amelioration of the severity of the breathlessness during daily activities was demonstrated using the modified Medical Research Council scale (mMRC) ($p=0.285$).

Conclusions: Treatment with tiotropium bromide has a positive impact in the reduction of the annual exacerbation rates in COPD patients treated at the Hospital San Juan de Dios.

LISTA DE FIGURAS

- ✓ **Figura 1.** Mecanismos descritos en la limitación del flujo aéreo en EPOC. _____ 1
- ✓ **Figura 2.** Prevalencia de EPOC e intervalo de confianza conforme el criterio de la relación fija en los cinco centros del Estudio PLATINO _____ 3
- ✓ **Figura 3.** Visión general de la fisiopatología EPOC _____ 8
- ✓ **Figura 4.** Clasificación EPOC según GOLD. _____ 15
- ✓ **Figura 5.** Clasificación EPOC según GesEPOC _____ 16
- ✓ **Figura 6.** Flujograma de selección de pacientes _____ 33
- ✓ **Figura 7.** Distribución de exposición al tabaco _____ 35
- ✓ **Figura 8.** Distribución según severidad EPOC. _____ 36
- ✓ **Figura 9.** Gráfico del comportamiento de las exacerbaciones anualmente una vez iniciado el Tiotropio _____ 38
- ✓ **Figura 10.** Cambio del FEV1 en litros, previo y un año posterior al uso de Tiotropio en cada uno de los 33 pacientes. _____ 39
- ✓ **Figura 11.** Frecuencia de pacientes que mejoraron, empeoraron o mantuvieron el FEV1 (L) con al menos un año de tratamiento con Tiotropio. _____ 39
- ✓ **Figura 12.** Porcentaje de cambio según mMRC con el uso de Tiotropio. _____ 40

LISTA DE CUADROS

- ✓ **Cuadro 1.** Indicadores principales para considerar el diagnóstico de EPOC. _____ 12
- ✓ **Cuadro 2.** Evaluación de disnea con escala MRC. _____ 13
- ✓ **Cuadro 3.** Clasificación de la severidad funcional de la EPOC según GOLD (basado en el FEV1 post broncodilatador) _____ 13
- ✓ **Cuadro 4.** Manejo farmacológico EPOC según guías GOLD _____ 23

LISTA DE TABLAS

✓ Tabla 1. Variables estudiadas. _____	31
✓ Tabla 2. Características demográficas de la población en estudio _____	34
✓ Tabla 3. Media del número de exacerbaciones antes y posterior al inicio tratamiento. _____	37
✓ Tabla 4. Mediana del FEV1 en litros y porcentaje predicho antes y después de uso Tiotropio. _____	38
✓ Tabla 5. Distribución de los pacientes según mMRC antes y después del uso de Tiotropio. _____	40

LISTA DE ABREVIACIONES


- *CAT*: Test evaluación EPOC (siglas en inglés).
- *CCQ*: Cuestionario Clínico de EPOC (siglas en inglés).
- *CCSS*: Caja Costarricense de Seguro Social.
- *CVF*: Capacidad Vital Forzada.
- *EAEPOC*: Exacerbación Aguda de EPOC.
- *EPOC*: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- *FEV1*: Volumen espiratorio forzado en primer segundo. (Siglas en inglés).
- *GesEPOC*: Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- *GOLD*: Iniciativa Global de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Siglas en inglés).
- *IL-10*: Interleucina 10.
- *IMC*: Índice de masa corporal.
- *LABA*: Beta 2 agonistas de acción prolongada (Siglas en inglés).
- *LAMA*: Anticolinérgico de larga duración. (Siglas en inglés).
- *LOM*: lista oficial de medicamento
- *ICS*: glucocorticoide inhalado (Siglas en inglés).
- *mMRC*: Escala de Disnea modificada (Siglas en inglés).
- *OMS*: Organización Mundial de la Salud.
- *PDE4*: Fosfodiesterasa 4.
- *PiZ*: inhibidor de Proteasa alelo Z.
- *ROS*: Especies reactivas de oxígeno. (Siglas en inglés).
- *SABA*: Beta 2 agonistas de acción corta (Siglas en inglés).
- *SAMA*: Anticolinérgico de corta duración (Siglas en inglés).
- *TNF α* : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

ANEXOS

ANEXO 1. Test de Evaluación EPOC (CAT).

Su nombre:

Fecha actual:



CAT
COPD Assessment Test

¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Este cuestionario le ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarle para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

Ejemplo: Estoy muy contento (0) **X** (1) (2) (3) (4) (5) Estoy muy triste

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

COPD Assessment Test con el logotipo CAT es una marca comercial del grupo de empresas GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Todos los derechos reservados.

Puntuación de 0 a 40 pts. Menos de 10: Impacto bajo de EPOC, la mayoría de días son buenos. Mayor a 10: Impacto medio / alto de la EPOC. (GSK, 2014)

ANEXO 2. Índice BODE.

ÍNDICE DE BODE				
Puntos BODE	0	1	2	3
FEV1	> 65	50-64	36 - 49	< 35
6mwt	> 350	250-349	150-249	<249
Escala de disnea	0-1	2	3	4
IMC	>21	< 21		

Puntuación 0 a 10 pts: Leve: 0 a 1
 Moderado: 2 a 4
 Grave: 5 a 6
 Muy grave / final de la vida: >7

ANEXO 3. Índice BODEx.

ÍNDICE DE BODEx				
Puntos BODEx	0	1	2	3
FEV1	> 65	50-64	36 - 49	< 35
Exacerbaciones	0	1-2	3 o mas	
Escala de disnea	0-1	2	3	4
IMC	>21	< 21		

Puntuación 0 a 9 pts: Leve: 0 a 2
 Moderado: 3 a 4
 Necesita valoración BODE: >5

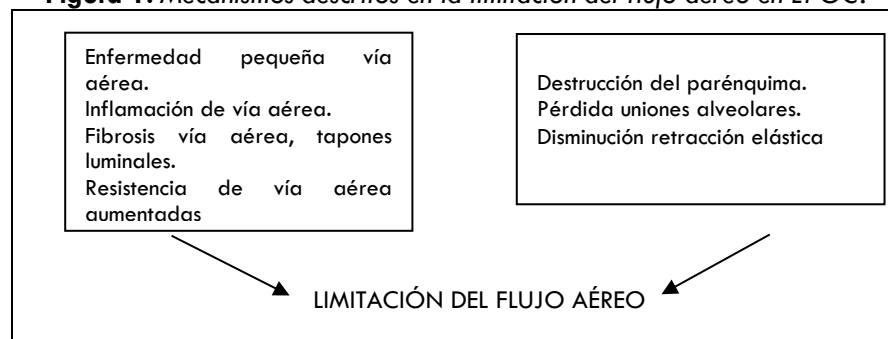
INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una enfermedad heterogénea con presentación clínica variable, se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente, asociada a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a diversos gases y partículas tóxicas, sobre todo al humo del tabaco. Se trata de una enfermedad pulmonar con importantes repercusiones sistémicas (J. Ancochea Bermúdez, 2005). La limitación funcional puede ser progresiva y asociada a agudizaciones que determinan su pronóstico. Los tratamientos actuales tienen como objetivo frenar la pérdida de función pulmonar, disminuir el número de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y prolongar la supervivencia (P. Almagro, 2013). Estudios con Tiotropio; fármaco anticolinérgico de acción prolongada (LAMA); ha demostrado mejora calidad de vida, disminución en la tasa de exacerbaciones y el enlentecimiento de la caída del FEV1 anual. (D.P. Tashkin, 2008).

1.1. Definición:

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), es una enfermedad común prevenible y tratable, que se caracteriza por limitación flujo aéreo persistente que usualmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria crónica en la vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y destrucción parénquima (enfisema) por partículas y gases nocivos, **Figura 1**. Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la gravedad global en pacientes individuales (Marc Decramer, 2015).

Figura 1. Mecanismos descritos en la limitación del flujo aéreo en EPOC.



1.2.Epidemiología:

EPOC causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con una carga social y económica importante y creciente. La prevalencia, morbilidad y mortalidad varía entre países y entre grupos poblacionales. Antes, la EPOC era más frecuente en el sexo masculino, pero debido al aumento del consumo de tabaco entre las mujeres de los países de ingresos elevados y al mayor riesgo de exposición a la contaminación del aire de interiores (por ejemplo, la derivada de la utilización de combustibles sólidos en la cocina y la calefacción) entre las mujeres de los países de bajos ingresos, en la actualidad afecta casi por igual a ambos sexos (WHO, 2012).

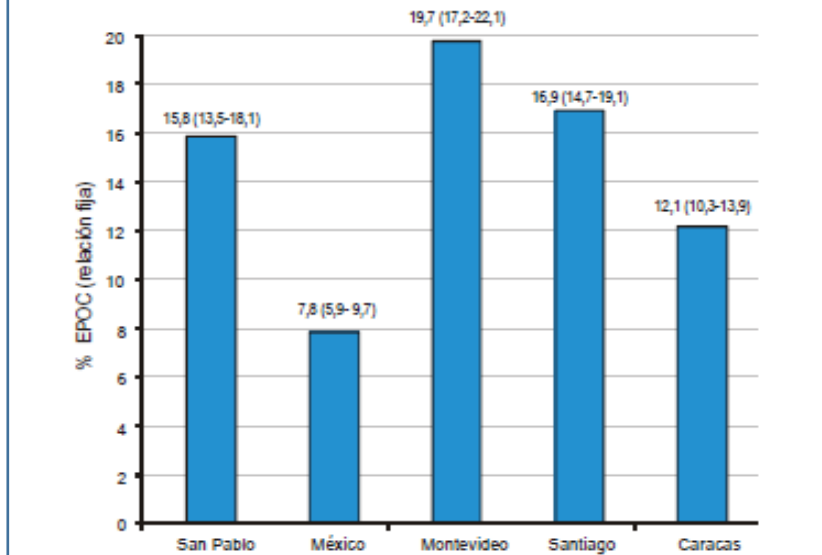
- Prevalencia:

La prevalencia de la EPOC es generalmente más alto que lo reconocido por las autoridades de salud o en bases de datos. Se ha estimado en un rango de 4% a un máximo de 20% en adultos de más de 40 años de edad, con un aumento considerable por la edad, particularmente entre los fumadores. Existen grandes diferencias entre los países. Estos son atribuibles a muchos factores, incluyendo diferencias en los métodos de diagnóstico, años de estudio, la edad de la población, y la prevalencia de los factores de riesgo principales (WHO, 2015).

En América Latina, el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (el proyecto PLATINO), mostró que la prevalencia fue superior al 10% en sujetos mayores de 40 años de edad, ciudades 5 latinas: San Pablo, Mexico, Montevideo, Santiago y Caracas (Menezes A. M., 2006)(**Figura 2**).

En Costa Rica, anualmente ocurren alrededor de 800 muertes por enfermedades respiratorias crónicas, esta patología incrementa el número de muertes a partir de los 50 años. Si bien podríamos afirmar que el número de muertes anuales no es muy elevado, es una patología que resta calidad de vida y provoca discapacidad. La tendencia de esta enfermedad se ha mantenido muy constante en los últimos años (Ministerio de Salud, 2014), no existen datos estadísticos de prevalencia de EPOC en Costa Rica.

Figura 2. Prevalencia de EPOC e intervalo de confianza conforme el criterio de la relación fija en los cinco centros del



- Morbilidad

Tradicionalmente la morbilidad se mide con las visitas al médico, visitas a los servicios de emergencia y hospitalizaciones. La morbilidad por EPOC se puede ver afectadas por otras enfermedades crónicas concomitantes que se relacionan a EPOC y pueden tener un impacto en el estado de la salud así como interferir con el manejo de EPOC. (Marc Decramer, 2015)

- Mortalidad

Las estimaciones globales de mortalidad realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), recientemente actualizada; reiteran que la EPOC, en países desarrollados se considera la cuarta causa de mortalidad y hacia el 2030 será la tercera causa de mortalidad en EEUU. Más de 3 millones de personas murieron por EPOC en 2012, lo que corresponde al 6% del total de las muertes a nivel global. Cerca del 90% de las muertes ocurren en países con ingresos bajos o moderados. La OMS ha proyectado que el total de muertes atribuibles a EPOC aumentarán en más de 30% en los próximos 10 años (WHO, Fact sheet N° 315. Chronic obstructive pulmonary disease, 2015) .

- Carga Económica

Independientemente de la unidad de análisis que se use para estimar el costo de la EPOC, existe una gran variabilidad en los costos directos. En el caso del paciente, el costo directo promedio va de US \$70.69 (FEV1 > 80%) a US \$ 44,016.72. Utilizando la exacerbación, el rango está entre US \$15.35 (FEV1 > 80%) a US \$11,729 (exacerbación severa). En general, el costo promedio directo aumenta al incrementar el grado de severidad o el nivel de atención. Y no podemos olvidar los costos indirectos implicados en la EPOC. (Briseño, 2011)

1.3. Factores que influyen en el desarrollo y progresión de la EPOC

Aunque el tabaquismo es el factor causal más importante para el desarrollo de la EPOC, no es el único ya que existe evidencia consistente que pacientes no fumadores también pueden desarrollar limitación al flujo aéreo. Por lo cual se pueden dividir en 2 grandes grupos, aquellos los fumadores que su factor de riesgo es el cigarro y aquellos no fumadores que se exponen a otros factores de riesgo.

Fumadores: La causa más frecuente de aparición de EPOC es la exposición continuada al humo del tabaco durante un largo periodo de tiempo. A mayor tiempo y mayor número de cigarrillos que se consuman, mayor es el riesgo de padecer EPOC. El 90% de los pacientes con EPOC son fumadores (Marc Decramer, 2015). Los fumadores de pipa o puros, cigarrillos electrónicos y los fumadores pasivos también tienen un riesgo elevado.

Factores de Riesgo en no fumadores: Los factores de riesgo más importantes para la EPOC en los no fumadores se pueden dividir en factores endógenos y ambientales. La importancia de cada uno de estos factores varía en los diferentes países.

Factores endógenos:

1. **Genéticos:** Se sabe que existe una agregación familiar de la enfermedad no explicable exclusivamente por factores ambientales. No obstante, los factores genéticos contribuyen sólo modestamente a la pérdida de función pulmonar. Se ha establecido que el FEV1 está principalmente influido por un locus en el cromosoma 6. Otros datos que apoyan la implicación en la génesis de esta

enfermedad de factores del hospedador es la diferente susceptibilidad a los efectos del tabaco según la etnia, ya que sólo un 5 % de los fumadores orientales desarrollan una EPOC. Además, los hermanos de los pacientes con una EPOC grave tienen un riesgo superior de obstrucción de las vías aéreas, lo que sugiere un modelo de herencia recesivo. (Myriam Calle Rubio, 2010)

El factor de riesgo genético mejor documentado es una grave insuficiencia hereditaria de Alfa 1 Antitripsina. Sin embargo, el enfisema secundario a este déficit sólo supone un 1 % del total y no todos los pacientes fumadores PiZ (inhibidor de Proteasa alelo Z) padecen EPOC (Mark D Eisner, 2010).

Otra asociación genética que se ha involucrado en la patogenia de la EPOC es el polimorfismo del gen de la enzima epóxido hidrolasa microsomal que interviene en el metabolismo de los intermediarios reactivos del epóxido, además de asociaciones entre los polimorfismos del glutatión-S-transferasa antioxidante y de la matriz la metaloproteinasa con una función pulmonar basal baja y con un rápido declive de la función pulmonar (Myriam Calle Rubio, 2010).

2. **Asma Bronquial e hiperreactividad bronquial:** Una nueva consideración sería contemplar el Asma Bronquial como un factor de riesgo de la EPOC. La inflamación crónica de la vía aérea en los individuos con asma hiperreactividad bronquial puede ser causante del remodelado pulmonar, con engrosamiento y fibrosis de la vía aérea, con la consiguiente obstrucción crónica al flujo aéreo. No obstante, la coexistencia de asma y EPOC en un mismo paciente es un hecho clínico frecuente y su diagnóstico diferencial un reto difícil (Myriam Calle Rubio, 2010).

3. **Tuberculosis pulmonar:** La tuberculosis pulmonar puede asociarse a una obstrucción crónica al flujo aéreo como resultado de un proceso inflamatorio y una fibrosis de las vías aéreas. El estudio PLATINO demostró la prevalencia de la EPOC fue de 30,7 % en los pacientes con historia de tuberculosis pulmonar y sólo de 13,9 % en los que no tenían antecedentes de tuberculosis pulmonar (Menezes A. M., 2006).

4. **Infecciones respiratorias:** Numerosos trabajos han demostrado la asociación existente entre las infecciones del tracto respiratorio inferior en los primeros años de la vida y la presencia de una EPOC en la edad adulta. En estudios recientes se ha demostrado que la hipersecreción mucosa crónica, acompañada frecuentemente de infecciones de la vía aérea, se asocia a descensos más rápidos del FEV1, si bien son necesarios más trabajos para determinar si actúa como un agente causal y no sólo como agravante de una EPOC establecida (Myriam Calle Rubio, 2010).

Factores ambientales o exógenos:

1. **Contaminación ambiental exterior:** La contaminación del aire exterior es una mezcla de cientos de contaminantes que se originan en la industria, el tráfico, la calefacción y otras fuentes. En contraste con muchos otros riesgos, la exposición a la contaminación del aire se produce durante toda la vida (Mark D Eisner, 2010). Existen varios estudios que demuestran que la contaminación atmosférica, especialmente la exposición crónica a partículas en suspensión con un diámetro ≤ 10 mm, se asocia a la presencia de síntomas respiratorios y/o a la pérdida de función pulmonar. También se ha encontrado en varios estudios una relación entre la exposición ambiental y un incremento de la morbilidad respiratoria y mortalidad cardiovascular. Existen evidencias científicas que avalan la asociación entre unos valores altos de contaminación ambiental y el agravamiento de la EPOC y el desarrollo de exacerbaciones (Myriam Calle Rubio, 2010) .

2. **Contaminación de espacios cerrados:** Los lugares con ambiente altamente contaminado pueden ser un factor de riesgo tan importante como el tabaquismo. En el mundo, un 50 % de los hogares y un 90 % de los hogares en áreas rurales usan combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, estiércol de animales, etc.) y carbón como principal fuente de energía doméstica. Aproximadamente 3.000 millones de personas en el mundo están expuestos al humo de biomasa, frente a 1.000 millones que fuman tabaco, lo que sugiere que la inhalación de biomasa podría ser el factor de riesgo global

más importante para el desarrollo de la EPOC. Según los datos de la OMS, el humo producido por la combustión de biomasa causa 1,6 millones de muertes anuales en el mundo y en las áreas rurales de los países en desarrollo, es causante de una EPOC, incluso en mayor medida que el tabaquismo (Myriam Calle Rubio, 2010).

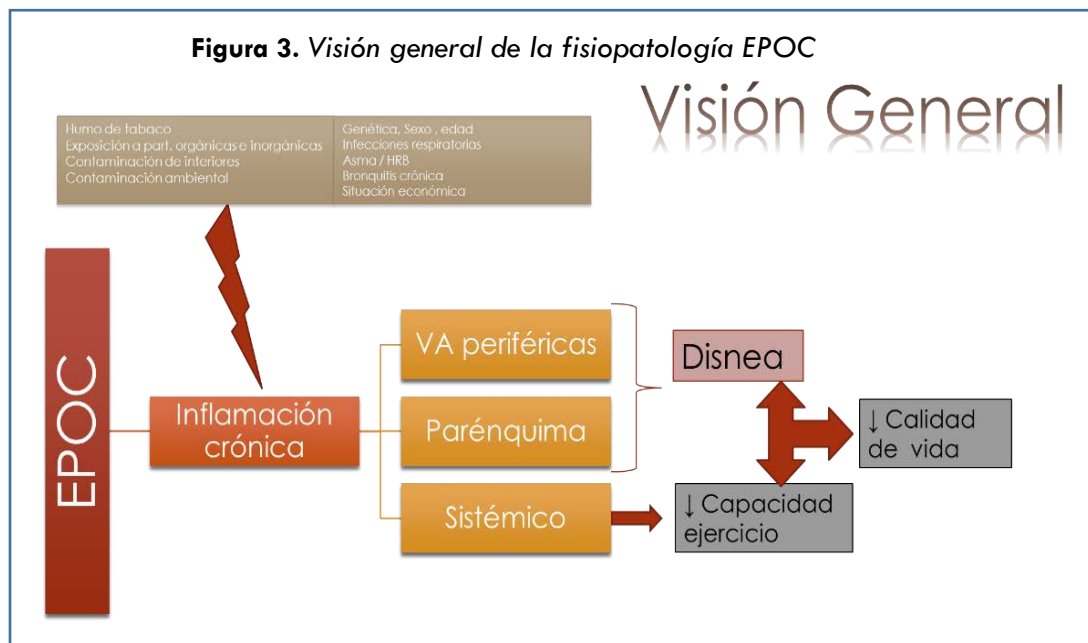
3. **Ocupación laboral:** La exposición laboral como factor de riesgo de la EPOC se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios poblacionales. Sin embargo, el término EPOC ocupacional no se utiliza, a diferencia de lo que ocurre con el asma ocupacional, quizás en relación con la dificultad para establecer una relación temporal con la exposición. Estudios han demostrado la existencia de una asociación entre el desarrollo de la EPOC y la exposición a humos, polvos orgánicos e inorgánicos, como carbón, sílice y cuarzo, vapores de isocianato y disolventes. Estos agentes nocivos podrían interactuar con el consumo de tabaco y favorecer el desarrollo de la EPOC. Ocupaciones que se asocian a una elevada prevalencia EPOC: las industrias textiles, plásticas, de gomas, madera, piel y papel; la reparación de automóviles; las fábricas de productos alimentarios, y algunos servicios de belleza (Myriam Calle Rubio, 2010).

4. **Nivel socio-económico:** Un bajo nivel socio-económico es un factor de riesgo independiente que se asocia a la EPOC, a su vez está relacionado con otros factores, como el retraso en el desarrollo intrauterino, los déficits nutricionales (bajo consumo de antioxidantes), las infecciones respiratorias durante la infancia, la exposición al humo del tabaco y la inhalación de biomasa y de otros agentes contaminantes ambientales (Myriam Calle Rubio, 2010).

5. **Dieta:** En los últimos años se ha prestado mayor atención a los posibles beneficios de algunos nutrientes en la prevención de la EPOC. Entre otros, se ha postulado que las vitaminas E y C, ácidos grasos omega-3, inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico, podría prevenir una EPOC en los fumadores (Myriam Calle Rubio, 2010).

1.4. Patología y fisiopatología

EPOC implica la inflamación crónica particularmente en las vías respiratorias periféricas y el parénquima, lo que aumenta durante las exacerbaciones agudas. También se asocia con la inflamación sistémica, que puede contribuir a empeorar varias comorbilidades, como osteoporosis, enfermedad cardiovascular, miopatía y trastorno metabólico. Es importante entender los diferentes mecanismos de inflamación para así poder entender la enfermedad y buscar nuevas pautas terapéuticas. (**Figura 3**).



- Patología:

La limitación del flujo aéreo en EPOC es dada principalmente por 2 procesos patológicos: remodelado y estrechamiento de la pequeña vía aérea; por otro lado el parénquima pulmonar sufre destrucción de las uniones alveolares resultando la consecuente sobredistensión alveolar y ruptura de las paredes alveolares que eventualmente conllevan a la aparición del enfisema.

A) Fenómeno de la enfermedad inflamatoria

El humo del cigarrillo y otros irritantes inhalados en el tracto respiratorio puede activar los macrófagos y las células epiteliales de la superficie de las vías respiratorias para liberar múltiples mediadores quimiotácticos, en particular las quimiocinas, que atraen a los neutrófilos, monocitos circulantes y linfocitos T y B en los pulmones. La respuesta inflamatoria en la EPOC implica tanto la respuesta inmune innata y adaptativa, que están vinculados a través de la activación de células dendríticas. Un patrón similar de inflamación se ve en fumadores sin limitación del flujo aéreo, pero en la EPOC esta inflamación parece ser amplificada y aumentado aún más durante las exacerbaciones agudas precipitados por infección bacteriana o viral. Esta inflamación persiste incluso cuando se deja de fumar, lo que sugiere que hay mecanismo de auto-perpetuación. Es posible que las células T de memoria, la colonización bacteriana, o autoinmunidad pueden conducir la inflamación persistente en pacientes con EPOC (Barnes, 2014).

B) Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se produce cuando especies reactivas de oxígeno (ROS) se producen en exceso por los mecanismos de defensa antioxidante y dan lugar a efectos nocivos, incluyendo daño a los lípidos, las proteínas y el ADN. El estrés oxidativo es una característica crítica en la EPOC. Las células inflamatorias y estructurales incluyendo los neutrófilos, macrófagos y células epiteliales que se activan en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC, producen ROS (Barnes, 2014).

C) Desbalance de Proteasas y anti-proteasas

Hay una evidencia convincente que existe en pacientes con EPOC un desbalance entre las proteasas que destruyen los componentes del tejido conectivo y las antiproteasa que protegen contra esto. El aumento de la actividad de la elastasa en los pacientes con EPOC puede contribuir al desarrollo de enfisema y a la inflamación neutrofílica a través de la generación de péptidos quimiotácticos. (Marc Decramer, 2015)

- Fisiopatología

A) Limitación del flujo aéreo y atrape aéreo:

El grado de inflamación, fibrosis y exudados lumbales en las vías respiratorias pequeñas se correlaciona con la reducción FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y del radio FEV1/CVF; y probablemente, con disminución acelerada del FEV1 en EPOC. La obstrucción de la vía aérea periférica lleva progresivamente al atrape aéreo durante la espiración resultando la hiperinflación. Esta hiperinflación reduce la capacidad inspiratoria así como la capacidad residual funcional aumenta, particularmente durante el ejercicio (hiperinflación dinámica), resultando un aumento de la disnea y limitación para el ejercicio.

B) Anormalidad en el intercambio gaseoso:

Hipoxemia e hipercapnia son el resultado de anomalías en el intercambio gaseoso y son producto de varios mecanismos (obstrucción bronquial, hiperinflación, debilidad muscular, enfisema, etc). El intercambio de oxígeno y dióxido de carbono empeora conforme progresa la enfermedad.

C) Hipersecreción de moco:

La hipersecreción de moco es el resultado de aumento de células caliciformes y agrandamiento de glándulas submucosas en respuesta a la irritación crónica de la vía aérea, resultando en tos crónica productiva, y es una característica de la bronquitis crónica y no necesariamente se relaciona a limitación de flujo aéreo. No todos los pacientes con EPOC presentan hipersecreción de moco. (Marc Decramer, 2015)

D) Exacerbaciones:

Las exacerbaciones de los síntomas respiratorios a menudo ocurren en los pacientes EPOC, desencadenada por infecciones virales, bacterianas, contaminantes ambientales o factores desconocidos. Cada exacerbación conlleva a un aumento de inflamación, hiperinflación y atrape aéreo como consecuencia un aumento en el declive FEV1, empeoramiento de anomalías de la ventilación-perfusión resultando en hipoxemia y aumento de disnea. (Marc Decramer, 2015)

E)Características sistémicas:

Los pacientes con EPOC, en particular cuando la enfermedad es grave y durante las exacerbaciones, tienen evidencia de inflamación sistémica, medido ya sea como el aumento de citocinas circulantes, quimiocinas y proteínas de fase aguda, o como anormalidades en células circulantes. El fumar puede causar inflamación sistémica (por ejemplo, aumento del recuento de leucocitos totales) pero en los pacientes con EPOC el grado de inflamación sistémica es mayor, llevando a debilidad del músculo esquelético y la caquexia; y el aumento de la propensión a enfermedades cardiovasculares, metabólicos y óseas (Barnes, 2014).

F)Hipertensión pulmonar:

Hipertensión pulmonar se desarrolla en estadios avanzados de la EPOC y se debe principalmente a la vasoconstricción hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares, resultando eventualmente en cambios estructurales que incluyen hiperplasia de la íntima e hipertrofia / hiperplasia del músculo liso. La pérdida de la cama de capilares pulmonares en enfisema también contribuyen a aumento de la presión de circulación pulmonar.

1.5.Diagnóstico

El primer paso para considerar el diagnóstico de EPOC consiste en interrogar la exposición a uno o varios de los factores de riesgo conocidos para adquirir la EPOC. El tiempo e intensidad de la exposición a cualquiera de estos factores va a determinar que la enfermedad se presente y también su gravedad. Si además de tener un factor de riesgo el paciente presenta síntomas como disnea, y/o tos con expectoración por más de 3 meses al año por dos o más años se debe sospechar el diagnóstico y sólo se confirma con los valores que se obtienen de una espirometría después de aplicar un broncodilatador (Marc Decramer, 2015). (**Cuadro 1**)

- **Síntomas de la EPOC**

Los síntomas característicos de la EPOC son la disnea y tos con expectoración. Sin embargo, estos síntomas presentan algunas características, dependiendo de la severidad de la obstrucción bronquial. La fatiga, pérdida de peso y la anorexia son

síntomas comunes en pacientes con enfermedad severa o muy severa. Sin embargo estos signos pueden ser secundario a otras patologías como tuberculosis, cáncer, por lo cual también deben ser estudiados.

- Espirometría

Para hacer el diagnóstico de la EPOC, es indispensable realizar una espirometría y la característica funcional esencial en estos pacientes, es la obstrucción que no es totalmente reversible al flujo aéreo. El índice espirométrico más útil es el FEV1 y la relación FEV1 /FVC que en caso de obstrucción se encuentran disminuidos. La relación FEV1/FVC < 70% del predicho, aún si el FEV1 es > 80% del predicho, es la medición más sensible para determinar que existe obstrucción bronquial y se considera un signo temprano de obstrucción al flujo aéreo; por lo tanto, es importante que al menos se realicen dos evaluaciones de espirometría anualmente.

Cuadro 1. Indicadores principales para considerar el diagnóstico de EPOC.

- **Factor de riesgo:** considerar el diagnóstico en individuos > 40 años, con al menos uno de los siguientes factores de riesgo. (tabaquismo, exposición al humo de leña, otros humos, gases, polvos o sustancias químicas).
- **Síntomas:** disnea, tos crónica y/o expectoración.
- **Obstrucción:** (determinada con la prueba posbroncodilatador) FEV1 /FVC <70% predicho.
- **Hipoxemia:** Evaluada con gasometría y/o oximetría de pulso.

1.6. Evaluación de la enfermedad

Las metas en la evaluación de los pacientes con EPOC son: determinar el grado de severidad síntomas y a nivel espirométrico, el impacto en la calidad de vida y el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones o muerte.

- Evaluación de los síntomas:

Uno de los síntomas más importantes en los pacientes EPOC es la disnea, la mejor forma de evaluarla es con la escala del Consejo de Investigación Médica cuyas siglas como se identifica son «MRC» (siglas en inglés de Medical Research Council).

(**Cuadro 2**). Se ha visto que la escala correlaciona adecuadamente con cuestionarios de calidad de vida, capacidad de ejercicio y predice el riesgo futuro de mortalidad.

Sin embargo por sus múltiples efectos sistémicos de la EPOC, es importante una evaluación más completa de los síntomas y no solo evaluación de la disnea. En la actualidad existen múltiples cuestionarios para los pacientes EPOC los cuales evalúan la calidad de vida y el estado de salud. Los cuestionarios: Cuestionario Respiratorio Crónica (CRQ siglas en inglés) y el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ siglas en inglés), son demasiado difíciles de usar en la práctica habitual y por lo general se utilizan para estudios de investigación, sin embargo existen otros más cortos y adecuados para su evaluación como: Test evaluación EPOC (CAT siglas en inglés) y el Cuestionario Clínico de EPOC (CCQ siglas en inglés). (**Anexo 1**)

Cuadro 2. Evaluación de disnea con escala mMRC.	
1.	Sólo al hacer ejercicio muy intenso.
2.	Al apresurar el paso a un nivel mayor al habitual.
3.	Camino más lento que la gente de mi misma edad debido a la falta de aire o tengo que detenerme a respirar cuando camino a mi propio paso.
4.	Me detengo a respirar después de caminar cerca de 100 metros o a los pocos minutos caminando a mi paso.
5.	Me falta el aire al salir de casa, al vestirme o desvestirme.

- Evaluación espirométrica:

La clasificación de la EPOC según valor espirométrico se basa según la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica , conocido como “GOLD” (siglas en inglés de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). (Marc Decramer, 2015). (**Cuadro 3**)

Cuadro 3. Clasificación de la severidad funcional de la EPOC según GOLD (basado en el FEV1 post broncodilatador)	
Función pulmonar: FEV1/FVC <70%	
Grado	
I Leve	FEV1 ≥ 80%.
II Moderado	FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho.
III Severo	FEV1 ≥ 30 y < 50% del predicho.
IV Muy severo	FEV1 < 30%.

- Evaluación de Riesgo de Exacerbaciones:

Un evento agudo caracterizado por el empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que está más allá de las variaciones normales del día a día y conduce a un cambio en la medicación.

El mejor predictor de tener exacerbaciones es la historia de eventos previos tratados. Las exacerbaciones llevan a empeoramiento de limitación flujo aéreo, deterioro de la calidad de vida y además las hospitalizaciones por exacerbación EPOC presentan peor pronóstico y mayor riesgo de muerte.

A mayor grado de limitación del Flujo aéreo FEV1 según GOLD, mayor probabilidad de presentar exacerbaciones (GOLD 3 y 4 presentan mayor riesgo). (Marc Decramer, 2015).

- Evaluación de las comorbilidades

Usualmente pacientes con EPOC presentan otras comorbilidades asociadas a la edad y al tabaco: enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer pulmón, síndrome metabólico, depresión, etc. Dichas comorbilidades son muy frecuentes en la EPOC y pueden comportar problemas en el diagnóstico y el tratamiento, además de ser un factor de riesgo independiente para hospitalizaciones y mortalidad. Por sí solo la EPOC presenta efectos sistémicos extra-pulmonares como: pérdida de peso, disfunción del músculo esquelético y anomalías nutricionales, debido a causas multifactoriales (inactividad física, hipoxia, dieta pobre e inflamación) y por sí solas contribuyen a la pobre calidad de vida e intolerancia al ejercicio. Las comorbilidades deben de ser evaluadas rutinariamente y tratadas de manera adecuada, en cualquier paciente con EPOC.

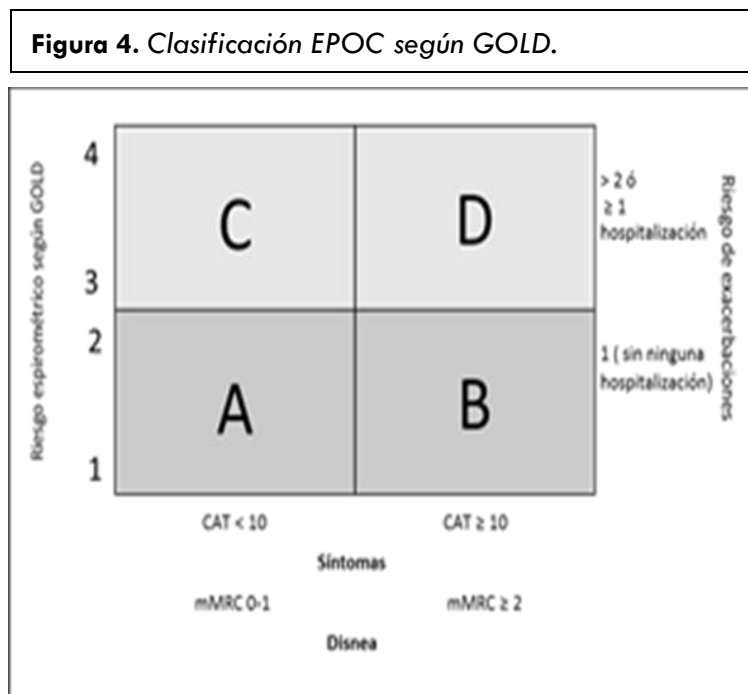
1.7. Clasificación EPOC

El interés por clasificar de alguna manera la gravedad de la enfermedad en los pacientes con EPOC se ha convertido en algo fundamental para poder establecer un manejo adecuado en los pacientes con dicha enfermedad. En la actualidad contamos con las guías GOLD y las guías GesEPOC (Guía Española de la EPOC) para clasificación de EPOC, aunque ambas guías clasifican al paciente con EPOC de manera diferente, ambas finalmente buscan

a determinar un tratamiento diferenciado, e identifican grupos de pacientes con diferente mortalidad a medio y largo plazo.

a) Clasificación según GOLD:

Basados en la combinación: evaluación síntomas (mMRC, CAT), evaluación espirométrica (FEV1) y número de exacerbaciones. (**Figura 4**).



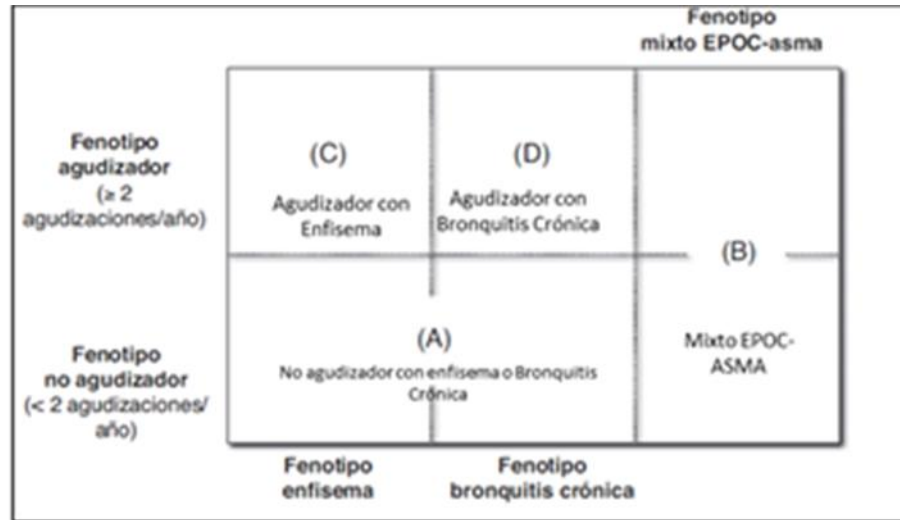
b) Clasificación según GesEPOC:

La guía GesEPOC, basa la clasificación de EPOC en: fenotipos clínicos y clasificación severidad según índice de BODE (Marc Miravittles, 2014).

Fenotipos clínicos: Basado en 4 fenotipos: (**Figura 5**)

- Fenotipo no agudizador.
- Fenotipo mixto EPOC-asma.
- Fenotipo agudizador con enfisema.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Figura 5. Clasificación EPOC según GesEPOC



Clasificación de la severidad: Para valorar la gravedad de la enfermedad, la normativa GesEPOC recomienda la utilización del índice BODE (Índice masa corporal, grado obstrucción según FEV1, Escala disnea MRC y caminata de 6 minutos o test de marcha). Alternativamente, si no se dispone del test de marcha en las fases iniciales de la enfermedad, puede utilizarse el índice BODEx (sustituyendo el test de marcha por las exacerbaciones graves en el año previo). (**Anexo 2**). Cuanto mayor el puntaje, es mayor la severidad de la enfermedad.

1.8. Opciones terapéuticas EPOC

Dentro de las opciones terapéuticas tenemos la terapia farmacológica en EPOC estable y en aquellos pacientes fumadores la cesación de fumado. Y las terapias no farmacológicas.

- **Cesación de Fumado:**

Hasta un 30-70% de los pacientes con EPOC continúa fumando, a pesar de estar diagnosticados y de haber sido advertidos por su médico en diversas ocasiones sobre la conveniencia de abandonar el consumo del tabaco. La cesación de fumado

es la intervención con mayor capacidad de influenciar la historia natural de la enfermedad. Y debe ser llevado a cabo en un grupo multidisciplinario.

Productos reemplazo de nicotina:

Cualquier forma de reemplazo de nicotina (inhalado, goma de mascar, parches transdérmicos, spray nasal, tabletas) aumentan las tasas de abstinencia a largo plazo. Sin embargo se debe tomar en cuenta que estos productos están contraindicados en: enfermedad arterial coronaria inestable, enfermedad ácido péptica no tratada, enfermedad cerebrovascular o infarto agudo de miocardio reciente.

Dentro de los fármacos disponibles están: Vareciclina (fármaco aprobado por Caja Costarricense de Seguro Social para reemplazo de nicotina), Bupropión y Nortriptilina. Es importante destacar que el uso de estos fármacos se debe hacer con un programa de intervención de apoyo y no utilizarlos por la propia cuenta ya que las tasas de éxito para cesación son menores.

- **Terapia farmacológica en EPOC estable:**

La terapia farmacológica en EPOC se utiliza para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones y para mejorar la calidad de vida y tolerancia al ejercicio. Hoy en día no existe ningún medicamento que modifique a largo plazo el declive de la función pulmonar.

Cada régimen de tratamiento debe ser específico para cada paciente en relación a la severidad de los síntomas, limitación del flujo aéreo y severidad de las exacerbaciones según GOLD o según el fenotipo clínico de acuerdo a GesEPOC. Dentro de los fármacos utilizados tenemos:

Broncodilatadores: Tales medicamentos mejoran vaciamiento pulmonar, tienden a reducir la hiperinflación dinámica en reposo o durante el ejercicio. El alcance de estos cambios sobre todo en pacientes graves y muy graves no es fácilmente predecible a partir de la mejora del FEV1. Estos medicamentos se pueden dar en caso de ser necesario o en base a un tratamiento regular para prevenir y disminuir los síntomas.

○ Beta 2 agonistas:

- La principal acción es relajar el músculo liso estimulando los receptores beta 2 adrenérgicos, aumentando el AMP cíclico y produciendo antagonismo funcional para la broncoconstricción.
- Beta 2 agonistas de acción corta (SABAs siglas en inglés) y los Beta 2 agonistas de acción prolongada (LABAs siglas en inglés) y ultra-LABAs, pertenecen a esta clase.
- LABAs presentan un tiempo de acción de 12 horas o más. El Formoterol o Salmeterol mejoran significativamente FEV1 y los volúmenes pulmonares, además de la disnea, calidad de vida y tasas de exacerbaciones. Pero no tienen efecto en la mortalidad o tasa declive de la función pulmonar.
- Ultra-LABAs: (Indacaterol, Vilanterol, Olodanterol) broncodilatadores con efecto de 24 horas; tienen efectos significativos en las tasas disnea, estado de salud y exacerbaciones. Su efecto broncodilatador es superior a los LABAs pero similar al Tiotropio.
- Efectos adversos por estimulación de los receptores Beta 2 agonistas: taquicardia sinusal y puede ser precipitante de arritmias cardiacas en algunos pacientes, además de temblor somático exagerado e hipocalcemia.

○ Anticolinérgicos:

- El control colinérgico de la vía aérea en pacientes con EPOC hace que los fármacos anticolinérgicos sean el tratamiento de elección de la obstrucción crónica del flujo aéreo en estos pacientes.
- La estimulación del nervio vago produce la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas, que activa los receptores muscarínicos del músculo liso y de las glándulas produciendo broncoconstricción y secreción de moco. La inervación colinérgica es mayor en las grandes vías aéreas que en las periféricas, aunque en humanos se han encontrado receptores muscarínicos tanto en las vías aéreas grandes como en las pequeñas.

- El efecto más importante de estos fármacos es bloquear de forma competitiva el efecto de la acetilcolina sobre los receptores de la musculatura lisa del árbol bronquial produciendo broncodilatación.
- El fármaco antimuscarínico ideal para tratar las enfermedades de las vías aéreas debería bloquear los receptores muscarínicos M1 y los M3 del músculo liso bronquial, sin bloquear los receptores M2 o en su defecto liberación rápida del receptor M2.
- Los fármacos disponibles tenemos Bromuro de Ipratropio y Oxitropio (antimuscarínico de acción corta; SAMA; siglas en inglés), Bromuro de Tiotropio, bromuro de Aclidinio (antimuscarínico de acción prolongada; LAMA; siglas en inglés) y Glicopirronio, y Umeclidinium (ultra-LAMAs).
- Los resultados de los ensayos clínicos han confirmado un efecto beneficioso de Tiotropio en las exacerbaciones. En comparación con el placebo, Tiotropio reduce la incidencia de episodios de exacerbación, reduce la duración de las exacerbaciones y los retrasos aparición de eventos, que también incluye las exacerbaciones que conducen a hospitalizaciones. El efecto beneficioso de Tiotropio sobre las exacerbaciones es particularmente evidente en los pacientes con EPOC moderada (estadio II de acuerdo con GOLD). El Tiotropio es más eficaz que el Salmeterol e Ipratropio en términos de reducción de la incidencia de exacerbaciones. (Maciej Kupczyk, 2015)
- Los anticolinérgicos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal y tienen muy escasa biodisponibilidad. Dentro de los efectos adversos de los antimuscarínicos: el más frecuente la sequedad de boca, otros observados ocasionalmente son retención urinaria, disuria, alteraciones prostáticas, mareos, somnolencia, estreñimiento, aumentar la presión intraocular y exacerbar una hipertensión ocular o el glaucoma de ángulo cerrado y pueden exacerbar los síntomas de hiperplasia prostática (Inmaculada Alfageme Michavila, 2007) .

○ Metilxantinas:

- Actúan como inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa.
- La teofilina es la metilxantina más ampliamente usada. Posee varios mecanismos de acción dentro de ellos tenemos: Inhibición no selectivo de fosfodiesterasa, antagonismo del receptor de adenosina (aumenta la ventilación durante la hipoxia y disminuye la fatiga de los músculos diafragmáticos e inhibe degranulación de eosinófilos), incremento de la liberación IL-10 (citoquina antiinflamatoria), liberación endógena de catecolaminas, inhibición mediadores inflamatorios (prostaglandinas, TNF α), inhibición liberación de calcio intracelular, incremento de la activación de la histona desacetilasa (incremento de eficacia de corticoesteroides), incremento de apoptosis, decremento en la translocación del factor nuclear- κ B (bloquea la transcripción de genes inflamatorios) (Barnes, 2013).
- La teofilina sin embargo es menos efectiva que los broncodilatadores y peor tolerada, no es un tratamiento que se use como primera línea.
- La toxicidad de las Metilxantinas son relacionadas a la dosis, y poseen un rango terapéutico estrecho. Dentro de los efectos adversos: arritmias atriales y ventriculares, convulsiones del gran mal, cefalea, insomnio, náuseas y acidez.

Corticoesteroides: Los efectos de los corticoesteroides sobre la inflamación pulmonar y sistémica en pacientes con EPOC son controvertidos y su papel en el manejo de la EPOC estable se limita indicaciones específicas.

○ INHALADOS:

- La relación dosis-respuesta y la seguridad a largo plazo de corticoesteroides inhalados en la EPOC no se conocen.
- Tratamiento regular con esteroides inhalados mejora los síntomas, función pulmonar, calidad de vida, y reduce el número de exacerbaciones en pacientes EPOC con FEV1 menor 60%.
- Sin embargo no modifican la disminución a largo plazo del FEV1 y la mortalidad en pacientes EPOC.

- El tratamiento con esteroides inhalados se asocia a un riesgo aumentado en el desarrollo de neumonías.
 - Dentro de los efectos adversos: candidiasis, ronquera y presencia de moretes a nivel de piel, la triamcinolona se ha visto disminuye la densidad mineral ósea.
- ORALES:
- Muchos efectos adversos.
 - El más importante es la miopatía que contribuye a: debilidad muscular, disminución de la funcionabilidad y falla respiratoria en sujetos con EPOC muy severa.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4): Su principal efecto es disminuir la inflamación mediante inhibición de la ruptura de APM cíclico intracelular. El roflumilast es un fármaco perteneciente a esta clase. Es el primer fármaco desarrollado para el tratamiento de un fenotipo específico de la EPOC (EPOC asociada a bronquitis crónica). Los resultados de los ensayos clínicos indican que, en pacientes con EPOC asociada a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones, el roflumilast mejora la función pulmonar y reduce los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones que requieren intervención médica. Este efecto se mantiene cuando se añade a un tratamiento regular con un broncodilatador de larga acción o a un corticoide inhalado (Rabe, 2011). Roflumilast ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos realizados hasta la fecha. Los eventos adversos más comunes observados son aquellos que se esperaría con inhibidores de PDE4, es decir, efectos gastrointestinales como pérdida de apetito, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso, además de cefalea y alteración del sueño.

Otros tratamientos:

- Vacunas: vacunas contra la influenza y neumococo, ayudan a reducir la incidencia de enfermedad grave y hospitalizaciones por infección de las vías aéreas inferiores y la muerte.
- Terapia para aumentar el Alfa 1 antitripsina: terapia cara que se utiliza en pacientes con diagnóstico deficiencia hereditaria severa de alfa 1 antitripsina.

- Antibióticos: el uso de tratamiento profiláctico con antibióticos no tiene efecto en las exacerbaciones. Únicamente está indicado como tratamiento para exacerbaciones infecciosas en EPOC. Su uso como medicamento inmunomodulador es más controversial y se ha utilizado en casos seleccionados.
 - Mucolíticos: su uso es controversial sin embargo drogas como N-acetilcisteína tienen efectos antioxidantes y podrían tener un papel importante en pacientes con exacerbaciones frecuentes.
 - Terapia de Oxígeno: La administración de oxígeno suplementario al menos 15 horas diarias en pacientes con falla respiratoria crónica ha aumentado la sobrevida en pacientes con hipoxemia severa en reposo.
- Terapia no farmacológica:
 - Rehabilitación: Las metas principales de la rehabilitación pulmonar son: mejorar la calidad de vida, mejoría de los síntomas, incrementar la participación emocional y física en las actividades diarias, mejorar la sobrevida, mejorar la recuperación después de una hospitalización por exacerbación. El programa debe incluir: práctica de ejercicio, cesación de fumado, consejo y educación nutricional.

1.9. Manejo del EPOC estable

Las metas de tratamiento de EPOC es disminuir los síntomas (aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y mejorar el estado de salud), así como reducir los riesgos (prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir y tratar las exacerbaciones, reducir la mortalidad).

Es importante entender la fisiopatología de la enfermedad, así como detectar los factores de riesgo para su progresión e individualizar el tratamiento en cada paciente para lograr un manejo óptimo.

Tratamiento no farmacológico

Todo paciente EPOC dentro de sus opciones de tratamiento debe incluir:

- a. Cesación de fumado
- b. Evitar exposición a ocupacional y reducir la contaminación ambiental exterior e del interior.
- c. Vacunación contra influenza y neumococo
- d. Promover la actividad física
- e. Rehabilitación pulmonar.

Tratamiento farmacológico

Según las guías GOLD vamos a individualizar el tratamiento según clasificación A, B, C o D. (**Cuadro 4**) (Marc Decramer, 2015)

Cuadro 4. Manejo farmacológico EPOC según guías GOLD			
Grupo de paciente	Primera opción	Segunda opción	Otros posibles tratamientos
A	SAMA PRN o SABA PRN	LAMA o LABA o SAMA + SABA	Teofilina
B	LAMA o LABA	LAMA + LABA	SAMA y/o SABA + Teofilina
C	Esteroides inhalados + LAMA o LABA	LAMA/ LABA o LAMA/inhibidores PDE4 o LABA/inhibidores PDE4	LAMA/inhibidores PDE4
D	Esteroides inhalados + LAMA y/o LABA	Esteroides inhalados LAMA/ LABA o Esteroides inhalados + LABA/inhibidores PDE4 o LAMA/ LABA o LAMA/inhibidores PDE4	Carbocisteína LAMA/inhibidores PDE4

1.10. Exacerbación Aguda de EPOC (EAEPOC)

- Definición.

“Un evento agudo caracterizado por el empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que está más allá de las variaciones normales del día a día y conduce a un cambio en la medicación”. (Marc Decramer, 2015)

Las exacerbaciones llevan a un cambio a corto plazo en la medicación de manera regular, por lo general una adición de antibióticos y / o corticosteroides orales y puede requerir tratamiento de emergencia u hospitalización.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras patologías que aumentan la dificultad respiratoria en pacientes EPOC: neumotórax, tromboembolia pulmonar aguda o insuficiencia ventricular izquierda aguda, además se debe distinguir un episodio de neumonía de un EAEPOC aunque la gestión de ambas condiciones puede superponerse sustancialmente. (Dash, 2014)

- Impacto de las EAEPOC.

Las exacerbaciones tienen implicaciones importantes en el curso de la enfermedad: efecto negativo en la calidad de vida, tener efectos sobre los síntomas y la función pulmonar que toman varias semanas para recuperarse, acelera la tasa de declive de la función pulmonar, está asociada a mortalidad significativa sobre todo aquellos pacientes que requieren hospitalización y costos socioeconómicos altos

- **Costos económicos:**

Las exacerbaciones representan alrededor del 70% de los costos totales de la gestión de la EPOC. Datos extraídos de un amplio plan nacional de salud en los EE.UU. con una población asegurada predominantemente mostraron que los costos medios anuales relacionados con la EPOC se incrementaron en más de un 50% en los pacientes con dos o más exacerbaciones. Los costos están altamente correlacionados con la gravedad de las exacerbaciones.

- **Calidad de Vida:**

El estado de salud es considerado como una de las principales medidas en la evaluación de la EPOC. La mayoría de los pacientes que sufren una exacerbación aguda presentan una fuerte disminución de la calidad de vida.

- **Disminución de la función pulmonar y progresión de la enfermedad:**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por lo general se caracteriza por una disminución progresiva de la función pulmonar. El descenso normal del FEV1 es aproximadamente 25 ml/año después de los 25 años. Sin embargo este descenso es mayor en pacientes con EPOC y fumadores desde 50 ml/año hasta 150 o más en algunos estudios. La frecuencia de las exacerbaciones es uno de los determinantes de la tasa de disminución mayor. Recuperación de la función pulmonar después de una exacerbación usualmente no es completa.

- **Efecto sobre la mortalidad:**

Pacientes con EPOC exacerbadores frecuentes (más de 2 exacerbaciones graves por año) tienen cuatro veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes que no tienen exacerbaciones en absoluto, independientemente de otros factores pronósticos estándar, tales como: la edad, FEV1, IMC, gases arteriales, o comorbilidades concomitantes. Cada nueva exacerbación grave que requiere hospitalización aumenta el riesgo de una exacerbación posterior y cada nueva exacerbación grave aumenta el riesgo de muerte. Una auditoría de los registros de los pacientes ingresados en hospitales del Reino Unido con EAEPOC mostró la muerte en 14% dentro de los primeros tres meses de la hospitalización con una variación entre los hospitales de 0 a 50%. (Dash, 2014)

- **Actividad Física:**

Las exacerbaciones agravan la debilidad muscular periférica en pacientes con EPOC. Los pacientes que se hospitalizan por una exacerbación tienen un nivel de actividad menor en comparación con los que no tienen una hospitalización reciente. La inactividad física trae consigo factores pronósticos desfavorables incluyendo desacondicionamiento cardiopulmonar que conduce

a un aumento de la disnea y fatigabilidad, aumento del riesgo de tromboembolismo venoso y el empeoramiento de la osteoporosis.

- Clínica EAEPOC

Los síntomas cardinales son incremento de la disnea, aumento de la tos y el aumento de volumen de esputo o de la purulencia. Estos síntomas se consideraron originalmente para categorizar a los pacientes con el fin de analizar de forma prospectiva el efecto de los antibióticos en las exacerbaciones. (Ali, 2009)

Los pacientes también pueden presentar síntomas adicionales, tales como malestar general, dolor de cuerpo, disminución de la tolerancia al ejercicio, la retención de líquidos, aumento de la fatiga y confusión dependiendo de la severidad de la enfermedad, así como el grado de alteraciones fisiológicas. La presencia de fiebre no es un criterio.

- Etiología

Las exacerbaciones en EPOC pueden ser precipitadas por muchos factores. Dentro de los más frecuentes se encuentran las infecciones de vías respiratorias: viral (*Rhinovirus spp*, *Influenza*) o bacteriana (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp*, *Pseudomona spp*). Estudios de broncoscopia han demostrado que al menos el 50% de los pacientes con exacerbación de EPOC presentan una bacteria en la vía aérea inferior, pero una proporción grande es colonizante. Un tercio de los pacientes que presentan una exacerbación severa no se puede definir la causa. Algunos pacientes con EPOC tienden a ser más propensos en tener exacerbaciones por lo que se han definido como el fenotipo de “exacerbadores frecuentes”. (Marc Decramer, 2015)

- Tratamiento

La meta del tratamiento en una exacerbación de EPOC es disminuir el impacto de la agudización actual y prevenir el desarrollo de exacerbaciones subsecuentes.

Los SABAs solos o unidos a SAMAs es el tratamiento broncodilatador que se prefiere en una exacerbación. Los antibióticos y esteroides sistémicos pueden acortar el tiempo de recuperación, mejorar la función pulmonar y la hipoxemia arterial; y disminuir el riesgo de una recaída temprana, falla terapéutica y tiempo de hospitalización.

- Prevención

Existen muchas formas de prevenir las exacerbaciones dentro de las cuales tenemos: cesación de fumado, vacunación contra el neumococo y la influenza, mejorar técnica inhalatoria y el conocimiento de las opciones terapéuticas actuales como: LAMAS, LABAS, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, uso de esteroides inhalados.

1.11. Justificación del Estudio.

EPOC es una de las principales causas globales de morbilidad y mortalidad. Las exacerbaciones aceleran la pérdida de la función pulmonar, que es típico de la EPOC y dan cabida a una peor tolerancia al esfuerzo y una disminución en la actividad diaria de los pacientes. Por otro lado los episodios de exacerbaciones graves que conducen a hospitalizaciones independientemente del estadio de la enfermedad tienen un impacto negativo sobre el pronóstico, ya que contribuyen a una mayor mortalidad. Todas las medidas que conducen a una disminución en la incidencia de exacerbaciones son beneficiosos tanto desde la perspectiva de un paciente, ya que contribuyen a la mejora de la calidad de vida y enlentece la progresión de la enfermedad, y desde la perspectiva del sistema de salud, ya que reducen el costo de tratamiento de la EPOC. Los resultados de los ensayos clínicos han confirmado un efecto beneficioso del Tiotropio en las exacerbaciones. En comparación con el placebo, Tiotropio reduce la incidencia de episodios de exacerbación, reduce la duración de las exacerbaciones y los retrasos aparición de eventos, que también incluye las exacerbaciones que conducen a hospitalizaciones.

El poder demostrar resultados semejantes a los ensayos clínicos tiene como objetivo dirigir en el futuro la incorporación del Tiotropio como medicamento LOM de prescripción por Neumólogo y así evitar un retraso en el inicio del medicamento que un tiene impacto positivo en la historia natural de la enfermedad

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el impacto del Tiotropio en relación con la disminución del número de exacerbaciones en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Servicio de Neumología del Hospital San Juan de Dios en el periodo del 2007 a Marzo 2015.

Objetivos Específicos

1. Determinar si el uso de Tiotropio disminuye la cantidad de exacerbaciones por paciente durante un año, en comparación con el año previo a la introducción de este tratamiento en pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica del Hospital San Juan de Dios.
2. Determinar si el uso de Tiotropio reduce la duración de las exacerbaciones que son documentadas en el Hospital, y la presencia de exacerbaciones severas o graves en pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica en pacientes que utilizan tratamiento con Tiotropio en el Hospital San Juan de Dios.
3. Determinar si existe mejoría a través de un año desde la introducción del Tiotropio, en estudios espirométricos en cuanto a los valores del FEV1 en pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica, en comparación con el año previo al tratamiento.
4. Determinar si existe mejoría en los síntomas al utilizar Tiotropio en pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica en comparación con el año previo al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Obstructiva Crónica que utilicen Bromuro de Tiotropio entre el año 2007 hasta Marzo 2015, la lista inicial de pacientes fue brindada por el Servicio de Neumología del Hospital San Juan de Dios de acuerdo con su base de datos. Posteriormente se corroboró con la lista brindada por el Servicio de Farmacia todos los pacientes que retiraron el medicamento en dichas fechas y se hizo control cruzado entre ambas listas; una vez identificados todos los pacientes se procedió a revisar los expedientes clínicos y a realizar un escrutinio, por último se valoró que el paciente haya retirado su medicamento mensualmente para corroborar adherencia al medicamento.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- a) Edad: edad mínima 40 años sin restricción máxima de edad.
- b) Género: Ambos sexos.
- c) Etnia: Sin distinción de etnia.
- d) Pruebas de laboratorio y gabinete: Deberán tener como mínimo un estudio espirométrico previo inicio de tratamiento y otro un año posterior a su uso.
- e) Población vulnerable: No se trata de poblaciones vulnerables ni de clases especiales.
- f) Deberán haber utilizado al menos 12 meses tratamiento.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que tengan menos de un año del uso de Tiotropio.
- b) Pacientes que hayan discontinuado el tratamiento por más de 2 meses ya sea de manera continua o intermitente durante los 12 meses.
- c) Pacientes que no tengan al menos 1 cita control posterior al inicio de tratamiento.
- d) Pacientes con diagnóstico de Asma Bronquial, Fenotipo mixto (Asma/EPOC), Bronquiectasias, etc.

Una vez realizado el control cruzado de acuerdo con la información brindada por Neumología y el Servicio de Farmacia se obtuvo una muestra inicial de 132 pacientes, de los cuales solo 33 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

Dentro de los objetivos era determinar si existe una mejoría en las exacerbaciones en los pacientes que utilizan el tratamiento así como si existe reducción en la duración de las exacerbaciones por lo tanto se definió de la siguiente manera las exacerbaciones.

- a) **Exacerbación Aguda** : se va a definir como como un incremento de sintomatología basal del paciente o la nueva aparición de más de uno de los siguientes síntomas: tos, expectoración, sibilancias, disnea u opresión en el pecho con al menos un síntoma o una duración de 3 días consecutivos y que haya requerido visita al servicio de emergencias ameritando tratamiento con corticoesteroides sistémicos, antibióticos o la hospitalización, documentada en el expediente clínico o anotada en la notas de la consulta externa de neumología del HSJD.
- b) **Exacerbación prolongada**: aquella exacerbación que amerite hospitalización en el HSJD con una duración mayor de 7 días.
- c) **Exacerbación grave**: exacerbación que amerite intubación y ventilación mecánica.

Además la mejoría en los valores de volumen espiratorio forzado en el 1 segundo (FEV1) se tomó de acuerdo a las espirometría del paciente. Y se tomó como mejoría de los síntomas aquellos pacientes que presenten una mejoría en la Escala de Evaluación de Disnea de MRC (mMRC).

Las variables recolectadas para el estudio fueron las siguientes:

Tabla 1. Variables estudiadas.

Variables	Tipo de variables
1. <i>Exacerbación</i>	Cuantitativa discreta
2. <i>Exacerbación prolongada</i>	Cuantitativa discreta
3. <i>Exacerbación severa o grave</i>	Cuantitativa discreta
4. <i>Volumen espiratorio forzado en el 1 segundo (FEV1)</i>	Cuantitativa continua
5. <i>Escala de Evaluación de Disnea MRC (mMRC)</i>	Cuantitativa(0,1,2,3 o 4)
6. <i>Antecedente de fumado (activo, pasivo o inactivo)</i>	Categoría (si/no)
7. <i>Antecedente de exposición humo leña</i>	Categoría (si/no)
8. <i>Clasificación de EPOC</i>	Cualitativa (A,B,C,D)
9. <i>Uso de oxígeno suplementario</i>	Categoría (si/no)
10. <i>Uso de esteroide inhalado (ICS)</i>	Categoría (si/no)
11. <i>Uso de B2 agonista de acción prolongada (LABA)</i>	Categoría (si/no)
12. <i>Uso de Teofilina</i>	Categoría (si/no)
13. <i>Uso de Claritromicina</i>	Categoría (si/no)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos obtenidos se basó en técnicas de la estadística descriptiva para la generación de histogramas, gráficos de barra y pastel, tablas de frecuencia y de contingencia, estadísticos descriptivos de posición central y de dispersión, así como en técnicas de la estadística inferencial para la estimación de los intervalos de confianza para la media en las variables numéricas.

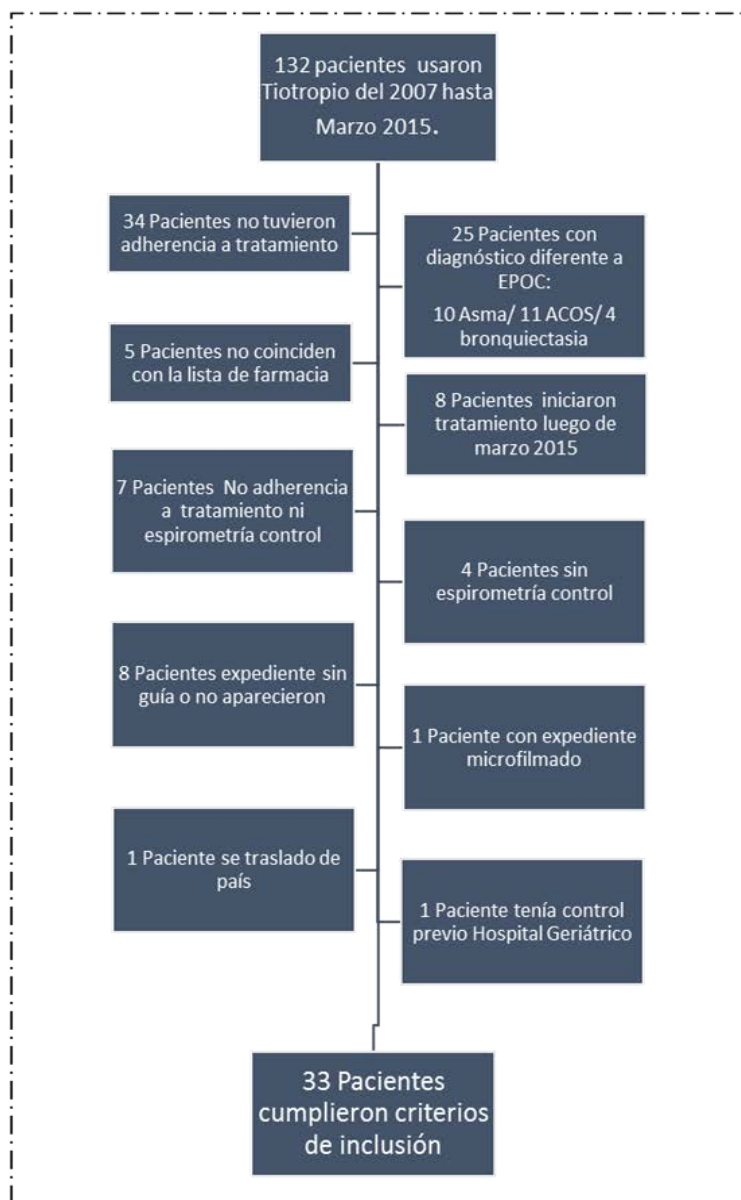
Como complemento a estas técnicas de la estadística paramétrica, también se realizaron análisis empleando técnicas no paramétricas tales como la prueba de bondad de ajuste de Shapiro Wilkison para probar la normalidad de algunas variables continuas, así como la realización de pruebas de chi-cuadrado para identificar algunas relaciones de dependencia entre variables nominales.

Finalmente, y como parte del propósito del proyecto para mostrar el efecto que tuvo el uso de Tiotropio para mejorar el estado de salud de los pacientes con EPOC, se llevó a cabo pruebas no paramétricas de comparación entre muestras relacionadas utilizando el análisis estadístico de Wilcoxon.

RESULTADOS

Una vez realizado el control cruzado de acuerdo con la información brindada por Neumología y el Servicio de Farmacia se obtuvo una muestra inicial de 132 pacientes que recibieron el Bromuro de Tiotropio entre 2007 y marzo 2015. De este número, únicamente 33 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, a continuación en **figura 6**, se detalla selección de los pacientes para el estudio.

Figura 6. Flujograma de selección de pacientes



Dentro de las características demográficas de la población, **Tabla 2**; en estudio se encontró que la media de edad fue de 72 años. De los cuales 26 pacientes son del sexo masculino correspondiente a un 79% y 7 pacientes del sexo femenino que corresponde al 21%.

Tabla 2. Características demográficas de la población en estudio

Característica	Pacientes con Tiotropio (n= 33)
Media de edad (DS) años	71.91 (10.37)
Sexo,	
Masculino, n (%)	26 (79)
Femenino, n (%)	7 (21)
Estado de tabaquismo	
Inactivo, n (%)	29 (87.9)
Pasivo, n (%)	2 (6.1)
Activo, n (%)	1 (3)
No fumó, n (%)	1 (3)
Exposición a humo de leña	
Sí n (%)	10 (30.3)
No n (%)	23 (69.7)
Medicamentos de EPOC, n (%)	
Esteroides inhalados	26 (78.8)
LABA	32 (97)
Teofilina	17 (51.5)
Claritromicina	2 (6.1)
Oxígeno domiciliar	8 (24.2)
Media de la espirometría basal (DS)	
FEV1, L	1,20 (0.47)
FEV1, % predicho	49.27 (14.83)
Clasificación severidad EPOC	
A, n (%)	1 (3)
B, n (%)	4 (12.1)
C, n (%)	2 (6.1)
D, n (%)	26 (78.8)

Con respecto al consumo de tabaco, un 88% de los pacientes son exfumadores, un 6% son fumadores pasivos, el 3% fumadores activos y solo un 3% no presentaban historia de fumado mientras que solo el 30% de los pacientes presentó historia de exposición al humo de leña (*figura 7*).

Figura 7. Distribución de exposición al tabaco

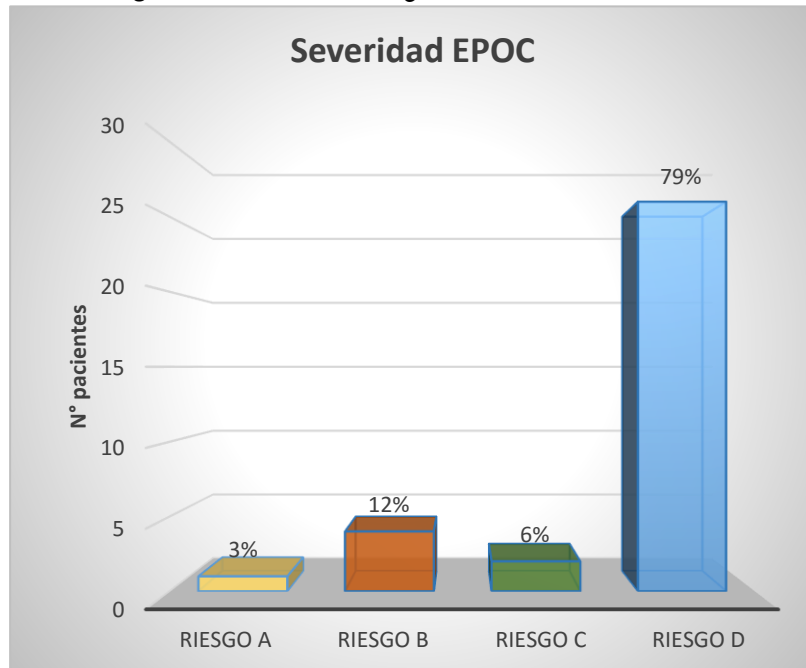


En relación con la severidad del EPOC y según la clasificación GOLD se pudo observar que la gran mayoría son EPOC-D correspondiente a un 79%, seguido por B, C y A con un 12%, 6% y 3% respectivamente (*Figura 8*). Solo 8 pacientes (24%) requieren oxígeno domiciliar suplementario.

En cuanto a la medicación crónica para EPOC se determinó que 26 de los 33 pacientes utilizan esteroides a dosis moderadas altas, 32 pacientes utilizan un beta 2 agonista de acción prolongada, 17 pacientes tienen teofilina como tratamiento base y solo 2 pacientes se les prescribe Claritromicina como parte de su tratamiento base.

La media de la espirometría basal de estos pacientes antes del inicio del tratamiento, según el FEV1 post-broncodilatador fue de 1,22 L el cual corresponde a 49% del predicho.

Figura 8. Distribución según severidad EPOC.



De los 33 pacientes evaluados solo 28 pacientes tuvieron al menos una exacerbación anual ya sea previo o posterior al inicio de tratamiento con Bromuro de Tiotropio, en esta población se pudo demostrar que existe un cambio significativo con el tratamiento en cuanto a reducción de las exacerbaciones anuales ($p = 0,003$, prueba Wilcoxon muestras relacionadas) en **Tabla 3**. De los 5 pacientes que no se documentaron exacerbaciones: uno está catalogado como EPOC-A GOLD II, los restantes 4 pacientes son EPOC-D GOLD III-IV con un mMRC mayor a 3 sin embargo probablemente no exacerbadores.

Tabla 3. Media del número de exacerbaciones antes y posterior al inicio tratamiento.

Número de exacerbaciones anuales (n= 28)

Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Diferencia		Prueba hipótesis
Media	DS	Media	DS	Media	DS	Valor p
1.54	0.881	0.79	0.917	0.75	1.110	0.003

Número de exacerbaciones prolongadas (n=8)

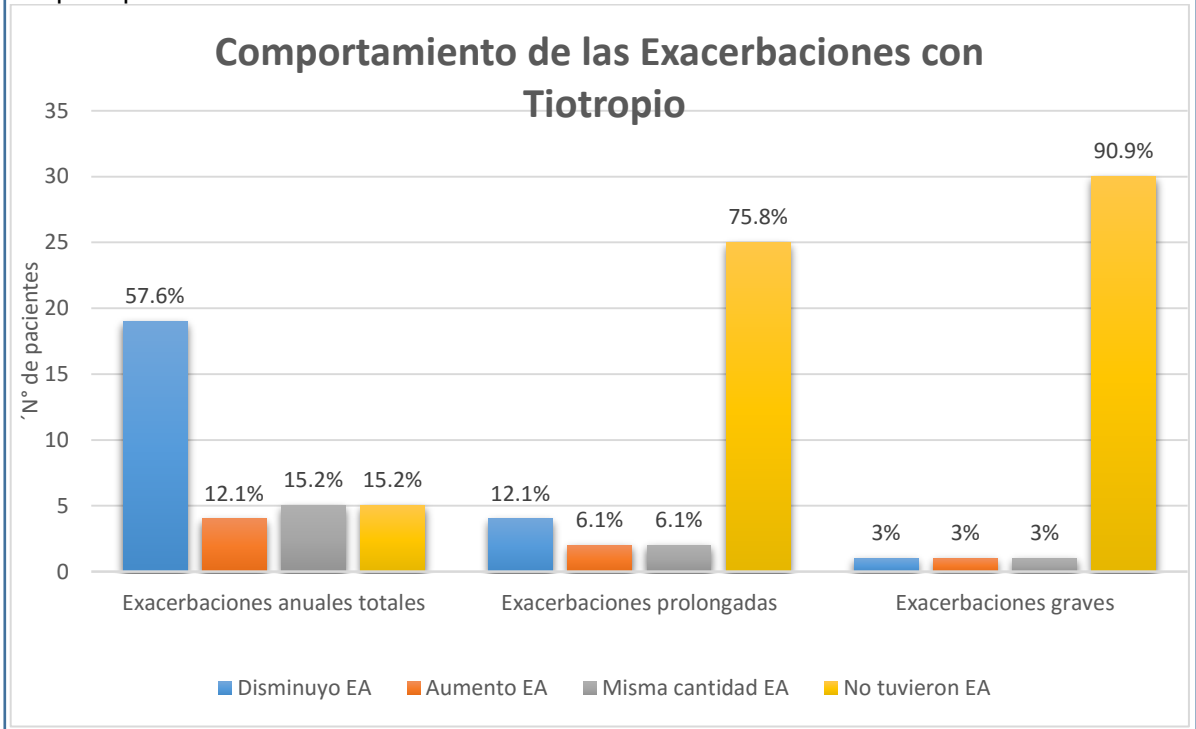
Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Diferencia		Prueba hipótesis
Media	DS	Media	DS	Media	DS	Valor p
0.88	0.641	0.63	0.744	0.25	1.282	0.589

Número de exacerbaciones graves (n=3)

Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Diferencia		Prueba hipótesis
Media	DS	Media	DS	Media	DS	Valor p
0.67	0.577	0.67	0.577	0.00	1.00	1

No se logró obtener evidencia estadística con respecto a reducción del número de exacerbaciones prolongadas y graves, con $p = 0,586$ y 1 respectivamente, **Tabla 3**. En la **Figura 9**, se evidenció que la mayor parte de la población estudiada presenta exacerbaciones leves o que no ameritan un internamiento hospitalario prolongado. Se observa que 19 pacientes (57.6%) se redujo el número de exacerbaciones anuales mientras que en 4 pacientes (12.1%) aumentó el número de exacerbaciones; además 5 pacientes (15.1%) tuvieron el mismo número de exacerbaciones. Un 12.1% de los pacientes tuvieron exacerbaciones prolongadas y graves.

Figura 9. Gráfico del comportamiento de las exacerbaciones anualmente una vez iniciado el Tiotropio. Se evidencia que el 57.6% tiene una reducción del número de exacerbaciones anuales, solo 12.1% aumento y un 15.2% no tuvo cambios. La población que tuvo exacerbaciones prolongadas y graves fue poca por lo cual estadísticamente no se observa una diferencia.

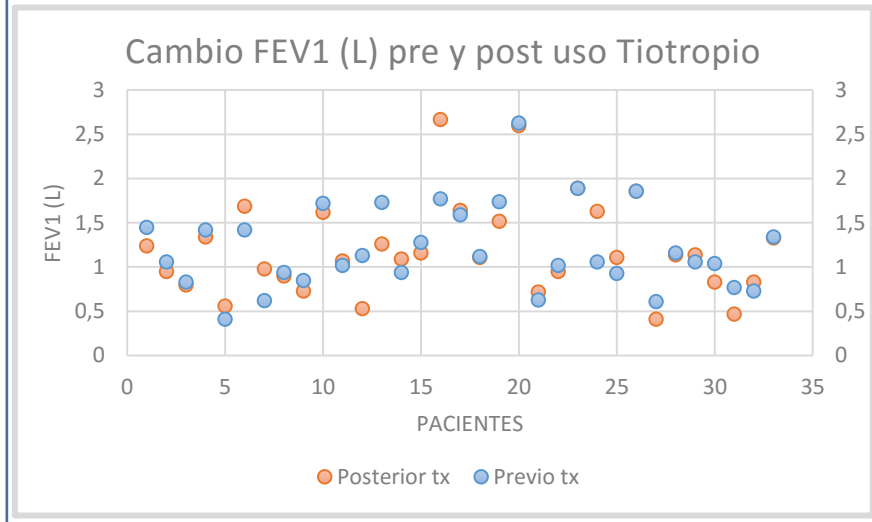


No se logró demostrar que existe estadísticamente una mejoría de los valores espirométricos específicamente del FEV1 post-broncodilatador en los pacientes que utilizan el Tiotropio. Con respecto al FEV1 en litros la mediana tanto antes y después de tratamiento fue de 1,205 con $p= 1$, al igual FEV1 % del predicho la mediana previo a tratamiento fue 49.27 y posterior fue de 49.96 con $p= 0.724$, **tabla 5** y **figura 10**.

Tabla 4. Mediana del FEV1 en litros y porcentaje predicho antes y después de uso Tiotropio.

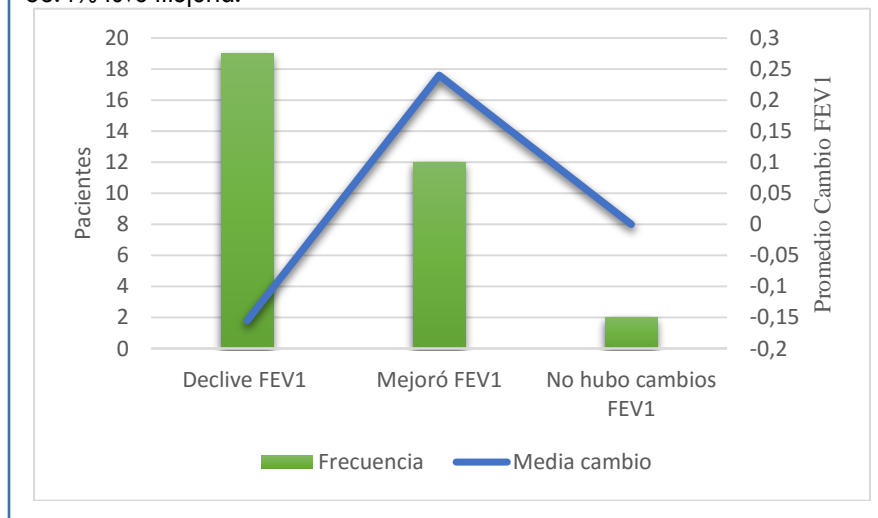
	Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Diferencia		Prueba hipótesis Valor p
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
FEV1 (Litros)	1.2052	0.472	1.2052	0.536	0.000	0.271	1
FEV1 (% predicho)	49.27	14.831	49.96	17.255	-0.697	11.24	0.724

Figura 10. Cambio del FEV1 en litros, previo y un año posterior al uso de Tiotropio en cada uno de los 33 pacientes.



En la **figura 11**, se observa que de los 33 pacientes, hubo un declive del FEV1 en litros en el 57,6%, con una mediana de cambio de -0,15 L, un 36.4% tuvo mejoría con una mediana de cambio de 0,24 L y no hubo cambios en el 6.1%.

Figura 11. Frecuencia de pacientes que mejoraron, empeoraron o mantuvieron el FEV1 (L) con al menos un año de tratamiento con Tiotropio. De los 33 pacientes, se observó según FEV1(L) el 57.6% tuvo declive, 6.1% no tuvo cambios y un 36.4% tuvo mejoría.

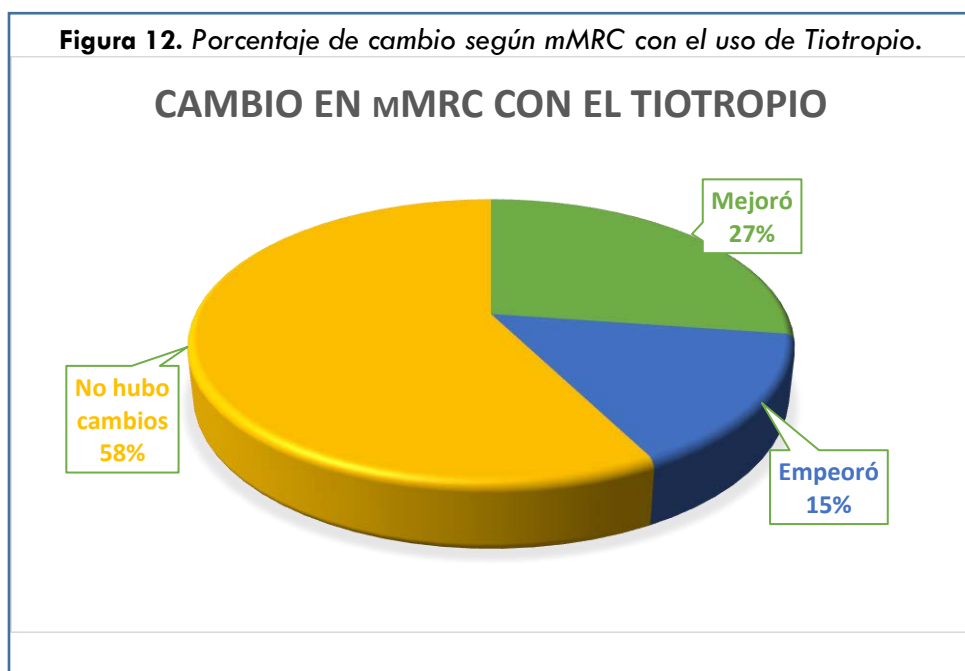


No se logró determinar evidencia estadística mediante la Escala de disnea modificada (mMRC) que los pacientes que utilizan Tiotropio mejoren los síntomas ($p = 0.285$, prueba de Wilcoxon). En **tabla 5**, se puede observar la distribución de los pacientes según su mMRC antes y después de uso Tiotropio y en **Figura 11**, se determina porcentualmente la distribución de los pacientes, donde 19 pacientes (58%) no tuvo cambios en el mMRC, 9 pacientes (27%) mejoró y 5 pacientes (15%) empeoró.

Tabla 5. Distribución de los pacientes según mMRC antes y después del uso de Tiotropio.

mMRC	ANTES del tratamiento		DESPUÉS del tratamiento	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
1	3	9.1	4	12.1
2	11	33.3	9	27.3
3	13	39.4	18	54.5
4	6	18.2	2	6.1
Total	33	100.0	33	100.0

Figura 12. Porcentaje de cambio según mMRC con el uso de Tiotropio.



DISCUSIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. Debido al carácter progresivo de la enfermedad, se busca intervenciones encaminadas a frenar la progresión y disminuir la tasa de exacerbaciones. Es por ello que dentro de los indicadores más importantes de progresión de la enfermedad se encuentran el declive anual del FEV1 y el número de exacerbaciones, los cuales presentan relevancia con la mortalidad. (Francisco, 2008).

El presente trabajo pretende evaluar la eficacia del Tiotropio en cuanto a reducción de la cantidad de exacerbaciones globales como objetivo primario, además de valorar si hay mejoría del FEV1 y de los síntomas según el mMRC, como se ha demostrado en los diferentes estudios clínicos relacionados con el Tiotropio.

De los 132 pacientes enrolados inicialmente, el 31% de la población presentó una mala adherencia al tratamiento evidenciado por el no retiro del medicamento mensual según la lista de proporcionada de farmacia, lo cual podría significar un menor impacto del Tiotropio en cuanto a las exacerbaciones y un mayor declive del FEV1 en este subgrupo aunque esto no se comparó en el presente estudio.

La media de edad de la población analizada fue de 72 años \pm 10, con un predominio en el sexo masculino del 79% y una historia de tabaquismo inactivo en el 87%, lo cual es una población similar reportada en los diferentes ensayos clínicos con Tiotropio y EPOC.

En el estudio ECLIPSE, se documentó que el riesgo de exacerbación aumenta proporcionalmente según empeora el estadio del paciente, de acuerdo con la clasificación del EPOC según GOLD en la cual el riesgo de hospitalización y mortalidad es menor en el grupo A y mayor en el D, riesgo intermedio e igual entre el B y C. (Agusti A, 2013) (John R. Hurst, 2010). Esto se evidenció en la población analizada en la cual 26 pacientes (79%) son riesgo D, de los cuales 84% presentaron exacerbación, mientras que solo 1 paciente (3%) fue riesgo A sin que se documentara ninguna exacerbación en el periodo estudiado. Sin embargo, el mismo estudio ECLIPSE indica que existe un grupo de pacientes con EPOC más susceptibles a exacerbaciones independientemente del grado de obstrucción de las vías respiratorias, lo que implica la existencia de un fenotipo de exacerbadores frecuentes (Marc Miravittles, 2014) lo cual se encuentra reflejado en 4 pacientes (12%) riesgo B, los cuales a pesar de presentar FEV1 mayor a 50% del predicho, se comportaron como exacerbadores frecuentes en el periodo de estudio.

Dentro de la información recolectada se valoró el tratamiento crónico para EPOC utilizado por los pacientes, en donde un 97% tienen indicado un LABA, el 79% utilizan glucocorticoides inhalados y el 51% tienen tratamiento con Teofilina, lo cual concuerda con la mayoría de los guías que recomiendan ya sea LABA más un glucocorticoide inhalado o LAMA como tratamiento de primera elección para los pacientes que tienen un alto riesgo de exacerbaciones. (Marc Decramer, 2015). Igualmente se sabe que el uso a largo plazo de los glucocorticoides inhalados está asociado con un pequeño pero importante riesgo de neumonía y otros efectos adversos, por lo cual ya existen estudios como el FLAME en los cuales se ha comparado la broncodilatación dual LABA/LAMA (Indacaterol-Glicopirronio) como alternativa LABA/ICS (Salmeterol/Fluticasona) para la prevención de las exacerbaciones en pacientes EPOC, y cuyos resultados han demostrado que la combinación LABA/LAMA fue más eficaz en la prevención exacerbaciones cuando se compara Salmeterol/Fluticasona versus Indacaterol/Glicopirronio. (Jadwiga A. Wedzicha, 2016).

El Bromuro de Tiotropio es un LAMA, con efecto broncodilatador prolongado por disociarse lentamente de receptores M3 pero más rápida de los receptores M2. Ha demostrado su eficacia para disminuir las exacerbaciones, analizado y confirmado en los diferentes ensayos clínicos frente a placebo (estudio UPLIFT), Salmeterol (estudio POET-COPD) y bromuro de Ipratropio. (D.P. Tashkin, 2008) (Claus Vogelmeier, 2011) (Cheyne L, 2013).

De los 33 pacientes incluidos en nuestro estudio, 28 tuvieron al menos una exacerbación anual ya sea previo o posterior al inicio de tratamiento, y demuestra que existió un cambio significativo con el tratamiento en cuanto a reducción de las exacerbaciones anuales (la media diferencia fue: 0,75 con $p = 0,003$); estos resultados coinciden con los diferentes ensayos clínicos mencionados anteriormente. Es importante mencionar en este punto que al igual que en los diferentes ensayos clínicos existe una disparidad en las definiciones de exacerbación de EPOC algunos basan la definición en la realización de una intervención (uso esteroides sistémicos, uso de ATB, aumento en la medicación de rescate y/o hospitalización) otros basan las exacerbaciones según aumento síntomas (Francisco, 2008); esta disparidad también puede tener un impacto negativo en la recolección de datos del estudio, ya que no existe un consenso claro en los expedientes clínicos del tipo exacerbación documentada, además sea cual sea el criterio empleado siempre existe un problema en documentar las exacerbaciones leves ya que en muchas ocasiones pueden pasar desapercibidas por los pacientes que no consultan y por lo médicos que no las identifican

como tal, o bien por el tiempo mínimo requerido de estabilidad clínica entre una exacerbación y otra, para considerarlas como dos episodios diferentes y no un “continuum” el uno del otro.

En cuanto a la reducción de la duración de las exacerbaciones (exacerbaciones prolongadas) (D.P. Tashkin, 2008) sí hubo un porcentaje de 12,1% de mejoría en este tipo de exacerbaciones versus 6.1% que incrementó el número de exacerbaciones, pero no se encontró evidencia estadística significativa entre estas apreciaciones, lo anterior debido a que de los 33 pacientes solo 8 tenían registro en el expediente de hospitalización en el centro médico, pudiendo representar un sesgo en la información por cuanto se desconoce si alguno de los pacientes estuvo hospitalizado en algún otro centro médico, por otro lado muchos permanecen hospitalizados en el servicio de urgencias por déficit de camas y dichas estancias no se documentan en el expediente clínico del Hospital.

Con respecto a reducción de la cantidad de las exacerbaciones graves con el Tiotropio, no se logró determinar significación estadística en el número de presentación de las mismas: la mediana antes y después del tratamiento fue de 0,67 en ambos casos con $p=1$, siendo similar estudios previos en donde se ha visto que el Tiotropio no tiene significación estadística con respecto a exacerbaciones graves debido a que el número de pacientes con exacerbaciones graves es pequeño (Francisco, 2008). Cabe destacar que de los 3 pacientes que tuvieron una exacerbación grave antes o después de iniciado el tratamiento, el que empeoró fue un paciente que es fumador activo, lo cual está acorde con la evidencia de que los fumadores activos muestran un peor resultado en términos con el declive del FEV1, y este mayor declive aumenta el riesgo de una exacerbación así como hospitalización. (D. P. Tashkin, 2010).

Puesto que el deterioro funcional de la EPOC viene condicionado por la limitación del flujo aéreo y el desarrollo de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación dinámica y estática, y el Bromuro de Tiotropio ha demostrado su eficacia en disminuir estas alteraciones, diversos ensayos han tratado de evaluar la efectividad que tiene para evitar el deterioro anual del FEV1 (R G Barr, 2006), ya que es uno de los indicadores de progresión de la enfermedad presentando relevancia con la mortalidad.

En relación con el cambio del FEV1, independientemente de la tasa de exacerbación anual, 12 pacientes (36.4%) tuvieron mejoría del FEV1 con un promedio de cambio de 0,24 L, mientras que 19 pacientes (57.6%) presentaron descenso del FEV1 con un promedio de cambio de -0,155 L y solo 2 pacientes (6.1%) no presentaron cambios en el FEV1, esto concuerda con los diferentes estudios (D.P. Tashkin, 2008) en donde se evidenció que el Tiotropio enlentece

el deterioro anual del FEV1 en comparación con el placebo (Anzueto A, 2005). Aun cuando se toma en cuenta que una reducción de 20ml/año en el deterioro anual del FEV1 podría considerarse clínicamente relevante, existen mundialmente problemas metodológicos que limitan la relevancia clínica de este cambio, como lo es la elevada variabilidad del deterioro anual del FEV1, la cual depende del número de pacientes que se incluyen en los diferentes estudios por ejemplo FEV1 varía entre 58ml/año en estudio LHS, 75ml/año en el ISOLDE y 100ml/año en el EUROSCOP. (Francisco, 2008).

Aunque la pérdida de función pulmonar es lo que caracteriza a la EPOC, y la medida de este deterioro es de vital importancia, los pacientes con EPOC presentan otros efectos sistémicos que determinan su estado de salud agravado siempre por las múltiples exacerbaciones que experimentan. La pérdida de tolerancia al ejercicio y la disnea, junto con otros síntomas serán los determinantes del estado de salud y calidad de vida de los pacientes. (J. Ancochea Bermúdez, 2005). La mayoría de estudios que han evaluado el Tiotropio en cuanto a calidad de vida y disminución de los síntomas utilizan ya sea el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) o el índice transicional de Disnea (ITD), dichas escalas consumen más tiempo que la modificada de la mMRC y son más utilizadas en programas de rehabilitación pulmonar o en proyectos de investigación que en la práctica clínica habitual. Por lo anterior y aunque en varios estudios (R G Barr, 2006) demuestran la mejoría de los síntomas con el Tiotropio, no se encontró evidencia estadística en la población analizada con respecto a mejoría de los síntomas, ya que la escala utilizada mayormente en la práctica clínica es la mMRC documentando en nuestro estudio un 58% sin cambios en su mMRC, 27% mejoro su escala y 15% empeoró.

CONCLUSIONES

A pesar que la muestra en estudio es pequeña se puede concluir que:

- a) El Bromuro de Tiotropio presentó un impacto positivo, estadísticamente significativo ($p = 0.003$), en cuanto a disminuir la cantidad del número de exacerbaciones anuales en los pacientes con EPOC del Hospital San Juan de Dios.
- b) No se logró determinar estadísticamente, que el Bromuro Tiotropio reduce la duración de las exacerbaciones o exacerbaciones prolongadas, ni tampoco existe evidencia de que disminuye el número de exacerbaciones graves debido que a que el número de eventos fueron pocos.
- c) A pesar que no se logró evidencia estadística en la mejoría del FEV1 a través del tiempo en los pacientes que utilizan Tiotropio, si se logró evidenciar que los pacientes presentan una tasa de declive del FEV1 similar a la encontrada en los ensayos clínicos con Tiotropio, con lo cual se podría observar que si existe un enlentecimiento del declive anual del FEV1 de estos pacientes que utilizan el Tiotropio
- d) No se logró evidenciar estadísticamente mejoría de los síntomas, mediante la aplicación de la escala de disnea mMRC, no obstante no se puede comparar con los diferentes ensayos clínicos debido a que utilizan escalas un poco más complejas y detalladas diseñadas para investigación.
- e) La mayoría de los pacientes se encuentran dentro de los estándares internacionales de indicación de medicamentos que se prescriben para la EPOC según su estadio en el GOLD. Un paciente recibe Tiotropio a pesar de ser del Grupo A por razones ajenas al servicio de Neumología

LIMITACIONES

- a) A pesar de que la base de datos inicial se tenía una muestra significativa de pacientes (132), la cantidad de pacientes incluidos fue muy pequeña, con esto mucho de los datos obtenidos podrían tener sesgo estadístico.
- b) Existió un periodo de desabastecimiento del Tiotropio, de Octubre 2013 a Mayo 2014, por lo cual podría tener repercusión en la exclusión de algunos pacientes.
- c) Existe un gran número de pacientes que presenta una mala adherencia al tratamiento (al corroborarse el no retiro de tratamiento mensualmente), por lo cual en muchos de ellos se podría no ver el impacto verdadero del Tiotropio en la reducción de la cantidad de exacerbaciones.
- d) En 8 de los pacientes no se logró localizar el expediente clínico, ya que este no se encontraba en el Servicio de Archivo Clínico. Dichos expedientes aparecen como "sin guía".
- e) Solamente se cuantificaron las exacerbaciones y las hospitalizaciones en el Hospital San Juan de Dios documentadas ya sea en notas de la consulta externa y el expediente clínico respectivamente, por lo cual se sub-registra hospitalización en otros centros hospitalarios. De igual manera, no se logró conocer el impacto de la droga en cuanto a la duración de las exacerbaciones leves o en las que el paciente no consulta, aunque estas sean moderadas o graves.
- f) Al tomar como control de síntomas la escala mMRC por facilidad y tiempo en la consulta externa, no podemos comparar realmente con los estudios internacionales el impacto de tratamiento en estos pacientes en cuanto a la calidad de vida y síntomas.
- g) Durante el escrutinio de los expedientes se documentaron pacientes que tenían la aprobación del medicamento Tiotropio, no obstante la resolución del Comité Central y Local de Farmacoterapia respectivamente, no se le comunica al paciente, el cual no necesariamente tiene cita con el Neumólogo para que le comunique tal aprobación.

Esto conlleva a un retraso en el inicio de tratamiento por parte del paciente, lo cual puede alterar la evolución de la enfermedad por todo lo que se ha descrito respecto al impacto de la droga.

RECOMENDACIONES

- a) Trabajar en la implementación de un expediente electrónico, para evitar extravío de expedientes.
- b) Manejo interdisciplinario con atención farmacéutica en aquellos pacientes que se documente no adherencia al tratamiento.
- c) Estandarizar un protocolo de preguntas básicas y estudios espirométricos o funcionales que debe tener el paciente EPOC en la nota médica de la consulta, para objetivar mejor la limitación funcional y calidad de vida del paciente.
- d) Establecer un registro automatizado del ingreso, salida y destino de los expedientes en el Servicio de Archivo Clínico del Hospital San Juan de Dios.
- e) Actualmente la prescripción de medicamento Tiotropio se hace mediante un protocolo No LOM en paciente de la CCSS, el cual es emitido por el Médico Neumólogo tratante y debe de ser enviado del Comité Local de Farmacoterapia al Comité Central de Farmacoterapia para su respectiva evaluación. En vista que este estudio evidencia que la indicación del medicamento se realiza de forma electiva acorde a los lineamientos internacionales, sería prudente eliminar el paso del Protocolo como tal, dado que se evitaría un retraso en el inicio del medicamento que un tiene impacto positivo en la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agusti A, E. L. (2013). Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *European Respiratory Journal*, 636-646.
2. Ali, N. K. (2009). Evidence Based Approach to Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Hospital Physicians*, 9-16.
3. Anzueto A, T. D. (2005). One year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 75-81.
4. Barnes, P. (2013). Theophylline. *American Journal Respiratory Critical Care*, 901-906.
5. Barnes, P. (2014). Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Chest of Medicine*, 71-86.
6. Briseño, D. M. (2011). La carga económica de la EPOC. Análisis de los costos a nivel internacional. *Neumología y Cirugía de Torax*, 118-126.
7. Cheyne L, I.-S. M. (2013). Tiotropium versus Ipratropium Bromide for Chronic Obstructive pulmonary Disease. *Cochrane Database System Review*, 1-37.
8. Claus Vogelmeier, M. B. (2011). Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, 1093-1103.
9. D. P. Tashkin, B. C. (2010). Long-term efficacy of Tiotropium in relation to Smoking status in the UPLIFT trial. *European Respiratory Disease*, 287-294.
10. D.P. Tashkin, B. C. (2008). A 4-year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, 1543-1554.
11. Dash, S. K. (2014). Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Causes and impacts. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, 93-104.
12. Francisco, G. R. (2008). Metodología e impacto clínico de los estudios sobre progresión de la enfermedad. *Archivos de Bronconeumología*, 29-38.
13. Inmaculada Alfageme Michavila, e. a. (2007). Fármacos anticolinérgicos. *Archivos de Bronconeumología*, 3-10.
14. J. Ancochea Bermúdez, e. a. (2005). Tiotropio; análisis crítico. *Archivos de Bronconeumología*, 39-47.
15. Jadwiga A. Wedzicha, M. D. (2016). Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The New England Journal of Medicine*, 1-13.

16. Joan B. Soriano Ortiz, e. a. (2009). Causas de mortalidad en la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*, 8-13.
17. John R. Hurst, M. C. (2010). Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of medicine*, 1128-1138.
18. Maciej Kupczyk, P. S. (2015). Tiotropium and its efficacy in the treatment of COPD. *Pneumologia i Alergologia Polska*, 229-237.
19. Marc Decramer, e. a. (2015). Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.*, 1-115.
20. Marc Miravittles, J. S. (2014). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). . *Archivos Bronconeumología*, 1-16.
21. Mark D Eisner, e. a. (2010). An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 693-718.
22. Menezes, A. M. (2006). *Proyecto Latinoamericano de Investigación de Obstrucción Pulmonar*. Obtenido de www.platino-alat.org/publicaciones.html
23. Menezes, e. a. (2006). *Proyecto Latinoamericano de investigación en obstrucción pulmonar*. Obtenido de www.platino-alat.or
24. Ministerio de Salud. (2014). *Análisis de situación Salud Costa Rica*. Obtenido de <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/2618-analisis-de-situacion-de-salud-en-costa-rica/file>
25. Myriam Calle Rubio, e. a. (2010). EPOC en individuos no fumadores. *Archivos de Bronconeumología*, 16-21.
26. P. Almagro, A. S. (2013). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿ Los tiempos están cambiando? *Revista Clínica Española*, 152-157.
27. R G Barr, J. B. (2006). Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax BMJ*, 854-862.
28. Rabe, K. F. (2011). Uodate on Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *British Journal of Pharmacology*, 53-67.
29. WHO. (2012). *Prevention and Control of Nocommunicable disease: Guidelines for primary health care in low resource settings*. Obtenido de

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf?ua=1

30. WHO. (2015). *Fact sheef N° 315. Chronic obstructive pulmonary disease*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>