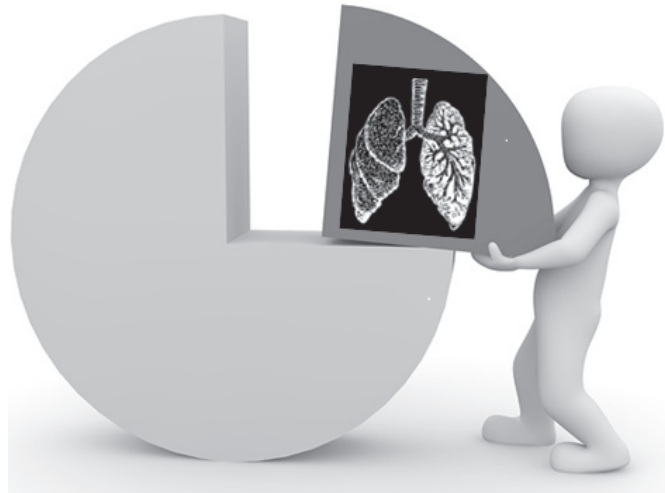




**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**  
Facultad de Medicina Dr. Salvador Allende  
Hospital Neumológico Benéfico Jurídico



# **Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

**Autores**

**Dr. Yusbiel José León Valdivies**

**Dr. Eberto García Silvera**

**Dr. Reinaldo Sánchez de la Osa**

**Dra. Delfina Machado Molina**

**Dr. Ernesto Alonso Cabrera**

**Dra. Ariadna Martínez Oquendo**

**MSc. Lic. José Luis Montes de Oca Montano**

**La Habana, Año 2017**

**ADVERTENCIA**

Los autores y editores han hecho todo lo posible para que los tratamientos recomendados, incluidos los fármacos de elección y sus dosis, estén al día con lo aceptado en la práctica en el momento de su publicación. Sin embargo, dado que la investigación y la regulación cambian constantemente las pautas clínicas, aconsejamos al lector que compruebe la información del producto que se incluye con cada fármaco, en donde se recomiendan las dosis, las precauciones y las contraindicaciones. Esto es particularmente importante para los fármacos nuevos o de uso frecuente.

*Copy right:* COLECTIVO DE AUTORES / EDITORIAL MÉDICA JIMS, S. L.  
Reservados todos los derechos.  
Queda hecho el depósito que marca la Ley.

ISBN: 978-84-95062-87-1  
Depósito legal: B-8069-2017

Queda prohibida, salvo excepciones previstas en la Ley,  
toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública  
y transformación de esta obra sin la autorización  
de los titulares de la propiedad intelectual.  
La infracción de los derechos mencionados puede ser  
constitutiva de delito contra la propiedad intelectual.

## **COLECTIVO DE AUTORES**

**Dr. Yusbiel José León Valdivies**

Especialista de Primer Grado en Neumotisiología, del Hospital Gustavo Aldereguía Lima de Cienfuegos. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Miembro numerario de la Sociedad Cubana de Neumología y de Higiene y Epidemiología.

**Dr. Eberto García Silvera**

Especialista de Segundo Grado en Neumotisiología del Hospital Neumológico de la Habana. Master en enfermedades infecciosas. Profesor auxiliar.

**Dr. Reinaldo Sánchez de la Osa**

Especialista de Primer Grado en Imagenología del Hospital Neumológico de la Habana. Master en enfermedades infecciosas. Profesor asistente.

**Dra. Delfina Machado Molina**

Especialista de Segundo Grado en Neumotisiología del Hospital Neumológico de la Habana. Profesora auxiliar-consultante.

**Dr. Ernesto Alonso Cabrera**

Especialista de Primer Grado en Geriatria y Gerontología. Diplomado en Cuidados Intensivos al Adulto. Diplomado en Pedagogía de la Enseñanza Médica Superior.

**Dra. Ariadna Martínez Oquendo**

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Microbiología Clínica. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

**MSc. Lic. José Luis Montes de Oca Montano**

Tecnólogo de la Salud. Perfil: Gestión de Información en Salud. Master en Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos y Miembro de la Unión de Informáticos de Cuba (UIC).

## **DEDICATORIA**

Dedicamos esta investigación:

A nuestros hijos, por ser la luz de nuestras vidas.

A nuestras familias, por su eterno e incondicional apoyo  
para poder alcanzar cada uno de los propósitos trazados  
en aras de nuestra superación profesional.

A todas las Instituciones de Salud que de una u otra forma  
le aportaron pétalos a la hermosa flor  
que es esta investigación científica

A todas las personas que colaboraron para hacer realidad este proyecto,  
reciban nuestro infinito agradecimiento.

## **RESUMEN**

La presente investigación consiste en un estudio de tipo descriptivo prospectivo y correlacional en el cual aplicado a un grupo de pacientes evaluados en consulta externa según los protocolos de la consulta especializada de EPOC del Hospital Benéfico Jurídico, en el período 2013 - 2014, con el objetivo de determinar la asociación entre variables clínicas, funcionales e imagenológicas y la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC. Esta población estuvo constituida por pacientes con diagnóstico clínico de EPOC y la muestra por aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC, que cumplieran los criterios de inclusión. El análisis estadístico se realizó en el programa EPIDAT versión 3.1; se utilizaron como medidas de resumen los valores absolutos y los porcentos para todas las variables. La correlación entre las variables se realizó mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson ( $r$ ) y se utilizaron para el análisis de significación el Intervalo de Confianza (IC) del 95 % y la prueba  $t$  de student con un nivel de significación ( $p$ ) menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). Los pacientes agudizadores enfisematosos son los que presentan mayor número de exacerbaciones/año. La caída del VEF1 se correlaciona inversamente la frecuencia de exacerbaciones al año. El índice de la arteria pulmonar aorta tiene una relación directa con un aumento de la frecuencia de exacerbaciones al año. La presión media de la arteria pulmonar junto al VEF1 constituyeron los mejores predictores de exacerbaciones en el grupo de pacientes estudiados.

## **CONTENIDO**

ABREVIATURAS .....	8
INTRODUCCIÓN .....	9
Problema práctico .....	12
Problema científico .....	12
Justificación del estudio .....	12
Objetivos. General y Específicos .....	12
El origen de la obstrucción .....	16
Patogénesis y patología .....	16
Definición de fenotipo agudizador .....	17
Definición de fenotipo mixto EPOC-asma .....	17
Definición de fenotipo bronquitis crónica .....	18
Definición del fenotipo enfisema .....	18
CAPÍTULO I: Diseño Metodológico de la Investigación .....	24
Criterios de inclusión / exclusión .....	24
Método de recolección de la información .....	25
Operacionalización de las variables .....	25
Limitaciones del estudio .....	29
Aspectos bioéticos .....	29
CAPÍTULO II: Análisis y Discusión de los Resultados .....	30
Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados con EPOC según la gravedad de la EPOC y el fenotipo clínico .....	30
Tabla 2. Relación entre el grado de disnea y el número de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC .....	32
Tabla 3. Relación entre el índice de masa corporal y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC- .....	34
Tabla 4. Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC .....	36
Tabla 5. Relación entre la distancia recorrida en el test de la marcha de los seis minutos y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC .....	38
Tabla 6. Relación entre el índice arteria pulmonar/arteria aorta y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC .....	39
Tabla 7. Relación entre la presión media de la arteria pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC .....	41
Tabla 8. Relación entre la presión media de la arteria pulmonar y el VEF1 en los pacientes estudiados con EPOC .....	43

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

Conclusiones .....	44
Recomendaciones .....	44
Anexo 1. Protocolo de la consulta de EPOC .....	45
Anexo 2. Índice de BODE .....	46
Anexo 3. Planilla individual para la recogida de datos .....	47
Anexo 4. Escala de disnea modificada del MRC .....	48
Anexo 5. Consentimiento informado .....	49
Bibliografía .....	50

## **ABREVIATURAS**

**HAP:** Hipertensión arterial pulmonar  
**AP:** Arteria pulmonar principal  
**AP/A:** Índice arteria pulmonar/aorta  
**PmAP:** Presión media de la arteria pulmonar  
**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
 **$\alpha$ -1-ATT:** alfa-1- antitripsina  
 **$\alpha$ -FNT:** factor de necrosis tumoral alfa  
**NF-KB:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa  
**PLC-1a:** factor 1a de los peroxisomas  
**TACAR:** tomografía computarizada de alta resolución  
**CCL2:** quimiocina CC ligando 2  
**CXCL1:** quimiocina CXC ligando 1  
**CXCR1:** receptor 1 de quimiocina CXC  
**CXCR2:** receptor 2 de quimiocina CXC  
**CCR5:** receptor 5 de quimiocina CC  
**PCR:** proteína C reactiva  
**TCD4:** cúmulo de diferenciación 4 de los linfocito T  
**TCD8:** cúmulo de diferenciación 8 de los linfocito T  
**Kg:** kilogramos  
**m:** metros  
**mm:** milímetros  
**m<sup>2</sup>:** metros cuadrados  
**mmHg:** milímetros de mercurio  
**FEV<sub>1</sub>:** volumen espiratorio en el primer minuto  
**CVF:** capacidad vital forzada  
**FEV<sub>1</sub> /CVF:** Índice de Tiffenau  
**PaO<sub>2</sub>:** presión arterial de oxígeno  
**DLCO:** coeficiente de difusión pulmonar  
**CVF:** capacidad vital forzada  
**Q:** perfusión  
**VA:** ventilación  
**VA/Q:** ventilación/perfusión  
**TM6M:** test de la marcha de los 6 minutos  
**DR:** distancia recorrida  
**IMC:** índice de masa corporal



## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades crónicas que en los últimos decenios ha ido incrementando su incidencia, con un alto poder incapacitante y aumento de la morbimortalidad.

Las organizaciones mundiales que se ocupan del estudio de las enfermedades respiratorias han definido la EPOC<sup>(1,2,3,4,5,6)</sup> de la más variadas formas, pero todas encuentran coincidencias en que es esta una enfermedad pulmonar prevenible y tratable caracterizada por la limitación crónica al flujo aéreo, la cual no es totalmente reversible<sup>(7)</sup>. Clínicamente se presenta con tos, expectoración y disnea de esfuerzo, y está asociada principalmente al humo de tabaco (8), así como a la exposición continua a los productos de la combustión de la biomasa: madera, carbón vegetal, y el estiércol, empleados esencialmente como fuente principal de energía doméstica. (9) De igual manera el déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina ( $\alpha$ -1-ATT) se asocia a enfisema precoz en los no fumadores<sup>(10)</sup>.

La obstrucción se define mediante la espirometría a través de la determinación de la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) (relación VEF1/CVF) menor de 0.7 ( $VEF1/CVF < 0.7$ ) y se clasifica luego de la administración de un broncodilatador adrenérgico de acción corta, salbutamol o terbutalina, teniendo en cuenta los valores porcentuales del VEF1 postbroncodilatador con respecto al predicho<sup>(11)</sup>.

La EPOC es considerada la enfermedad respiratoria de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo<sup>(12)</sup> siendo la única enfermedad crónica cuya morbimortalidad mantiene un incremento sostenido<sup>(13)</sup>.

La publicación del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Carga Mundial de Enfermedades en el 2010, actualiza las estimaciones mundiales anteriores de la EPOC y otras enfermedades respiratorias. En general, las enfermedades respiratorias crónicas representaron el 6,3 % de los años vividos con enfermedad (AVE) y su mayor contribuyente es la EPOC con 29,4 millones de AVE, seguida por el asma con 13,8 millones de AVE.

Respecto a la EPOC, la nueva información de mortalidad y prevalencia de la EPOC en el mundo se presenta a continuación: en el ranking mundial de causas de muerte, las enfermedades respiratorias representan 4 (ó 5) puestos dentro de los 10 primeros. La EPOC subió del cuarto puesto en 1990 al tercero en 2010, justo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, mientras que las traqueobronquitis son ahora ya la cuarta causa de muerte, el cáncer de pulmón la quinta y la tuberculosis la décima<sup>(14)</sup>.

La actualización de la Carga Mundial de Enfermedades 2010 indica un incremento del número de personas con EPOC desde la anterior cifra en 1990 de 210 millones de personas con EPOC en

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

todo el mundo, a la actual de 328.615.000 de personas con EPOC (168 millones en varones y 160 millones en mujeres)<sup>(15)</sup>. Además la organización rectora de la salud mundial ha indicado que el 7,8 % de todas las muertes serán producidas por esta enfermedad para el año 2030<sup>(16)</sup>.

En los países desarrollados como los de Europa del Este la EPOC representa la cuarta causa de muerte, superada solamente por el cáncer, las enfermedades cerebrovasculares y las cardiopatías. Datos de estudios epidemiológicos actuales proporcionan información sobre la elevada prevalencia de la EPOC, con una cifra global estimada del 10 %<sup>(17,18)</sup>.

En el año 2005 se publicaron los primeros datos de prevalencia de EPOC en Latinoamérica, obtenidos en un estudio poblacional de diseño transversal, realizado en 5 ciudades (São Paulo, Ciudad de México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas) para medir la prevalencia en individuos de más de 40 años<sup>(19)</sup>. La situación epidemiológica de la EPOC en estos países en desarrollo resulta inquietante, con cifras de prevalencia que van del 7,8 % en Ciudad de México al 19,7 % en Montevideo. Otros datos indican que la EPOC es con frecuencia subdiagnosticada, diagnosticada de forma incorrecta y subtratada<sup>(20)</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la media de agudizaciones es de 2 agudizaciones por paciente al año, y una de cada 6 exacerbaciones requerirá ingreso hospitalario<sup>(21)</sup>, esto desencadena modificaciones pertinentes de tratamiento, generando un importante consumo de recursos sanitarios. El gasto principal proviene de los propios ingresos hospitalarios tras el fracaso del tratamiento ambulatorio, y oscilan entre el 13 y el 25 %<sup>(22,23)</sup>.

En los Estados Unidos de América (E.U.A.) la EPOC afecta a 26.8 millones de personas, de los cuales aproximadamente 12 millones no están diagnosticados<sup>(24)</sup> y es con el asma, la tercera causa de muerte<sup>(25)</sup>. De acuerdo con el *National Heart, Lung and Blood Institute* de los E.U.A., los gastos de la EPOC y el asma ascendían a 68 mil millones de dólares estadounidenses (USD) en el 2008, de los que 53.7 mil millones USD eran costos directos<sup>(24)</sup>. Los costos directos incluyen gastos para el paciente hospitalizado cuidado, los servicios médicos, los medicamentos de venta con receta, la atención sanitaria de casa y el cuidado de la casa de reposo.

Del total de todos estos costos las exacerbaciones explican del 45 al 75 %, teniendo en cuenta gastos de atención sanitaria directos, cuando resultan en las visitas a consulta médica y al departamento de emergencia, el uso de tratamiento adicional, y las estancias frecuentemente en el hospital<sup>(26)</sup>. Las exacerbaciones más graves pueden ser especialmente caras; en un estudio de los E.U.A. el costo de una hospitalización por EPOC en 2008 ascendió a 7.242 USD con un costo estándar de 44.909 USD para una hospitalización que involucrara intubación y la unidad de cuidados intensivos<sup>(27)</sup>.

Los costos indirectos causados por la EPOC, donde se incluyen los costos por pérdida de la productividad, ingresos desperdiciados, pagos adicionales, costos vinculados a la estancia en casa, morbilidad, mortalidad han aumentado de un modo exorbitante. Solamente por mortalidad prematura, en el estudio anual de los costos indirectos por EPOC en EE.UU., se señala que en el 2012 los costos ascendieron a 14.8 billones de USD<sup>(28)</sup>.

En México los gastos anuales atribuibles para la EPOC secundaria al tabaquismo son de aproximadamente 37 millones de pesos mexicanos (PM) según un estudio de costos realizado en

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER); además se considera que en el INER los gastos por esta enfermedad varían ampliamente de acuerdo con la gravedad de la EPOC y el uso de recursos. El gasto por paciente en consulta externa es de 2.100 PM; el gasto en hospitalización por día es de 2.290 PM; en urgencias es de 3.000 PM y en los servicios de cuidados intensivo si el enfermo padece de enfermedad muy grave, el costo puede elevarse hasta más de 400.000 PM. En la Clínica de EPOC del propio México, anualmente se dan más de 2.500 consultas y se hospitalizan alrededor de 350 pacientes. Estos datos revelan que el costo de la EPOC en México asciende a más de 13 millones de pesos, sin tomar en cuenta los gastos que se generan en la terapia intensiva<sup>(29)</sup>.

Con respecto a España, una reciente publicación del estudio EPI-SCAN estima que actualmente, entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años hay 2.185.764 de personas que presentan EPOC. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571.868 varones y 628.102 mujeres. Y ya que el 73 % aún no está diagnosticado, puede decirse que más de 1.595.000 españoles aún no lo saben y, por tanto, no recibe ningún tratamiento para la EPOC<sup>(30)</sup>.

En España el costo sanitario como promedio por cada paciente es de alrededor de 1.750 euros/año, lo que visto globalmente representaría 475 millones de euros al año. Se estima que las exacerbaciones de la enfermedad generan del 10 al 12 % de las consultas de atención primaria, entre el 1 y el 2 % de todas las visitas a urgencias y cerca del 10 % de los ingresos médicos. El gasto económico que genera es enorme, casi el 60 % del coste global de la EPOC es imputable a la exacerbación<sup>(31)</sup>.

En nuestro país, según el Anuario Estadístico de Salud del año 2012<sup>(32)</sup>, la EPOC constituye la sexta causa de muerte y es La Habana la que mayor mortalidad presenta con 885 defunciones a causa de la EPOC, predominando en el sexo masculino y reportándose una tasa de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) de 1,6 por 1000 habitantes, en pacientes de 1 a 74 años. De tal modo, teniendo en cuenta todas las consecuencias sobre la salud humana y los costos económicos producidos por la enfermedad, es de vital importancia poder identificar a los pacientes con riesgos para estos eventos y/o contar con herramientas predictoras de dichas exacerbaciones.

En el año 2012 se publicaron en la revista *The New England Journal of Medicine* los resultados de dos estudios realizados con el objetivo de identificar criterios de valoración indirectos, entre ellos biomarcadores y mediciones vasculares en la tomografía computarizada, que estuvieran asociados con progresión de la enfermedad y las exacerbaciones agudas. En dicho estudio, tomando la enfermedad vascular pulmonar como un factor de riesgo importante de complicación y muerte, se realizaron mediciones por tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) del diámetro de la arteria pulmonar principal a nivel de su bifurcación, la arteria aorta en su dimensión máxima y el índice entre estos diámetros (índice AP/A). Los autores postulan que los pacientes con índice AP/A > 1 se asocian con un mayor número de exacerbaciones previas y con el riesgo de episodios ulteriores. El índice AP/A también parece ser mejor que muchos factores predictores establecidos para las exacerbaciones, entre ellos la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la puntuación en el Cuestionario de Calidad de Vida St. George, la disnea, la bronquitis crónica y el VEF<sub>1</sub> así como factores pronósticos en la TACAR identificados recientemente<sup>(33)</sup>.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

Said-Criado<sup>(34)</sup> publicó en el año 2013, una investigación similar a la publicada en la revista *The New England Journal of Medicine* demostrando la relación existente entre el ensanchamiento de la arteria pulmonar y las exacerbaciones agudas de la EPOC. En nuestro país las investigaciones relacionadas sobre el tema de los predictores de las exacerbaciones de la EPOC son muy escasas y aún no se han realizado trabajos en los cuales se hayan relacionado las variables clínicas, funcionales, tomográficas y ecocardiográficas como posibles predictoras de las exacerbaciones de la EPOC.

### Problema práctico

La utilización de variables que pueden utilizarse como predictoras de exacerbaciones en la evaluación de los pacientes con EPOC, no es una práctica generalizada en nuestro medio, por lo que no podemos caracterizar a los pacientes exacerbadores con EPOC, ni diseñar sobre la base de esa caracterización, las estrategias pertinentes para el manejo integral de los mismos y la adquisición de los recursos necesarios para llevarlas a cabo.

### Problema científico

El estudio de variables clínicas, funcionales, imagenológicas y ecocardiográficas en pacientes con EPOC en el Hospital Neumológico Benéfico Jurídico (HNBJ), nos permitirá predecir el riesgo de exacerbaciones si las relacionamos con el patrón de estas en cada paciente.

### Justificación del estudio

Permite identificar aquellos pacientes portadores de la enfermedad que tienen más predisposición a presentar un incremento en el número de exacerbaciones y hace posible tomar acciones médicas que repercuten directamente en calidad de vida y evolución clínica. La disminución del número de exacerbaciones conlleva también a una reducción de los costos en el manejo de estos enfermos, al disminuir la hospitalización por esta causa y también menor uso de medicamentos.

## Objetivos

### General

1. Determinar la asociación entre variables clínicas, funcionales e imagenológicas y la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC.

### Específicos

1. Clasificar los pacientes estudiados con EPOC según la gravedad de la enfermedad y el fenotipo clínico.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

2. Determinar si existe asociación entre el grado de la disnea, el Índice de Masa Corporal y la frecuencia de exacerbaciones al año.
3. Establecer si existe asociación entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto, la distancia recorrida en el Test de la Marcha de los seis minutos y la frecuencia de exacerbaciones al año.
4. Identificar si existe asociación entre el Índice arteria pulmonar-aorta, la presión media de la arteria pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones al año.
5. Comprobar si existe asociación entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto y la presión media de la arteria pulmonar.

La EPOC es una enfermedad pulmonar prevenible y tratable caracterizada por la limitación crónica al flujo aéreo, la cual no es totalmente reversible<sup>(7)</sup>. Clínicamente se presenta con tos, expectoración y disnea de esfuerzo, y está asociada principalmente al humo de tabaco<sup>(8)</sup>, así como a la exposición continua a los productos de la combustión de la biomasa: madera, carbón vegetal, y el estiércol, empleados esencialmente como fuente principal de energía doméstica<sup>(9)</sup>. De igual manera el déficit de  $\alpha$ -1-ATT, se asocia a enfisema precoz en los no fumadores<sup>(10)</sup>.

Etiológicamente desde la década de 1950 se conoce que el tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC<sup>(35,36)</sup>, estimándose que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores está entre el 25 y el 30 %<sup>(37)</sup>.

Además, se ha demostrado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal forma que el riesgo pasa del 26 % en los fumadores de 15 a 30 paquetes al año, al 51 % en los fumadores de más de 30 paquetes al año<sup>(38)</sup>. El consumo de tabaco, tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo, está muy extendido y cada vez los jóvenes comienzan a fumar en edades más tempranas de la vida, situándose la edad media de inicio en el consumo alrededor de los 13 años.

Entre las personas no fumadoras<sup>(39)</sup> el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC. El tabaquismo pasivo, también llamado humo ambiental de tabaco, es la inhalación involuntaria del humo de otra persona que fuma tabaco. Aunque se produzcan obviamente riesgos de salud menores a los del tabaquismo activo, éstos no sólo son evitables, sino involuntarios.

Diversos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC<sup>(40-43)</sup>. El estudio más definitivo que relaciona el tabaquismo pasivo con la EPOC se ha realizado en Guangzhou, China. Se trata de un estudio con más de 6.000 participantes no fumadores. La mayoría (un 89,6 %) eran mujeres y la media de edad fue de 61 años. Más de la mitad de los participantes afirmó ser fumador pasivo, y la duración del tabaquismo pasivo resultó directamente relacionada con el riesgo de EPOC<sup>(42)</sup>.

En España se ha evaluado la repercusión de la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar de niños y adolescentes<sup>(44)</sup>, concluyendo que los parámetros espirométricos fueron significativamente inferiores entre los niños con algún progenitor fumador, siendo mayor el efecto negativo del tabaquismo pasivo sobre los parámetros relacionados con la vía aérea distal.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

Otro factor etiológico implicado en el desarrollo de la enfermedad es la combustión de la biomasa. Se estima que en todo el mundo aproximadamente el 50 % de todas las casas y el 90 % de casas rurales usan el combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, otras materias vegetales y el estiércol) como su fuente principal de energía doméstica<sup>(39)</sup>. En diversas revisiones sistemáticas se han identificado la biomasa y otros combustibles para uso en la calefacción o la cocina en países en vías de desarrollo como factor de riesgo de la EPOC en áreas rurales<sup>(39, 45-48)</sup>.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC se encuentra la contaminación atmosférica. Los contaminantes específicos estudiados en su relación con EPOC son el ozono, las partículas en suspensión, el monóxido de carbono, el dióxido de sulfuro, el dióxido de nitrógeno y otros gases<sup>(39)</sup>, los cuales han sido identificados sobre todo relacionados con el tráfico rodado; este último es un factor desencadenante de exacerbaciones de EPOC en individuos susceptibles<sup>(49)</sup>.

Hay varios indicadores de la calidad del aire que respiramos, que combinan la variabilidad del peso de las partículas en suspensión con los diferentes gases y actualmente se puede realizar una monitorización continua a tiempo real y en muchos casos a pequeña escala geográfica<sup>(50)</sup>, lo que permite alertar a individuos con EPOC susceptibles.

Otro de los factores de riesgo implicados es la exposición ocupacional. Diversos estudios de cohortes de trabajadores han identificado que la exposición ocupacional a diversos polvos, gases y humos tóxicos se asocia a un mayor riesgo de EPOC<sup>(39, 51)</sup>. Los individuos con EPOC que están expuestos en su lugar de trabajo a polvos, minerales, gases o humos presentan una mayor gravedad de su EPOC que los que no tienen una exposición profesional significativa<sup>(52)</sup>. Estos hallazgos justifican la investigación de la exposición profesional en todos los pacientes y la adopción de medidas preventivas en el lugar de trabajo siempre que sea posible.

La tuberculosis pulmonar también ha sido asociada a la EPOC. En un estudio realizado en China en 8.784 personas mayores de 50 años, los pacientes con radiografías de tórax que sugerían que habían tenido una tuberculosis pulmonar, presentaron un incremento de la obstrucción al flujo aéreo independientemente de que fueran fumadores, estuvieran expuestos a los productos de la combustión de la biomasa o tuvieran antecedentes de asma<sup>(53)</sup>.

Entre los factores genéticos el enfisema hereditario debido a la deficiencia de  $\alpha$ -1-ATT es el principal ejemplo de un factor genético y predispone a una disminución acelerada de la función pulmonar. Es una enfermedad autosómica de expresión recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática<sup>(54-56)</sup> y se estima que es responsable del 1 % de los casos de EPOC y del 2 al 4 % de los enfisemas.

Otros factores de riesgo que se han descrito son la edad, el sexo, el envejecimiento pulmonar, las infecciones respiratorias repetidas del niño o adulto en edades tempranas y factores socioeconómicos<sup>(57)</sup>; la mayoría de estos factores asociados al desarrollo de EPOC no pueden ser modificados.

La prevalencia de la EPOC aumenta con la edad y es más frecuente en hombres, pero este hecho parece estar más relacionado con el efecto acumulativo de otros factores de riesgo a los que se ha expuesto el individuo a lo largo de la vida que con la edad o el sexo<sup>(57)</sup>.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

El papel de los antecedentes familiares es una mezcla de factores genéticos y ambientales. En las clases sociales más desfavorecidas hay un mayor número de factores que se asocian al desarrollo de la enfermedad: mayor consumo de alcohol y tabaco, peores condiciones de las viviendas, infecciones frecuentes en la infancia y menos recursos sanitarios<sup>(57)</sup>.

Fisiopatológicamente se ha comprobado que la inflamación, responsable de un papel relevante en la patogénesis de la EPOC, es la respuesta del sistema inmune ante una agresión que incluye tanto reacciones de respuesta efectora como de cese. Este balance depende de las señales moleculares inducidas por el daño tisular y el agente agresor que desencadenan una serie de eventos como el reclutamiento celular, la eliminación del agente agresor y de las células dañadas, la creación de barreras para evitar la diseminación y finalmente la reparación del tejido. En condiciones fisiológicas, esta respuesta es autolimitada; sin embargo, en algunos casos ya sea por fallas en los mecanismos de inmunorregulación o por estímulos repetidos de daño (como en la exposición al humo de cigarro o de leña), la respuesta inflamatoria se perpetúa y lleva al desarrollo de enfermedades.

La inflamación crónica por la exposición al humo del cigarro y de leña, en los sujetos susceptibles, lleva al desarrollo de la EPOC<sup>(58)</sup>. Se ha informado que existe activación de macrófagos y de células epiteliales por los productos tóxicos del cigarro, humo de leña o de irritantes inespecíficos<sup>(23, 59)</sup>.

Esta activación a su vez provoca la liberación de diferentes mediadores inflamatorios que promueven la quimiotaxis, la activación de linfocitos T y otras células polimorfonucleares (CPMN), amplificando así el proceso inflamatorio. La activación de las CPMN y los macrófagos provocan la liberación de diferentes proteasas, las cuales son responsables de la destrucción de los bronquiolos y del parénquima pulmonar<sup>(58)</sup>. En condiciones normales, esas proteasas son inhibidas por antiproteasas como la  $\alpha$ -1-ATT, sin embargo en las personas que desarrollan EPOC hay una alteración o desequilibrio del sistema proteasa/antiproteasa. Otro mecanismo de daño se da por los neutrófilos reclutados; estos secretan mediadores que promueven el daño del parénquima pulmonar y de las vías aéreas y estimulan la secreción de moco al favorecer la expresión de mucina mediante la producción de elastasa y especies reactivas de oxígeno<sup>(60)</sup>.

El estímulo del humo del cigarro activa directamente a las células del sistema inmune innato y el reconocimiento del antígeno por las células dendríticas, inicia la respuesta inmune adaptativa<sup>(58)</sup>. Se ha observado que el número de células TCD4+ aumenta en las vías aéreas y la sangre periférica de los pacientes con EPOC<sup>(61,62)</sup> y que las diferentes subpoblaciones participan en el desarrollo de la enfermedad. Las células Th2 secretan IL-4 e IL-13 y es mediante esta última citocina que estimulan la producción de moco<sup>(63)</sup>.

Por otro lado, las células Th1 son productoras de IFN alfa, que permite la activación de los macrófagos<sup>(64)</sup> mientras que las células Th17 estimulan a las células epiteliales, los fibroblastos de las vías aéreas y las células del músculo liso para que secreten quimiocinas favorecedoras del reclutamiento de neutrófilos. Además se ha planteado que existe una correlación negativa entre la cantidad de células Th17 y el grado de obstrucción pulmonar (medido por el VEF1 y la relación VEF1/CVF)<sup>(61)</sup>.

### El origen de la obstrucción

La limitación al flujo aéreo en los pacientes con EPOC es el denominador común que se observa en la enfermedad de la vía aérea pequeña y el enfisema. Actualmente existe un debate científico acerca del origen de la obstrucción de la vía aérea en la EPOC ya que no está claro por qué algunos pacientes evolucionan hacia la bronquitis y otros tienen predominantemente enfisema; sin embargo, se sabe que el estrechamiento de las vías aéreas pequeñas, como resultado de una bronquiolitis, participan en la obstrucción<sup>(65)</sup>.

De otro lado se especula que la limitación del flujo aéreo se debe a la pérdida de la elasticidad y el cierre de las vías aéreas pequeñas producto de la destrucción del parénquima. La pérdida de la elasticidad del pulmón puede ocurrir en la EPOC aun en la ausencia de enfisema y es probable que sea un factor importante en la obstrucción de la vía aérea en este grupo de pacientes. Es probable que ambos mecanismos jueguen un papel más o menos importante en cuanto al origen de la limitación del flujo aéreo en la mayoría de los pacientes<sup>(66,67)</sup>.

### Patogénesis y patología

Se pueden identificar 3 regiones anatómicas que explican no solamente el cuadro clínico de la EPOC sino todo el espectro de su clasificación. La primera región es la de los bronquios mayores de 2 mm de diámetro; su afección explica los síntomas de la bronquitis crónica como tos crónica y expectoración. La segunda región es la pequeña vía aérea que está compuesta por los bronquiolos menores de 2 mm de diámetro; su afección explica la mayor parte de la limitación del flujo aéreo en ausencia de enfisema; la tercera región se refiere al parénquima pulmonar y su afección explica la limitación del flujo aéreo que no es debida a lesión de la vía aérea pequeña<sup>(68)</sup>.

Independientemente de la región afectada, la inflamación está presente desde el principio de la enfermedad. Los cambios inflamatorios que se observan como parte de la respuesta inflamatoria inmune innata y adaptativa de la EPOC son una muestra de ello. Dependiendo de la susceptibilidad que cada uno de los fumadores tiene al humo del cigarro, el sujeto puede desarrollar bronquitis crónica o bien progresar a limitación del flujo aéreo asociada a enfermedad de la vía aérea pequeña o enfisema<sup>(69)</sup>.

Hogg y cols.<sup>(70)</sup> sugieren que en la medida que la EPOC empeora, de acuerdo a la clasificación del GOLD, incrementan también las evidencias de inflamación histológica en la vía aérea.

La denominación de fenotipo clínico se ha venido utilizando desde el 2010<sup>(71)</sup> por un grupo de expertos internacionales, los que lo han definido como «aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones al año, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad)»<sup>(72)</sup>. Esta definición permite identificar grupos de pacientes con diferente mortalidad a mediano y largo plazo<sup>(73,74)</sup>.

Diversos estudios recientes apoyan, la identificación de 4 fenotipos clínicos de la EPOC<sup>(71)</sup>:



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

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

Se han propuesto otros fenotipos como el declinador rápido (*fast decliner*)<sup>(75)</sup>, las bronquiectasias<sup>(76)</sup> o el sistémico<sup>(77)</sup>, pero su trascendencia a la hora de dirigir el tratamiento no está establecida, u otros que por su escasa prevalencia como el déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina no se consideran<sup>(6)</sup>.

### Definición de fenotipo agudizador

El fenotipo agudizador queda definido para todo paciente con EPOC que presente dos o más agudizaciones moderadas o graves al año<sup>(78)</sup>. Estas exacerbaciones deben presentarse al menos cuatro semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o seis semanas después del inicio de la exacerbación anterior en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo (figura 1). A contraposición el fenotipo no agudizador es aquel que presenta menos de dos agudizaciones al año<sup>(79)</sup>.

La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica y se ha demostrado que el diagnóstico basado en la declaración del paciente sobre su historial de agudizaciones es confiable<sup>(80)</sup>. Es importante señalar que hay diferentes tipos de agudizaciones, relacionados con su etiología y con el número de episodios sucesivos<sup>(81)</sup>.

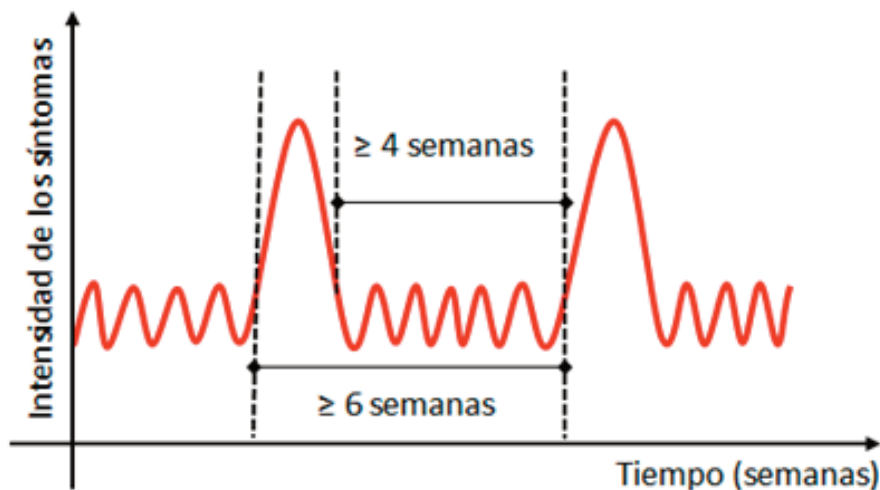


FIGURA 1. Esquematización de las agudizaciones de la EPOC y el fracaso terapéutico teniendo en cuenta la intensidad de los síntomas y su evolución en el tiempo.

### Definición de fenotipo mixto EPOC-asma

El fenotipo mixto en la EPOC se define por la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad au-

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

mentada de la obstrucción<sup>(82)</sup>. Dentro del espectro de la obstrucción crónica al flujo aéreo se encuentran individuos asmáticos fumadores, que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo<sup>(83)</sup> y fumadores sin antecedentes conocidos de asma con un patrón inflamatorio bronquial a predominio de eosinófilos. Para el diagnóstico de fenotipo mixto, un grupo de expertos ha consensuado un grupo de criterios<sup>(79)</sup> agrupados en criterios mayores y menores. Entre los criterios mayores se encuentran: prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del VEF1 > 15% y > 400 ml); eosinofilia en esputo; antecedentes personales de asma; y criterios menores entre los cuales se encuentran: cifras elevadas de IgE total; antecedentes personales de atopia y prueba broncodilatadora positiva al menos dos ocasiones (incremento del VEF1 > 12% y > 200 ml).

### Definición de fenotipo bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos<sup>(85)</sup>. El fenotipo bronquitis crónica identifica al paciente con EPOC, en el cual las características antes definidas son las predominantes.

La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y a un mayor riesgo de infección respiratoria<sup>(86)</sup>, lo que puede explicar que los pacientes con este fenotipo tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica<sup>(87-89)</sup> y además se pueden detectarse bronquiectasias<sup>(90)</sup>.

### Definición del fenotipo enfisema

El enfisema se define como la destrucción de las paredes alveolares que da como resultado «agrandamiento» de los espacios alveolares y una reducción consecuente del área de intercambio gaseoso en el pulmón<sup>(91)</sup>. Debido a que el concepto de enfisema es anatómico, el diagnóstico del fenotipo enfisema es un diagnóstico clínico, radiológico y funcional que expresa la probabilidad de que los síntomas y signos del paciente puedan corresponderse a un estado morfológico de enfisema.

El fenotipo enfisema incluye a los pacientes con EPOC que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes, además de un Índice de Masa Corporal (IMC) reducido. Los signos de enfisema pueden encontrarse en cualquiera de los fenotipos, e incluso en fumadores sin criterios de EPOC<sup>(6)</sup>.

Este fenotipo de la EPOC se caracteriza por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación, por la existencia de enfisema en el estudio por TACAR, y/o por un test de difusión inferior al valor de referencia, medido mediante el cociente DLCO/VA ajustado para la hemoglobina<sup>(93)</sup>. Este fenotipo suele tener menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, pero es posible que pacientes con enfisema sean también agudizadores, en especial los que presentan formas más graves de la enfermedad<sup>(94)</sup>. El enfisema grave también se asocia a un mal pronóstico al ser predictor de un mayor descenso anual del VEF1<sup>(95)</sup>. El curso de la enfermedad (figura 2), imbrica una serie de elementos cronológicos que van desde el momento del contacto con

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

el humo del tabaco, con las sustancias irritantes o la predisposición genética del sujeto que enferma, hasta que, teniendo en cuenta su susceptibilidad, comienza paulatinamente a desarrollar la obstrucción del flujo aéreo con la respectiva caída del VEF1 y la sucesiva aparición de los primeros síntomas, con las complicaciones posteriores de la enfermedad y el final de la vida. El diagnóstico clínico de la EPOC ha de considerarse en todas las personas adultas con exposición a factores de riesgo o que estuvieron expuestos a estos, básicamente el hábito tabáquico (con una exposición de al menos 10 años-paquete) que presentan por lo general más de 35 años, tos crónica, con o sin producción de esputo o disnea. Es pertinente aclarar que las manifestaciones clínicas de la EPOC son inespecíficas y con un alto grado de variabilidad.

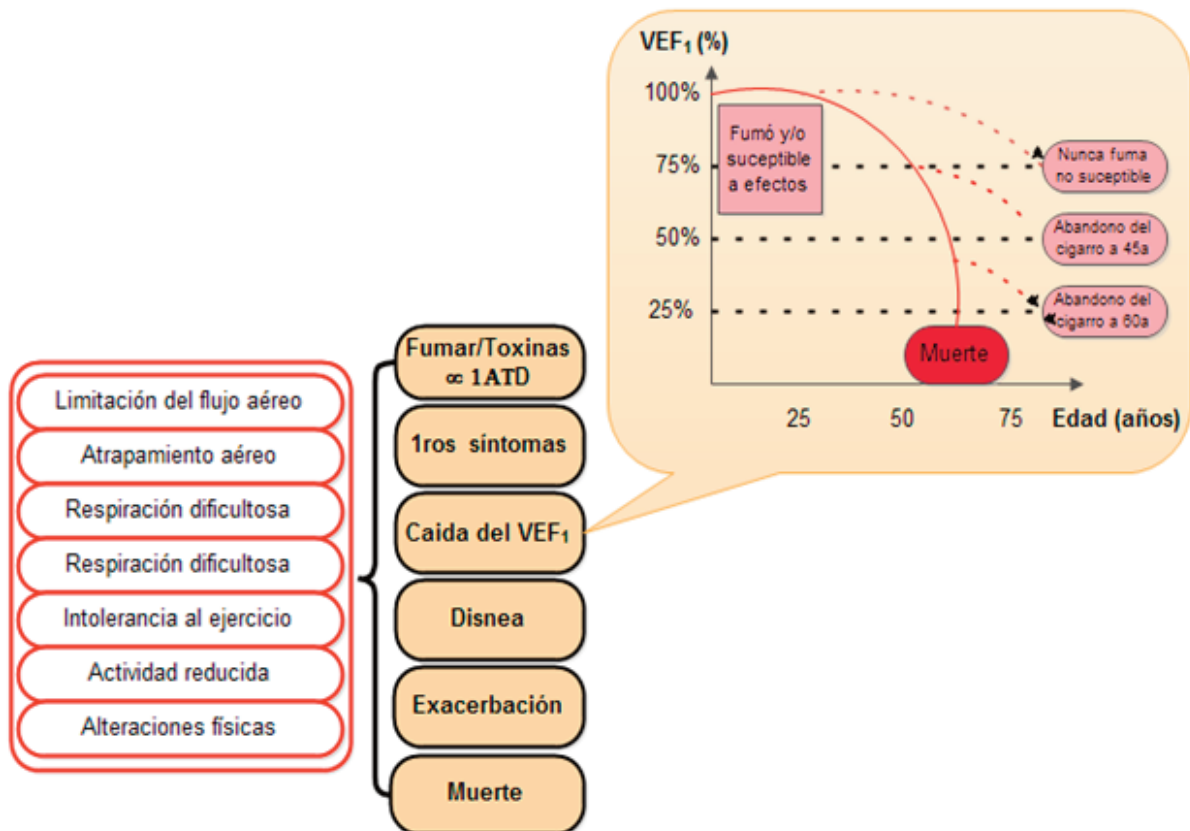


FIGURA 2. **Curso de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).**

Nota: El gráfico de la caída del (FEV1) se ha traducido y adaptado de Len Fromer 2011<sup>(96)</sup>.

Abreviatura:  $\propto$  1 ATD: déficit de alfa- 1- antitripsina.

La tos crónica y expectoración suele preceder en varios años a la obstrucción de la vía aérea, y no todos los individuos que las presenten desarrollan una EPOC. La disnea es el síntoma principal de la enfermedad y el que mayor pérdida de calidad de vida produce, aparece en fases avanzadas, es persistente, empeora con el ejercicio y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria<sup>(97)</sup>. Pueden presentarse también otros síntomas derivados de los efectos sistémicos de la EPOC, como la pérdida de peso, la anorexia, depresión y ansiedad.

La sospecha clínica de esta enfermedad debe confirmarse por medio de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad; de tal modo

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

el diagnóstico tiene sustento en la disminución del flujo espiratorio, medido a través del VEF1 y el cociente  $VEF1/CVF < 0,7^{(98)}$ . La prueba broncodilatadora, permite objetivar la reversibilidad de la obstrucción. Es positiva si se confirma un aumento en el VEF1 superior al 12% y a 200 ml del valor prebroncodilatación<sup>(99)</sup>.

La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular y radiotransparencia, que sugieren la presencia de enfisema. También pueden detectarse bullas, zonas radiolucetas o signos de hipertensión arterial pulmonar. Aunque su sensibilidad y especificidad es baja<sup>(100)</sup> una lectura sistemática de la radiografía de tórax puede ser útil para la detección de enfisema<sup>(101)</sup>.

La TACAR del tórax permite evaluar los cambios morfológicos en la estructura pulmonar asociados a la EPOC. Se recomienda realizar la TACAR de tórax en el segundo ámbito asistencial en pacientes con fenotipo enfisema si se plantea algún tipo de tratamiento quirúrgico y en pacientes con fenotipo agudizador<sup>(102-105)</sup>.

En cuanto a la biometría hemática, el hemograma no suele afectarse, a menos que se presenten complicaciones. La leucocitosis con neutrofilia puede aparecer en las exacerbaciones de causa infecciosa aunque una leucocitosis leve puede ser debida al tabaquismo activo o al tratamiento con corticoides. La eosinofilia y una concentración elevada de IgE pueden hacer pensar en la posibilidad de un fenotipo mixto EPOC-asma.

La poliglobulia es proporcional a la gravedad y a la antigüedad de la insuficiencia respiratoria. Puede también aparecer anemia normocítica-normocrómica con predominio en el sexo femenino y se relaciona con un peor pronóstico<sup>(106)</sup>. En todo paciente con EPOC se deben determinar las concentraciones plasmáticas de  $\alpha$ -1-ATT al menos en una ocasión<sup>(107)</sup>. La pulsioximetría aunque no sustituye la gasometría arterial es útil en la valoración de la sospecha de hipoxemia, ya sea en los pacientes muy graves o en el tratamiento de las exacerbaciones.

El Test de la Marcha de los seis minutos es una prueba de referencia para evaluar la capacidad de tolerancia a esfuerzos submáximos y ha demostrado ser un buen predictor de supervivencia y de la tasa de reingresos hospitalarios por exacerbaciones<sup>(108)</sup>.

La agudización o exacerbación de la EPOC es un evento agudo caracterizado por el empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios de paciente, que va más allá de las variaciones diarias y un cambio en la conducta terapéutica<sup>(109)</sup>. Las exacerbaciones son eventos de consideración importante ya que:

1. Afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes<sup>(110, 111)</sup>.
2. Se asocian con la pérdida acelerada de la función pulmonar<sup>(6, 112, 113)</sup>.
3. Están relacionadas con aumento significativo de la mortalidad particularmente en los casos que requieren hospitalización.
4. Tienen un elevado costo socioeconómico<sup>(114)</sup>.

Resulta difícil prevenir la exacerbación de la EPOC, porque no existen pródromos antes de su aparición o son demasiado cortos como para detectarlos a tiempo. Considerando la exacerbación como un episodio que deteriora la función a largo plazo y que en sí misma puede supo-

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

ner un deterioro progresivo de función si las exacerbaciones se repiten, cualquier factor modificador de éstas y de su frecuencia debería tener un efecto añadido en la reducción de la pérdida de función, la calidad de vida y, quizá, también de la mortalidad.

Etiopatogénicamente los factores que más influyen en la exacerbación de la EPOC son la inflamación y la hiperinsuflación dinámica<sup>(22)</sup>. El aumento de la reacción inflamatoria local induce varios cambios en la vía aérea: aumento en la producción de esputo, engrosamiento y edema de la pared bronquial y broncoconstricción. Esto condiciona un estrechamiento del calibre bronquial e incrementa la limitación espiratoria al flujo aéreo y la hiperinsuflación dinámica, la que a su vez aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno, originando un descenso en la presión parcial de oxígeno en sangre venosa. La obstrucción bronquial también produce un mayor desequilibrio en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonar (cociente VA/Q), ya que una gran proporción del flujo pulmonar se deriva hacia las unidades pulmonares con un menor cociente VA/Q, deteriorándose paulatinamente, según la magnitud de la obstrucción, el intercambio de gases. Por otro lado, la hiperinsuflación dinámica debido al incremento de presión intratorácica que produce también puede reducir la precarga ventricular derecha, al afectar al retorno venoso. Además, la presión en la arteria pulmonar generalmente es más alta, para cualquier valor del gasto cardíaco, en los pacientes que tienen una EPOC que en las personas sanas.

La inespecificidad de los síntomas, la diversidad en los factores precipitantes, la confusión derivada de los procesos concurrentes y, sobre todo, las diferencias en la respuesta del enfermo, contribuyen a la heterogeneidad con la que se presentan las agudizaciones en la EPOC<sup>(72)</sup>.

La EPOC también tiene un componente sistémico que afecta al balance nutricional, el hábito corporal, la fuerza muscular, la cognición y el estado emocional de los pacientes así como patologías cardiovasculares y cáncer de pulmón. Los mediadores inflamatorios están aumentados en el pulmón en la fase estable, pero mucho más durante las agudizaciones, lo que se correlaciona con las manifestaciones clínicas y con la función pulmonar. La inflamación sistémica, que podría ser la causa de algunas de las manifestaciones extrapulmonares de la EPOC, se caracteriza por aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva<sup>(115)</sup>. Existe una participación de la respuesta de la inmunidad innata y adquirida, y las células que tienen un papel principal son los macrófagos, monocitos, los neutrófilos y los linfocitos T con una preponderancia del subtipo CD8<sup>(115, 116)</sup>.

A punto de partida de la exposición a las partículas del tabaco se producirá un daño de las células epiteliales que es reconocido por sensores celulares de la respuesta inmunitaria innata (receptores *toll-like*) favoreciendo el reclutamiento de las células inflamatorias a través de los vasos subepiteliales<sup>(117)</sup>. Inicialmente, existirá una mayor llegada de monocitos (atraídos por quimiocinas CCL2 y CXCL1) que se diferencian a macrófagos, los cuales, a su vez, segregarán quimiocinas [CXCL1, CXCL8 o interleucina (IL) 8] y leucotrieno B4, que facilitarán el reclutamiento de los neutrófilos<sup>(118-120)</sup>. Éstos, a su vez, utilizan receptores de alta afinidad, como la CXCR1 y la CXCR2, presentes en el epitelio de la vía aérea<sup>(121)</sup>. Esta interacción de receptores de células inflamatorias y receptores complementarios de las células endoteliales de las vénulas en la pared bronquial es un paso inicial fundamental en la respuesta inflamatoria. A su vez, los cambios estructurales del parénquima pulmonar (áreas de hiperinsuflación) y del propio leucocito provocado por el tabaco condicionarán una mayor presencia de estos en los capilares pulmonares<sup>(118, 122)</sup>.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

Los macrófagos y los neutrófilos pueden segregar proteasas (elastasa, metalopeptidasa 9), que favorecen la degradación de la matriz extracelular del tejido pulmonar<sup>(123, 124)</sup>. Se cree que los receptores *toll-like* (familia de proteínas transmembrana que forman parte del sistema inmunitario innato) también pueden estar implicados en la maduración de las células dendríticas de la vía aérea, que van a migrar a los órganos linfáticos locales y estimularán a las células T de la respuesta inmunitaria adquirida o adaptativa hacia una respuesta linfocitaria tipo Th1. Este tipo de respuesta linfocitaria es mediada por las quimiocinas CXCR3 (y, en menor medida, por las CCR5)<sup>(125)</sup>. En esta respuesta adquirida, los linfocitos TCD8 desempeñarán un papel fundamental a través de su capacidad citotóxica mediada por perforinas y granzimas, que ponen en contacto a estos linfocitos con los antígenos y favorecen la apoptosis celular.

Adicionalmente, los linfocitos TCD8 junto con los TCD4, mediante la secreción de interferón gamma, favorecerán la destrucción de antígenos englobados por los macrófagos<sup>(116)</sup>. Las quimiocinas CXCR3 también participan en la formación de folículos linfoides (acumulación de células T, células B, macrófagos y células dendríticas), que se observan en la vía aérea de los pacientes con EPOC<sup>(126)</sup>. El papel de los folículos linfoides en la EPOC no está bien definido. Se cree que su presencia podría estar relacionada con fenómenos autoinmunitarios, que favorecen la progresión de la inflamación crónica en esta enfermedad<sup>(127)</sup>.

Todas las células inflamatorias anteriormente descritas se han encontrado en la vía aérea de las personas fumadoras sin EPOC, aunque en menor cuantía. En la actualidad, desconocemos por qué esta respuesta inflamatoria se amplifica en los pacientes que desarrollan EPOC. Es posible que alteraciones en la regulación inmunitaria (con fenómenos autoinmunitarios), en el contexto de una predisposición genética, condicionen esta respuesta anómala<sup>(117, 127)</sup>. Además, tras dejar de fumar, la respuesta inflamatoria mediada por la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos y macrófagos) permanece de forma similar a la de los pacientes con EPOC que siguen fumando<sup>(128, 129)</sup>.

Sin embargo, se producirá un cambio en la respuesta adquirida, existiendo un descenso de los linfocitos TCD8 y un incremento de las células plasmáticas (células B relacionadas con la producción de inmunoglobulinas). En un estudio se determinó que estos cambios no se aprecian inicialmente y pueden ser necesarios varios años para objetivar este efecto beneficioso<sup>(128)</sup>.

El origen de la inflamación sistémica de bajo grado existente en los pacientes con EPOC es desconocido. La teoría más aceptada ha sido el fenómeno de «derramamiento» (*spill over*) que ocurre sobre la circulación sistémica del intenso proceso inflamatorio que sucede a nivel pulmonar. Sin embargo, la evidencia científica sobre la correlación de biomarcadores en esputo y plasma es pobre. Otros posibles mecanismos pueden ser el tabaquismo por sí mismo, por células extrapulmonares (leucocitos circulantes, endotelio, o células musculares) o una respuesta autoinmunitaria anómala. Además, la liberación de mediadores inflamatorios puede estar condicionada por alteraciones genéticas. Por último, debemos tener presente que otras enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca crónica, diabetes y arterioesclerosis), que con frecuencia coexisten con la EPOC, también presentan inflamación crónica<sup>(120)</sup>.

El reconocimiento de esta inflamación sistémica, se ha basado en estudios que han demostrado un aumento de la concentración plasmática de diversos marcadores inflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos) en los pacientes con EPOC estable

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

comparados con los de una población normal<sup>(129)</sup>. Sin embargo, cuando se realiza un análisis individualizado, se observa que un porcentaje importante (40 a 50 %) de los pacientes no presenta un aumento de estos biomarcadores<sup>(130)</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es una pentraxina producida en gran parte, pero no exclusivamente, por los hepatocitos como parte de una respuesta de fase aguda y que es sintetizada en respuesta al estímulo inducido por la interleucina (IL) 6. Tiene un efecto proinflamatorio y proaterogénico y favorece la liberación por los monocitos de citocinas proinflamatorias, como la IL-1b y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta proteína se encuentra elevada en la EPOC, algo que también se observa en los individuos fumadores activos que no presentan la enfermedad<sup>(131)</sup>. Valores elevados de la PCR se han correlacionado directamente con el grado de disnea, la frecuencia de exacerbaciones y con la aparición de una hipertensión pulmonar e inversamente con la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la PaO<sub>2</sub> y el IMC<sup>(132-133)</sup>. En la EPOC estable, los valores de la proteína C reactiva se correlacionan con el grado de obstrucción y predicen la mortalidad global, principalmente en los pacientes con una obstrucción leve o moderada al flujo aéreo<sup>(134)</sup>.

## **CAPÍTULO I**

### **DISEÑO METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de tipo correlacional en un grupo de pacientes evaluados integralmente según los protocolos de la consulta especializada de EPOC (anexo 1) del Hospital Benéfico Jurídico, durante los años 2013 y 2014.

#### **Técnica y procedimientos**

Nuestra población estuvo constituida por pacientes con diagnóstico clínico de EPOC recibidos en consulta externa en el período estudiado. La muestra quedó conformada por aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC mediante pruebas funcionales (espirometría), clasificados como moderada, grave y muy grave, según el índice de BODE (anexo 2) y que sus condiciones clínicas les permitiera la realización de las investigaciones para el estudio.

#### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC moderada, grave y muy grave.
- Pacientes fumadores o ex-fumadores.
- Pacientes con condiciones clínicas que permita realizarse las investigaciones para el estudio.

#### ***Criterios de exclusión***

- Diagnóstico confirmado de EPOC clasificados leve y final de la vida según el índice de BODE.
- Pacientes sin condiciones clínicas que permita realizarse las investigaciones para el estudio o cuya evaluación integral no pueda ser llevada a cabo completamente.
- Pacientes que fallecen en transcurso del estudio.
- Pacientes no fumadores.
- Pacientes que se clasifican como fenotipo mixto.

Una vez seleccionados los pacientes que cumplieron los criterios antes mencionados y habiendo aceptado formar parte de la investigación, se les explicó en qué consistiría el estudio, los estudios a realizarse en el período de tiempo establecido y la importancia de acudir con una frecuencia trimestral a consulta, así como cuando tuvieran signos de descompensación.

Se continuó con la evaluación clínica integral de los pacientes por un médico especialista y un médico residente, recogiendo los datos clínicos según la consulta especializada de EPOC.



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

Posteriormente se realizó, bajo la tutela del especialista en dietética de nuestro hospital, la valoración nutricional de los pacientes mediante el Índice de Masa Corporal y la utilización de las Guías Alimentarias para la Población Cubana Mayor de Dos Años, realizadas por el Instituto de Nutrición de nuestro país (2004)<sup>(135)</sup>.

Las pruebas funcionales ventilatorias fueron realizadas en el laboratorio de pruebas funcionales en nuestro centro por un mismo técnico, con un equipo *Spirometer DATOSPIR mod. 120B (Sibelmed®)*, e interpretadas por un mismo médico especialista utilizando los valores de referencia de la SEPAR.

El Test de la Marcha de los seis minutos fue realizado en nuestro centro por el técnico especializado del laboratorio de pruebas funcionales.

La evaluación del estado de gravedad de la enfermedad se realizó teniendo en cuenta los datos clínicos y la aplicación del índice de BODE.

Todos los estudios fueron realizados en *TACAR 16 Emotion* multicorte con los siguientes parámetros:

Reconstrucción: 1 x 0,5 mm.

Dirección: craneocaudal.

Dosis radiación: 77 mAs.

La TACAR se le realizó a cada paciente en el Hospital Nacional de Mínimo Acceso, por un mismo técnico e informada en nuestro centro por un mismo observador.

El ecocardiograma fue realizado en el Departamento de Imagenología y Ecocardiografía del Hospital Manuel Fajardo en un ecocardiógrafo Doppler por un mismo observador. La velocidad máxima de regurgitación tricuspídea se cuantificó mediante Doppler continuo con la ayuda del Doppler color.

Estos estudios se realizaron en un período de tiempo de quince días posteriores a la aceptación del paciente para la inclusión en el estudio. Habiendo concluido los estudios indicados se realizó un seguimiento en consulta externa de manera trimestral por un año para evaluar el número de exacerbaciones que tuvieron en este período.

### Método de recolección de la información

Los datos resultantes se vaciaron en la planilla individual (anexo 3) y posteriormente pasaron a formar parte de una base de datos creada en la aplicación Microsoft Excel 2010 de la suite de Microsoft Office.

### Operacionalización de las variables

Las variables que se seleccionaron para dar cumplimiento a los objetivos trazados fueron:

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

### Variables clínicas

**Número de exacerbaciones en el último año:** variable cuantitativa discreta. Definida como episodios agudos de aumentos de la tos, disnea y/o expectoración que conllevan ingresos o el uso de antibiótico o medicación por vía oral<sup>(6)</sup>. Se utilizó la siguiente escala:

- < 2 exacerbaciones/año
- ≥ 2 exacerbaciones/año

**Fenotipos clínicos de la EPOC:** variable cualitativa nominal politómica. Definida como los atributos de la enfermedad que, solos o combinados, marcan las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico<sup>(13)</sup>. Se utilizó la escala siguiente:

- No agudizador: se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente menos de dos agudizaciones al año.
- Agudizador con enfisema: incluye a los pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema, que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.
- Agudizador con bronquitis crónica: identifica al paciente con EPOC, en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante.

**Gravedad de la EPOC:** variable cualitativa ordinal politómica. Definida como clasificación de la EPOC en niveles de gravedad según evaluación multidimensional del Índice de BODE<sup>(6)</sup>. Se utilizó la escala siguiente:

- Moderada
- Grave
- Muy grave

**Índice de masa corporal:** variable cuantitativa continua. Definida por la relación peso/talla [(Kg)/(m<sup>2</sup>)]; punto de corte para evaluar el estado nutricional de los mayores de 2 años para ambos sexos. Se utilizó la siguiente escala según las Guías Alimentarias para la Población Cubana Mayor de Dos Años<sup>(135)</sup>:

- ≤ 18.5
- 18.6-24.9
- 25-29.9
- ≥ 30

**Índice de disnea:** variable cuantitativa discreta. Definida teniendo en cuenta el grado de actividad física y la asignación de un valor numérico a la disnea según la escala modificada de la *Medical Research Council* (mMRC); NYHA: *New York Heart Association* (anexo 4)<sup>(136)</sup>:

- Grado 0
- Grado 1
- Grado 2

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

- Grado 3
- Grado 4
- Grado 5

### Variables funcionales

**Metros recorridos en el test de la marcha de los seis minutos:** variable cuantitativa discreta. Definida como la distancia recorrida en metros por el paciente en el Test de la Marcha en un tiempo determinado, menor o igual a seis minutos, según su capacidad según las guías europeas<sup>(137)</sup>. Se refleja en metros. Calculamos la distancia recorrida (DR) teniendo en cuenta que el pasillo donde se realizó la prueba era de 15 m y se contempló como una vuelta completa al alcanzar los 30 m, utilizando la siguiente fórmula:  $DR = \text{número de vueltas} \times 30$ . Se utilizó la siguiente escala:

- $\geq 350$  m
- 250 m - 349 m
- 150 m - 249 m
- $\leq 149$  m

**Volumen espiratorio forzado en el primer minuto:** variable cuantitativa discreta. Definida según el valor del VEF1 posbroncodilatador obtenido mediante la prueba funcional ventilatoria y calculado a partir del valor predicho; su valor se expresa en porcentaje. Se utilizó la siguiente escala que está basada en los valores del VEF1 post-broncodilatador, para la clasificación de la severidad de la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con EPOC. Tomada de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* del 2014<sup>(97)</sup>:

- $FEV_1 \geq 80\%$
- $50\% \leq FEV_1 < 80\%$
- $30\% \leq FEV_1 < 50\%$
- $FEV_1 < 30\%$

### Variable imagenológica

**Índice Ap/A:** variable cuantitativa continua. Definida como la razón matemática entre las determinaciones por tomografía axial computarizada de alta resolución de los cortes vasculares de la arteria pulmonar y la arteria aorta. Para ello se midió el diámetro la aorta en el mismo corte que la arteria pulmonar, tomando un eje látero-lateral. El diámetro en tomografía computarizada de la arteria pulmonar principal se midió en el plano de su bifurcación, formado un ángulo perpendicular con su eje longitudinal justo lateral a la aorta ascendente<sup>(138)</sup>. Se empleó la siguiente escala:

- $AP/A > 1$ : Indicativo de dilatación relativa de la arteria pulmonar.
- $AP/A \leq 1$ : No indicativo de dilatación.

### Variable ecocardiográfica

**Presión media de la arteria pulmonar:** variable cuantitativa continua. Definida como presión

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

de la arteria pulmonar en mmHg determinada por ecocardiografía Doppler. El cálculo de la presión de la arteria pulmonar se basa en la velocidad pico del flujo de regurgitación tricuspídea. Mediante la ecuación simplificada de Bernoulli que describe la relación de la velocidad de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión pico de regurgitación tricuspídea =  $4 \times (\text{velocidad de regurgitación tricuspídea})$ . Esta ecuación permite calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar teniendo en cuenta la presión auricular derecha: la presión sistólica de la AP = gradiente de presión de regurgitación tricuspídea + presión auricular derecha (usando valor estándar). El cálculo de la presión media de la arteria pulmonar a partir de la presión sistólica de la arteria pulmonares es posible: presión media de la arteria pulmonar =  $0,61 \times \text{presión sistólica de la AP} + 2 \text{ mmHg}^{(139)}$ . Se utilizó la siguiente escala:

- No existe HAP: menos de 25 mmHg.
- Leve HAP: 25-30 mmHg.
- Moderada HAP: 35-40 mmHg.
- Severa HAP: más de 40 mmHg.

### *Del procesamiento y análisis de la información*

La información se procesó por computadoras utilizándose fundamentalmente las aplicaciones Microsoft Word y Microsoft Excel de Microsoft Office 2010. La aplicación Microsoft Word se utilizó para la confección de la planilla de vaciamiento de datos y del Informe Final y la aplicación Microsoft Excel para la base de datos, cálculos estadísticos, tablas y gráficos.

Los datos recogidos en las planillas individuales fueron traspolados a una base de datos confeccionada por el autor y posteriormente fueron reflejados en tablas y gráficos.

El análisis estadístico se realizó en el programa EPIDAT versión 3.1; utilizamos como medidas de resumen los valores absolutos y los porcentos para todas las variables. Se utilizó la prueba Ji cuadrado ( $X^2$ ) con un nivel de significación estadística ( $p$ ) menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). La correlación entre las variables seleccionadas se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y se utilizaron para el análisis de significación estadística el intervalo de confianza (IC) del 95 % y la prueba  $t$  de Student con un nivel de significación ( $p$ ) menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ).

El coeficiente de correlación de Pearson es una prueba estadística para analizar la relación entre dos variables medidas en un nivel por intervalos o razón. Se calcula correlacionando las puntuaciones obtenidas de una variable con las puntuaciones de otra variable, en una misma muestra. El resultado puede variar de (-1.00) a (+1.00), (escala de Hernández y Sampieri) donde:

- Menor de cero: la correlación es negativa de lo cual deriva que cada vez que una variable aumenta una unidad, la otra disminuye de manera proporcional y viceversa.
- Cero: no existe correlación alguna entre las variables.
- Mayor de cero: la correlación es positiva de lo cual deriva que cada vez que una variable aumenta una unidad, la otra aumenta de manera proporcional y viceversa.

Los resultados se presentarán en tablas y gráficos estadísticos. El análisis de los datos se hará siguiendo las tablas estadísticas que se presentan en el Plan de Tabulación.

## **Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

---

### **Limitaciones del estudio**

El estudio no incluirá por limitaciones tecnológicas la asociación de otras variables predictoras como los marcadores inflamatorios (TNF-a, IL-6, IL-8 y proteína C reactiva).

El estudio no incluye a pacientes con el fenotipo enfisematoso por déficit de alfa-1-antitripsina ni el declinador rápido por no estar validados con suficientes estudios a nivel internacional.

### **Aspectos bioéticos**

Para la realización de este estudio no se utilizaron los nombres ni otros datos personales que permitieran identificar los enfermos. Los resultados no fueron individualizados sino colectivos, por lo que la confidencialidad de los datos individuales de cada paciente fue plenamente respetada. Se solicitó consentimiento informado (anexo 5) a los pacientes para la realización de los estudios necesarios en esta investigación. Esta investigación fue sometida a consenso del Comité de Ética del Hospital y aprobada por el mismo.

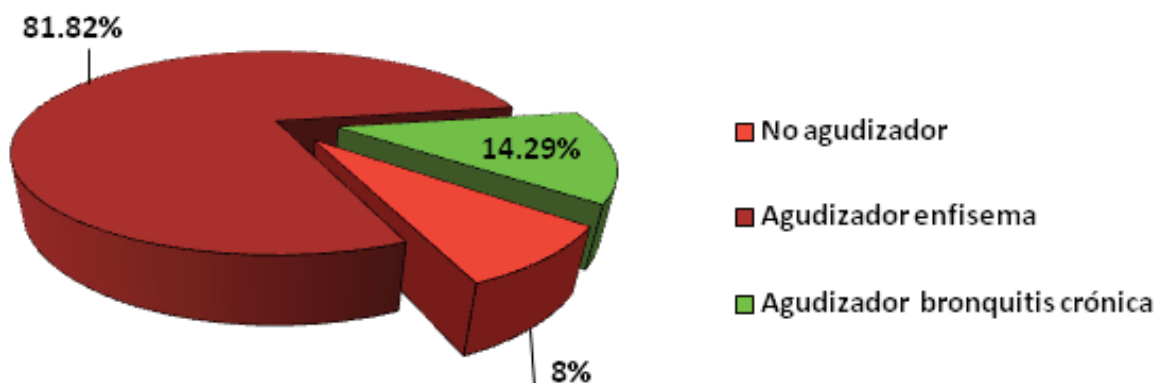
## CAPÍTULO I ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes estudiados según la gravedad de la enfermedad y el fenotipo clínico. En ella se observa que del total de pacientes estudiados no agudizadores, 7 presentan un estado de gravedad moderada (58.4 %). En los casos con fenotipo agudizador con bronquitis crónica el 85.71% del total de pacientes presentan un estado de gravedad grave y en los casos con fenotipo agudizador con enfisema, el 81.82 % de un total de 11 pacientes presentan un estado de gravedad muy grave; ( $X^2 = 25.2991$ ;  $p = 0.00$ ). Aunque existen otros estadios de gravedad, no se utilizaron en la tabla porque no están incluidos en este estudio.

**TABLA 1. Distribución de los pacientes estudiados con EPOC según la gravedad de la EPOC y el fenotipo clínico. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**

Gravedad de la EPOC	Fenotipo clínico de la EPOC							
	No agudizador		Agudizador enfisema		Agudizador bronquitis crónica		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
<b>Moderada</b>	7	58.33	0	0	0	0	7	23.33
<b>Grave</b>	4	33.33	2	18.18	6	85.71	12	40
<b>Muy grave</b>	1	8.33	9	81.82	1	14.29	11	36.67
<b>Total</b>	12	100	11	100	7	100	30	100

**GRÁFICO 1. Distribución de los pacientes muy graves con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico 2013-2014**



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Algunos estudios<sup>(140,141)</sup> señalan que el fenotipo agudizador con enfisema se asocia a una mayor mortalidad y se caracteriza por una menor tendencia a tener agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, salvo en las formas más graves, con una afectación de más del 30 %. Ello coincide con nuestro estudio, en el cual la mayoría de pacientes agudizadores enfisematosos están representados en las formas más graves de la enfermedad.

De los pacientes estudiados con fenotipo agudizador con bronquitis, el mayor número fue clasificado como grave. Tal comportamiento se puede relacionar con que estos pacientes son más propensos a las infecciones respiratorias a repetición producto de la hipersecreción bronquial y de una mayor inflamación en la vía aérea<sup>(29)</sup>. Después de estos procesos infecciosos tienden a empeorar la obstrucción de la vía aérea y los parámetros funcionales. Además es importante mencionar que en un número significativo de pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas se pueden detectar bronquiectasias mediante una exploración por TACAR<sup>(18, 32)</sup>.

Las agudizaciones de la EPOC se acompañan de cambios inflamatorios, a nivel pulmonar y sistémico, y estos no resuelven por completo tras las agudizaciones<sup>(142)</sup>, por lo tanto, vistos en el tiempo los pacientes pasan de un estado de gravedad a otro de forma ascendente hacia los estadios más graves, a consecuencia del empeoramiento del VEF1, la disnea, la limitación al ejercicio y la disminución del índice de masa corporal; de tal manera que el paso de un estado de gravedad a otro favorezca también el paso de fenotipo clínico no agudizador a agudizador (figura 3).

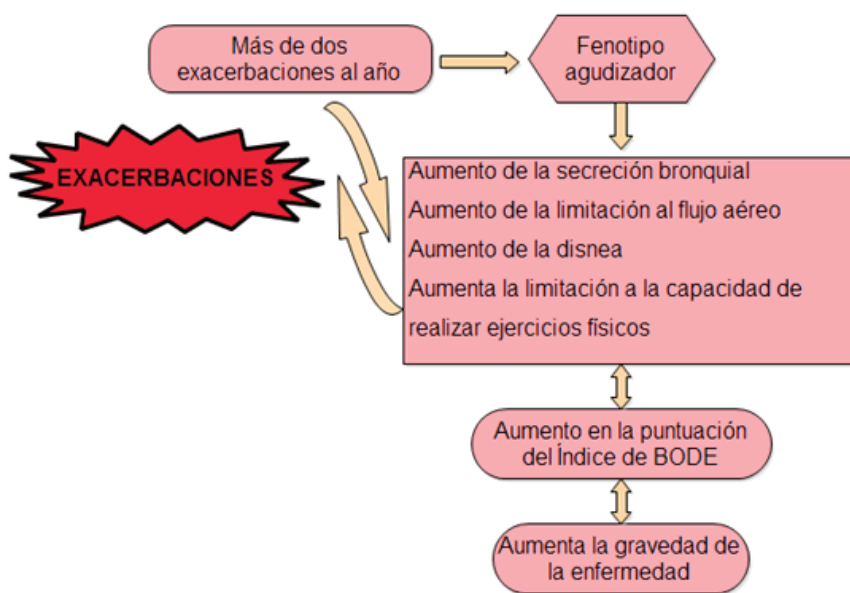


FIGURA 3. Posible relación entre la gravedad de la EPOC y los fenotipos agudizadores.

La determinación de la gravedad de la EPOC por el índice de BODE incluye parámetros como la disnea, la limitación al ejercicio, el índice de masa corporal, y el VEF1; cuando éstos se ven comprometidos el nivel de gravedad aumenta y en las agudizaciones de la EPOC son estos mismos parámetros los que se afectan negativamente, por lo que constituyen el punto de contacto entre la gravedad de la enfermedad y el riesgo de las agudizaciones.

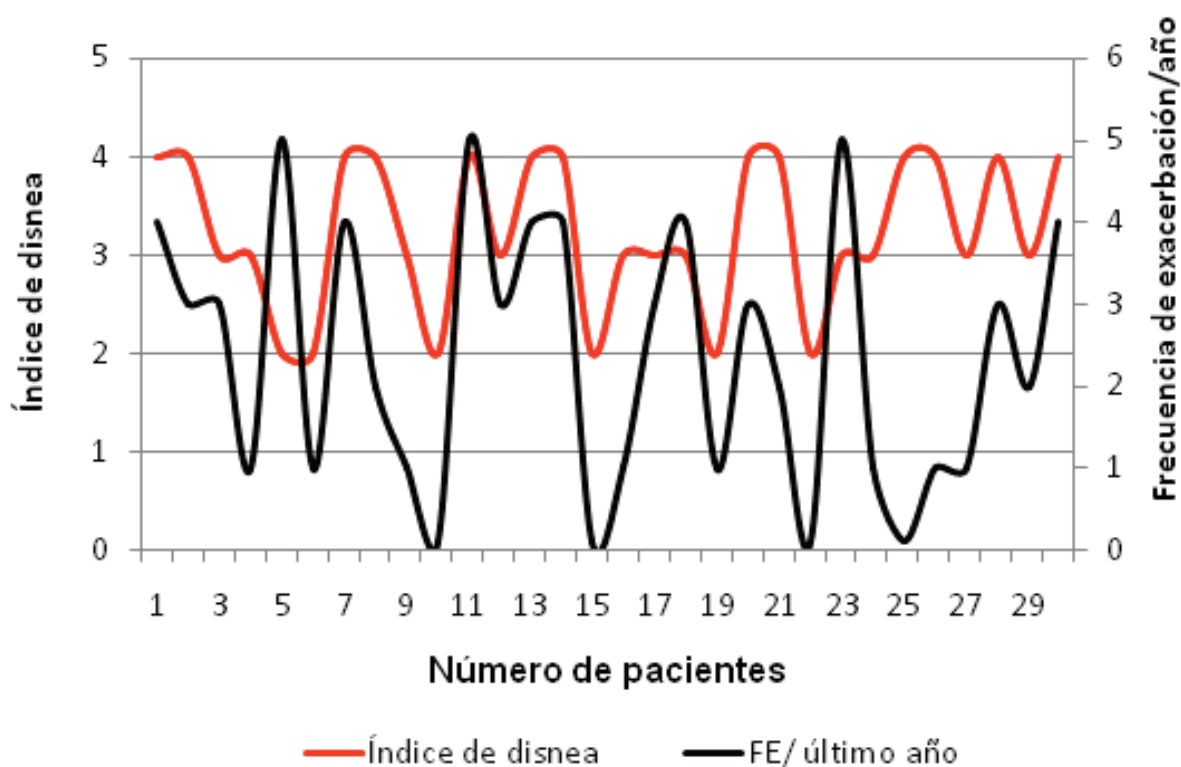
## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

En la tabla 2 se muestra la relación entre el grado de disnea y la frecuencia de exacerbaciones al año, evidenciándose que en el grupo de enfermos estudiados con menos de dos exacerbaciones al año, el mayor número de pacientes se encuentran en los grados dos y tres de la disnea para un 41.66 % respectivamente. A su vez, de un total de 18 pacientes que han tenido dos o más exacerbaciones al año, 11 presentaron grado de disnea 4 para un 61.2 % y que solo uno de ellos ha presentado grado dos de la disnea.

**TABLA 2. Relación entre el grado de disnea y el número de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**

Grado de disnea	Frecuencia de exacerbaciones/año					
	<2 exac./año		≥2exac./año		Total	
	No	%	No	%	No	%
Grado 2	5	41.66	1	5.55	6	20
Grado 3	5	41.66	6	33.33	11	36.66
Grado 4	2	16.66	11	61.11	13	43.33
TOTAL	12	100	18	100	30	100

**GRÁFICO 2. Relación entre el índice de disnea y el número de exacerbaciones al año, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014**





## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

En el análisis estadístico encontramos una correlación positiva entre el grado de disnea y la frecuencia de exacerbaciones:  **$r = 0.42$  (IC 95%  $0.07-0.67$ ;  $p = 0.02$ )**. Esto significa que a mayor grado de disnea mayor fue el número de exacerbaciones en el año.

Es importante aclarar que como se trabajaron con los estadios más graves de la enfermedad se decidió no incluir los grados cero y uno de la escala de disnea de la mMRC. Para explicar la asociación existente entre la disnea y el número de exacerbaciones al año es importante señalar que las principales razones de la aparición de disnea en la EPOC son<sup>(143)</sup>:

1. Alteraciones mecánicas secundarias a la obstrucción crónica al flujo aéreo donde predomina el atrapamiento aéreo secundario a la hiperinsuflación dinámica.
2. Alteraciones en la relación ventilación/perfusión, producto la alteración que surge en el intercambio de gases y la consecuente aparición de hipoxemia; secundariamente va apareciendo hipercapnia, lo que supone un estímulo prioritario para la ventilación y para la aparición de disnea.
3. Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos producto de las modificaciones en el intercambio de gases induciendo estímulos químicos sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos (pH,  $PCO_2$ ,  $PO_2$ ), lo que produce un incremento ventilatorio que tiene su traducción en la aparición de disnea.
4. Uso de músculos accesorios de la respiración a consecuencia del aumento en las demandas ventilatorias. Cuando la respiración deja de ser pasiva para convertirse en activa, se emplean los músculos accesorios de la respiración induciendo una percepción consiente de la respiración.
5. Aspectos psicológicos.

Estas características reflejan que un paciente que tenga mayor grado de disnea tendrá en consecuencia mayor atrapamiento aéreo, hipoxemia con la paulatina aparición de la hipercapnia, utilización de los músculos accesorios de la respiración y limitación de la actividad física. Todos estos son elementos a su vez predisponen al paciente a tener una mayor frecuencia de exacerbaciones al año.

Aunque en la EPOC la relación entre la magnitud de la disnea y el nivel de obstrucción (FEV1) es baja<sup>(144)</sup>, y la gravedad de la EPOC según la GOLD se establece a partir de los valores del VEF1, en este estudio se ha evidenciado que cuando se evalúa la gravedad de la enfermedad a través de dicho índice multidimensional de BODE la relación con la disnea es directa.

En la tabla 3, donde aparece la relación entre el índice de masa corporal y la frecuencia de exacerbaciones/año, se muestra que en el grupo de enfermos estudiados con menos de dos exacerbaciones al año, el 7.5 % presenta un IMC entre 18.6 y 24.9 y en el grupo de pacientes estudiados con dos o más exacerbaciones al año el 66.66 % presenta un IMC entre 18.6 y 24.9. Es importante insistir que cinco de los seis pacientes con un IMC igual o inferior a  $\leq 18.5$  presentan dos o más agudizaciones al año. En el estudio no hubo pacientes con un valor del IMC igual o mayor de 30.

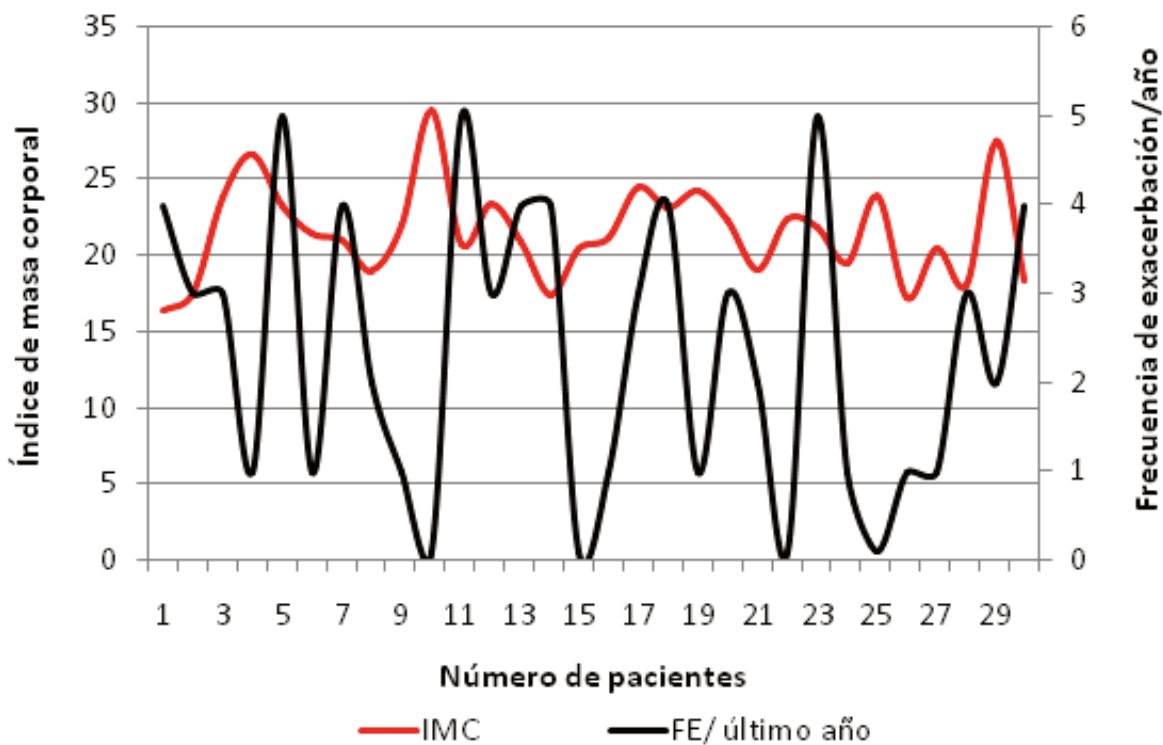
En el análisis estadístico de dicha tabla encontramos una correlación negativa entre el índice de masa corporal y el número de exacerbaciones al año:  **$r = -0.27$  (IC 95 %  $-0.10 - 0.57$ ;  $p = 0.14$ )**, que evidencia que a menor índice de masa corporal mayor fue el número de exacerbaciones en el año.

**Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

**TABLA 3. Relación entre el índice de masa corporal y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**

Índice de masa corporal	Frecuencia de exacerbaciones/año					
	< 2 exac./año		≥ 2 exac./año		Total	
	No	%	No	%	No	%
≤18.5	1	8.33	5	27.77	6	20
18.6-24.9	9	75	12	66.66	21	70
25-29.9	2	16.66	1	5.55	3	10
TOTAL	12	100	18	100	30	100

**GRÁFICO 3. Correlación entre índice de masa corporal y el número de exacerbaciones al año, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**



El Índice de Masa Corporal o de Quetelet (IMC) está determinado a punto de partida de la razón entre el peso y la talla y depende de las proporciones del tejido muscular y el adiposo; la disminución en cualquiera de estas proporciones disminuye el índice de masa corporal.

En los pacientes con EPOC el tejido muscular sufre importantes afectaciones, probablemente a punto de partida de la inflamación sistémica. Se han identificado alteraciones en la función y la estructura muscular esquelética de los pacientes con EPOC lo que indica que la atrofia de

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

la musculatura obedece a la afectación específica de la fibra muscular tipo IIA/IIx;<sup>(145)</sup> alteraciones estas relacionadas con la función respiratoria, la intolerancia al ejercicio, el estatus de salud, la mortalidad y los costos de los recursos utilizados<sup>(146)</sup>.

La pérdida de la masa muscular es un proceso complejo que involucra cambios en el procesamiento de sustratos y en el metabolismo de las proteínas a través del intercambio en la regeneración, diferenciación y apoptosis muscular. Estos trastornos del metabolismo de las proteínas tienen como resultado la atrofia, cuando la degradación de las proteínas excede la síntesis de las mismas. Varios estudios sugieren que la inflamación sistémica es un importante factor implicado en la patogénesis de la pérdida del peso y la debilidad de la masa muscular<sup>(147)</sup>. Una activación del NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas: complejo proteico que controla la transcripción del ADN) en el músculo esquelético quizás sea suficiente para inducir la atrofia muscular<sup>(148, 149)</sup>.

Recientemente fue reconocido que la inactividad física por si sola induce inflamación sistémica y ello quizás medie en la reducción de la función de la transcripción del factor (PGC)-1 $\alpha$  de los peroxisomas, el cual es reducido en la musculatura esquelética de los pacientes con EPOC<sup>(150)</sup>. La aparición y progresión de la disfunción de la musculatura esquelética en la EPOC tiene también una fuerte asociación con el aumento del estrés oxidativo, con el incremento de la producción de las especies reactivas del oxígeno y la reducción de la capacidad antioxidante.

El estrés oxidativo quizás incremente en la musculatura esquelética de los pacientes con EPOC expresado como productos de la peroxidación que se encuentran elevados en el plasma, después de ejercicios submáximos y durante las exacerbaciones de la enfermedad<sup>(151)</sup>. Las especies reactivas del oxígeno incrementan la proteólisis muscular, inhibe la expresión de proteínas específicas del musculo e incrementa la apoptosis celular<sup>(152)</sup>.

La pérdida de masa muscular es asociada con la pérdida de la fuerza muscular, la cual es una determinante importante en la capacidad del ejercicio en pacientes con EPOC independientemente de la severidad de la enfermedad. Además, esta pérdida muscular tiene profundos efectos en la morbilidad, incluido un incremento del riesgo de reingreso después de una exacerbación, además de un incremento de la necesidad del soporte ventilatorio, incluso esta también identificada como una determinante de mortalidad en la EPOC, la cual es independiente de la función pulmonar y fumar y el índice de masa muscular<sup>(154, 155)</sup>. Analizando los resultados estadísticos, aun cuando no son significativos, pudieran sugerir que las exacerbaciones producen un incremento de todos los elementos de la inflamación y el paso posterior de los mismos a la circulación general activando los elementos del estrés oxidativo y nitrosativo y esto trae como consecuencia una disminución de la masa muscular esquelética y la consecuente disminución del IMC, determinando un puntaje mayor en el índice de BODE y una gravedad ascendente de la enfermedad: a mayor número de exacerbaciones peor índice de Quetelet.

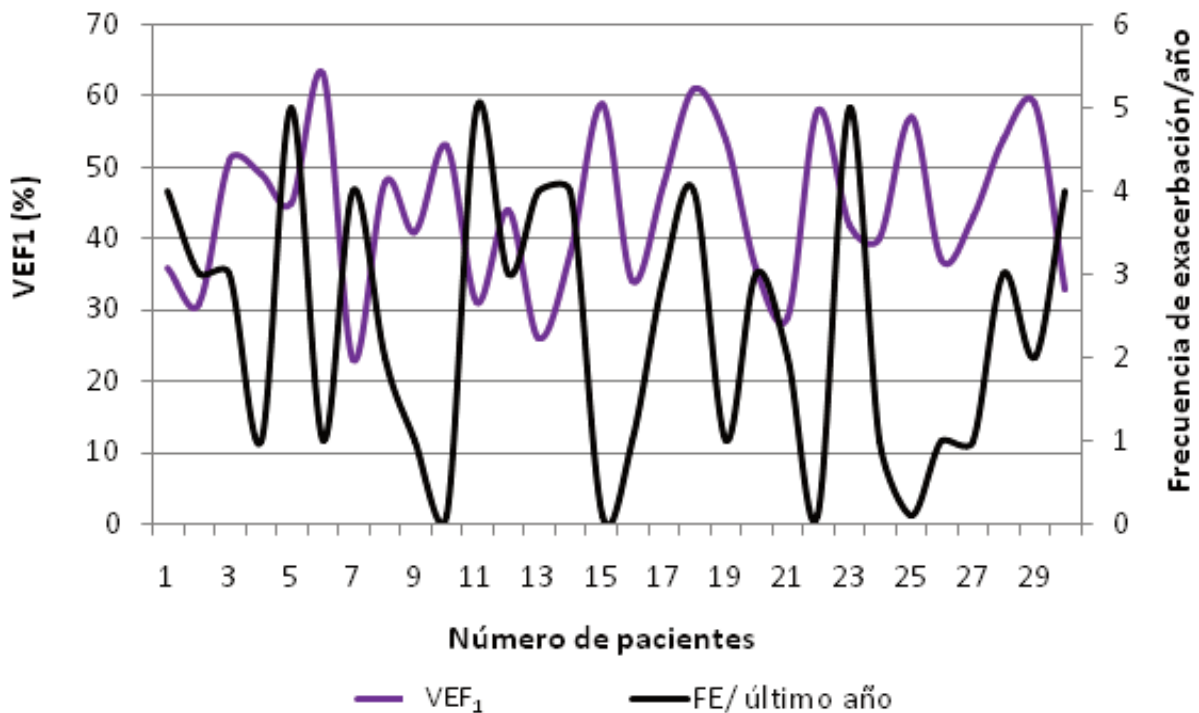
En la tabla 4 se muestran la relación entre el VEF<sub>1</sub> y la frecuencia de exacerbaciones al año. En ella se observa que en el grupo de pacientes estudiados con menos de dos exacerbaciones al año, 7 presentaban valores del VEF<sub>1</sub> entre 30 %  $\leq$  y < 50 % (58.4 %), y con valores de VEF<sub>1</sub> inferiores al 30 % no existe ningún paciente. En el conjunto de pacientes que presentaron dos o más exacerbaciones al año, 10 presentaban valores de VEF<sub>1</sub> entre 30 %  $\leq$  y < 50 % para un 55.6 % y tres de ellos presentaban valores del VEF<sub>1</sub> por debajo del 30 %.

**Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

**TABLA 4. Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**

VEF <sub>1</sub> (%)	Frecuencia de exacerbaciones/año					
	< 2 exac./año		≥ 2 exac./año		Total	
	No	%	No	%	No	%
50≤-<80	5	41.66	5	27.77	10	33.33
30≤-<50	7	58.33	10	55.55	17	56.66
<30	0	0	3	16.66	3	10
TOTAL	12	100	18	100	30	100

**GRÁFICO 4. Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto y el número de exacerbaciones al año, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**



Del análisis estadístico de los datos se obtuvo una correlación negativa: **r = -0.48 (IC 95 % 0.14 – 0.71; p= 0.007).**

Nuestros resultados demuestran que mientras menor fue el VEF<sub>1</sub> mayor fue la frecuencia de exacerbaciones al año.

El VEF<sub>1</sub> ha sido el mejor parámetro estudiado longitudinalmente en la EPOC teniendo en cuenta su descenso anual fisiológico, por lo que se ha instituido como la referencia estándar de valoración

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

de la progresión de la enfermedad, en el pronóstico y la clasificación del proceso patológico en sus distintos grados de gravedad. Este planteamiento ha condicionado el tratamiento de la enfermedad, siendo la limitación del deterioro funcional el principal objetivo terapéutico<sup>(156-177)</sup>.

Así lo han señalado Soler-Cataluña y cols.<sup>(178)</sup> reconociendo que aunque el mejor predictor del aumento de la frecuencia de exacerbaciones es la historia de eventos anteriores de este tipo, la limitación al flujo aéreo es asociada con un aumento de la prevalencia de las exacerbaciones, las hospitalizaciones y el riesgo de muerte.

En la figura 4 se esquematiza la posible relación entre el VEF<sub>1</sub> y el aumento de la frecuencia de exacerbaciones al año. Después de la interacción mantenida del aparato bronquial con los factores agresores (cigarrillos, productos de la combustión de la biomasa, contaminación atmosférica, etc.) aparece la inflamación bronquial; esta trae como consecuencia un aumento en la secreción de mucus, dificulta la respuesta al tratamiento, pérdida de la arquitectura bronquial y un aumento de la predisposición a las infecciones por lo que generalmente a medida que estos eventos se repiten o se mantienen en el tiempo los pacientes tienen más tendencia a padecer exacerbaciones de la EPOC al año.

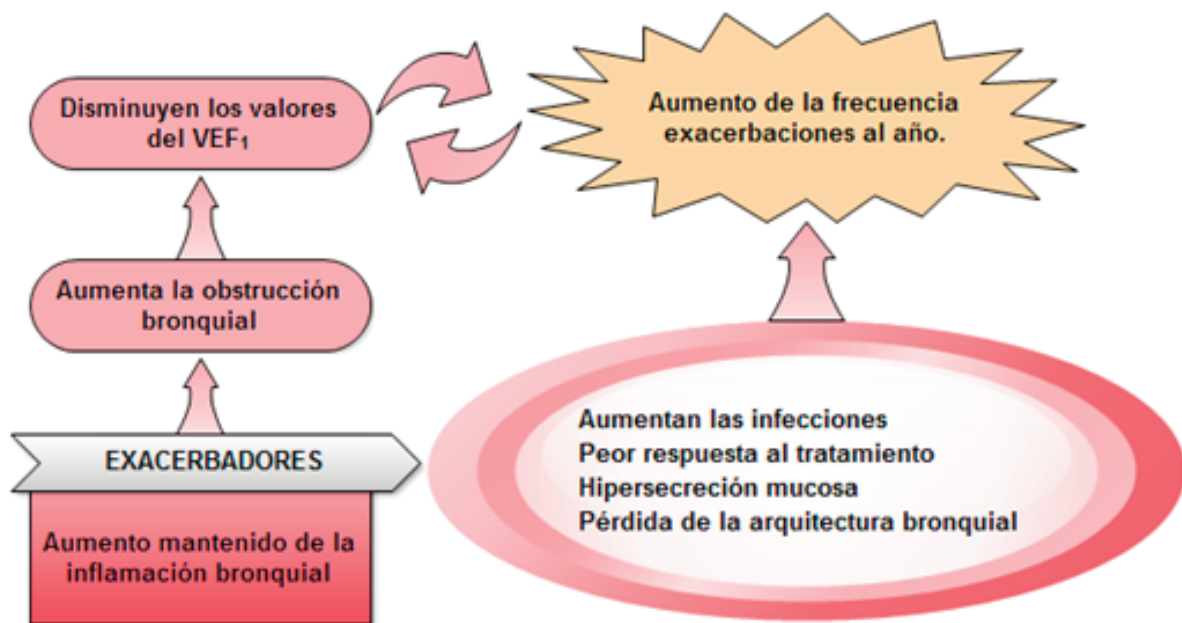


FIGURA 4. Relación entre la caída del VEF<sub>1</sub> y la frecuencia de exacerbaciones al año.

En la práctica clínica el grado de obstrucción bronquial se constata mediante los valores del VEF<sub>1</sub>. Estos valores son menores mientras mayor es el grado de obstrucción y viceversa. Por tanto si los más obstruidos están más propensos a exacerbarse al año y son los que peores valores del VEF<sub>1</sub> tienen puede establecerse una relación directa entre los valores de VEF<sub>1</sub> y las probabilidades de exacerbaciones de la enfermedad al año.

Es importante señalar que no siempre los valores del VEF<sub>1</sub> se relacionan directamente con un aumento de la frecuencia de exacerbaciones; esta es una de las razones por las cuales actualmente se defiende el criterio de que las variables utilizadas como predictoras de la EPOC no deben ser utilizadas de manera individual.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

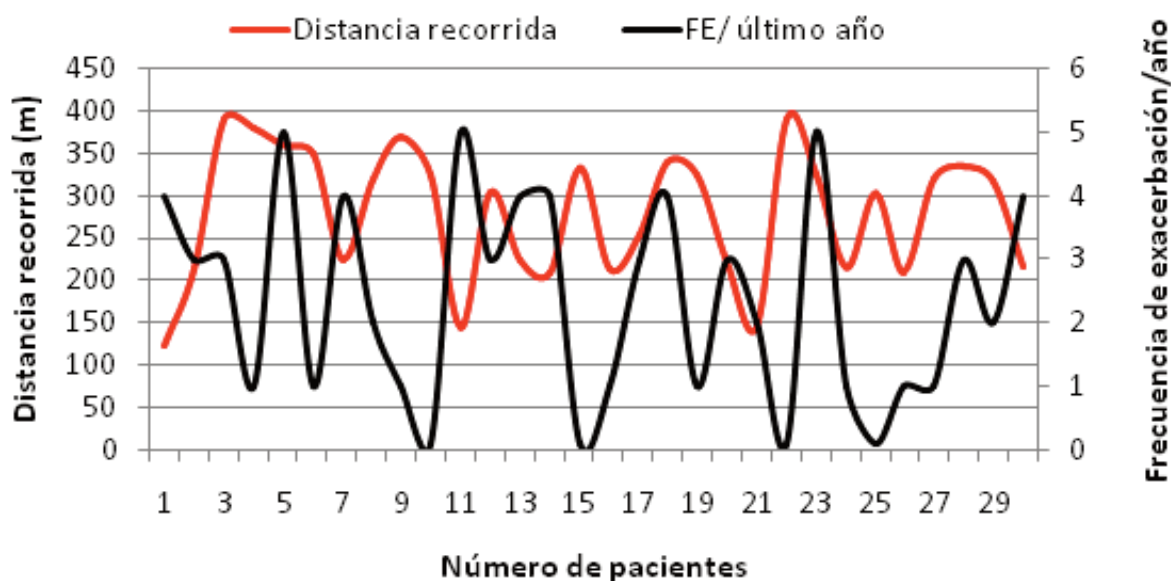
En la tabla 5 se presentan la relación entre la distancia recorrida en metros durante el Test de Marcha de los seis minutos y la frecuencia de exacerbaciones al año. En esta tabla se evidencia que el 75 % del total de pacientes con menos de dos exacerbaciones al año recorrieron una distancia entre 250-349 metros. En el grupo de pacientes estudiados con dos o más exacerbaciones al año, siete pacientes recorrieron una distancia entre 150-249 metros. También se evidencia que solo tres pacientes recorrieron una distancia  $\leq 149$  metros y pertenecieron al conjunto de pacientes con 2 o más exacerbaciones al año.

El análisis estadístico realizado muestra una correlación negativa entre estas dos variables estudiadas:  $r = -0.35$  (IC 95%  $-0.63 - 0.012$ ;  $p = 0.05$ ).

**TABLA 5. Relación entre la distancia recorrida en el test de la marcha de los seis minutos y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**

VEF <sub>1</sub> (%)	Frecuencia de exacerbaciones/año					
	< 2 exac./año		≥ 2 exac./año		Total	
	No	%	No	%	No	%
50 ≤ < 80	5	41.66	5	27.77	10	33.33
30 ≤ < 50	7	58.33	10	55.55	17	56.66
< 30	0	0	3	16.66	3	10
TOTAL	12	100	18	100	30	100

**GRÁFICO 5. Relación entre la distancia recorrida en el test de la marcha de los seis minutos y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014**



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Al interpretar estos resultados podemos concluir que a menor número de metros recorrido en Test de la Marcha, mayor fue el número de exacerbaciones al año y viceversa.

El Test de la Marcha de los seis minutos es un test realizado para valorar la tolerancia al ejercicio. Cuando se realiza un esfuerzo físico se aumenta el consumo de energía por lo que las demandas de oxígeno a nivel tisular también aumentan; para suplir estas demandas de oxígeno aumenta la frecuencia respiratoria y el intercambio gaseoso a nivel de la membrana alveolo-capilar.

Si se tiene en cuenta que la hiperinsuflación dinámica es una de las principales características de los pacientes con EPOC y que esta interviene en la redistribución del lecho vascular del pulmón, disminuyendo el área de intercambio gaseoso, en los pacientes con EPOC el aporte de oxígeno no suplirá el aumento de las demandas celulares, ocasionando hipoxemia, hipercapnia y disnea. La disminución de la tolerancia al ejercicio será también expresión de peores niveles de gravedad de la enfermedad y por tanto probablemente esté relacionada con un aumento en la frecuencia del número de exacerbaciones al año en los pacientes con EPOC.

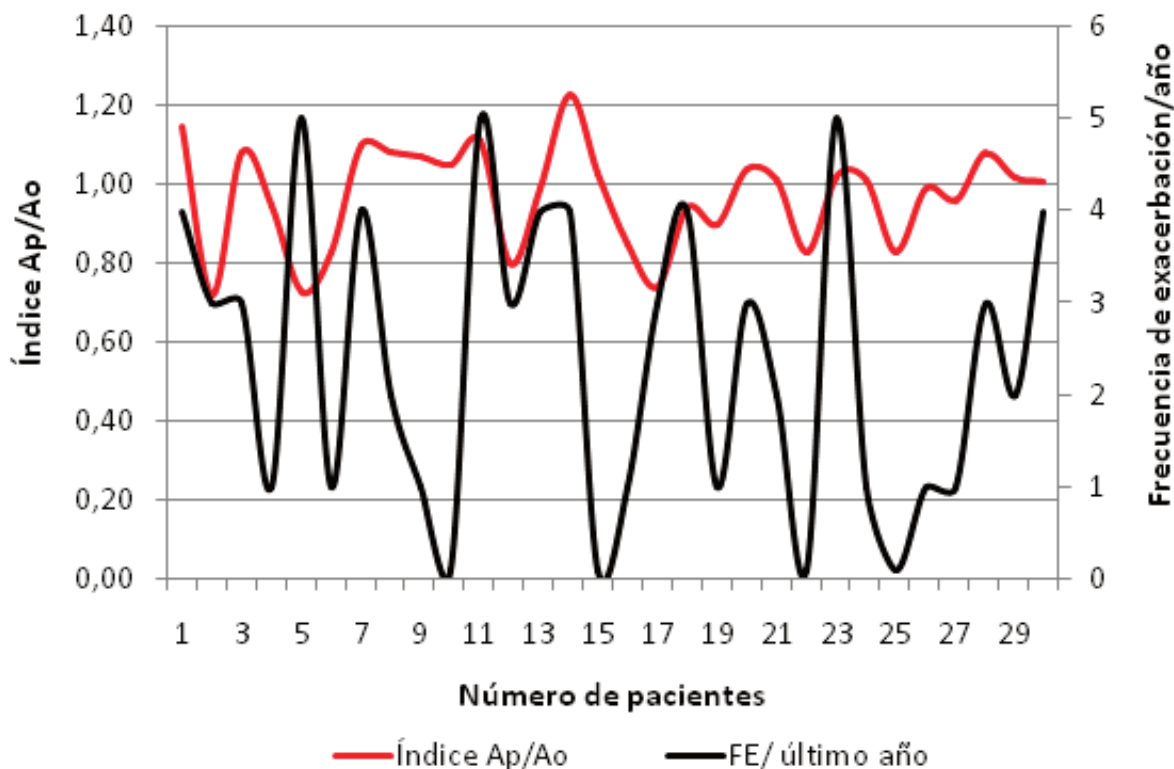
Por otro lado la disminución de la tolerancia a los ejercicios físico, ocasiona pérdida de la fuerza muscular, la aparición de la disnea ante esfuerzos mínimos y estados de postración. La postración se convierte en un factor de riesgo para las enfermedades vasculares embólicas que son en muchas ocasiones causas de exacerbaciones de la EPOC. Es importante señalar que los valores de los metros recorridos en el Test de la Marcha de los seis minutos por debajo de los límites inferiores de la normalidad pueden o no estar relacionados con el número de exacerbaciones al año, por lo que es importante tener presente que no debe evaluarse de forma independiente como un predictor de las exacerbaciones.

En la tabla 6 se expone la relación entre el índice de la arteria pulmonar/arteria aorta y la frecuencia de exacerbaciones al año. En la misma se evidencia que en el grupo de pacientes con menos de dos exacerbaciones al año, el 66.66 % de los pacientes estudiados con EPOC tienen un índice arteria pulmonar/aorta menor o igual a uno y en el grupo de pacientes con dos o más exacerbaciones 12 pacientes presentan un índice arteria pulmonar/aorta mayor de uno.

En el análisis estadístico realizado se obtuvo una correlación positiva entre las variables utilizadas:  $r = 0.18$  (IC 95 % -0.19 – 0.50;  $p = 0.34$ ).

TABLA 6. Relación entre el índice arteria pulmonar/arteria aorta y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.						
Índice Ap/A	Frecuencia de exacerbaciones/año					
	< 2 exac./año		≥ 2 exac./año		Total	
	No	%	No	%	No	%
AP:A≤1	8	66.66	6	33.33	14	46.66
AP:A>1	4	33.33	12	66.66	16	53.33
TOTAL	12	100	18	100	30	100

GRÁFICO 6. Relación entre el índice de Ap/Ao y el número de exacerbaciones al año, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.



El análisis de estos resultados de correlación determinan que a mayor índice de arteria pulmonar/arteria aorta, mayor fue la frecuencia de exacerbaciones al año.

Este índice arteria pulmonar/arteria aorta es una variable predictiva de exacerbaciones de utilización reciente, que implica la relación matemática entre el diámetro de la arteria pulmonar a nivel de su bifurcación y el diámetro máximo de la arteria aorta vista en la propia ventana. Anatómicamente la arteria pulmonar tiene un diámetro de alrededor de 29 mm<sup>(179)</sup> y el de la arteria aorta es de aproximadamente 35 mm<sup>(180-183)</sup>.

Teniendo en cuenta la pérdida de la arquitectura del árbol bronquial y la hipoxia que produce la liberación de especies reactivas del estrés oxidativo ocurre el proceso de remodelación vascular<sup>(179)</sup>, donde ocurre una distorsión del lecho vascular. A consecuencia del remodelado vascular aumenta la resistencia vascular pulmonar y la presión media de la arteria pulmonar, apareciendo entonces la dilatación de las arterias pulmonares centrales, por lo que el diámetro de dichas arterias puede llegar a superar el diámetro de la arteria aorta e invertir la relación normal aorta/arteria pulmonar. La afirmación de que en los pacientes con hipertensión pulmonar existe un aumento del diámetro de la arteria pulmonar principal es un hecho aceptado y demostrado en múltiples trabajos internacionales<sup>(184-192)</sup>.

Entre ellos destaca el trabajo de Chaan y cols.<sup>(190)</sup> donde se demuestra una fuerte correlación entre la relación APP/aorta y la presión en arteria pulmonar principal en un grupo de población heterogéneo, siendo independiente de la superficie corporal y el sexo. La presencia de AP/A > 1 determina según sus resultados una alta probabilidad de padecer HAP<sup>(190)</sup>, lo que traería como consecuencia un aumento en el número de exacerbaciones al año



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

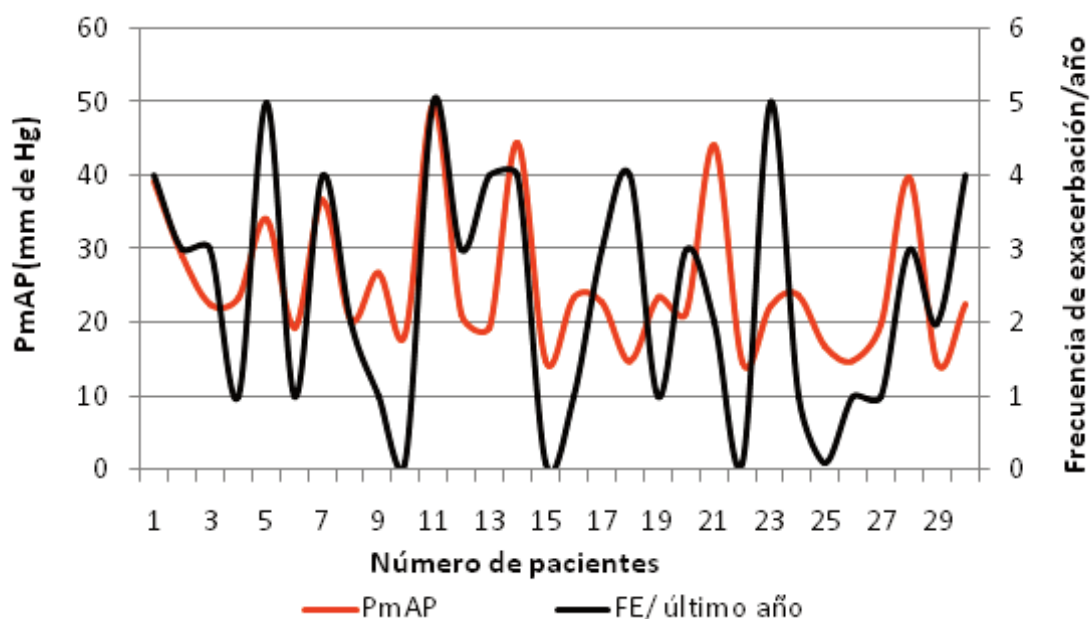
Como la inversión de la relación normal aorta/arteria pulmonar es expresión de los trastornos vasculares llegando a ser la relación arteria pulmonar/aorta igual o mayor de uno, pudiera relacionarse directamente con un mayor grado de obstrucción de la vía aérea, un aumento de la resistencia vascular pulmonar y cifras elevadas de la presión media de la arteria pulmonar; factores estos relacionados con las exacerbaciones de la EPOC.

La tabla 7 muestra la relación que existe entre los valores de presión media de la arteria pulmonar y el número de exacerbaciones al año. En la distribución de los datos se evidencia que solo el 8.3 % del total de pacientes incluidos en el grupo de estudio con menos de dos exacerbaciones al año presentan cifras de presión media de la arteria pulmonar entre 25 y 30 mmHg y en el conjunto de pacientes con dos o más exacerbaciones al año, cuatro pacientes presentan cifras de presión media de la arteria pulmonar mayores de 30 mmHg y menores 40 mmHg para un 22.22 %.

**TABLA 7. Relación entre la presión media de la arteria pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones al año en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**

Presión de la Arteria Pulmonar (mmHg)	Frecuencia de exacerbaciones/año					
	< 2 exac./año		≥ 2 exac./año		Total	
	No	%	No	%	No	%
< 25	11	91.66	10	55.55	21	70
≥25-≤30	1	8.33	1	5.55	2	6.66
>30-<40	0	0	4	22.22	4	13.33
>40	0	0	3	16.66	3	10
TOTAL	12	100	18	100	30	100

**GRÁFICO 7. Correlación entre la presión media de la arteria pulmonar y el número de exacerbaciones al año, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.**



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

Es importante señalar que en el grupo de pacientes con menos de dos exacerbaciones al año no existen pacientes con valores de presión media pulmonar que se correspondan con hipertensión pulmonar moderada ni severa, y que en el grupo de pacientes con dos o más exacerbaciones al año, de los ocho pacientes que presentan hipertensión pulmonar, siete presentan cifras de presión media pulmonar correspondientes con hipertensión pulmonar moderada y severa.

El análisis estadístico derivado de esta tabla proyectó una correlación positiva:  **$r = -0.52$  (IC 95 %  $0.19 - 0.74$ ;  $p = 0.003$ ).**

Al analizar los datos de correlación obtenidos se concluye que a mayores cifras de presión media en la arteria pulmonar, mayor fue la frecuencia de exacerbaciones en el año.

En nuestro estudio nueve pacientes presentaron cifras elevadas de presión media de la arteria pulmonar, hecho que puede deberse a que se realizó la investigación sobre un grupo de pacientes en los estadios más graves de la enfermedad. Aun cuando algunos autores plantean que la HAP severa es un hallazgo infrecuente en pacientes con EPOC, y cuando aparece deben buscarse otras causas, la presión media de la arteria pulmonar es generalmente más alta, para cualquier valor del gasto cardíaco, en los pacientes que tienen una EPOC que en las personas sanas<sup>(190)</sup>, por lo que pensamos que aun cuando no sea un axioma, la hipertensión pulmonar está en correspondencia con el nivel de gravedad de la EPOC.

En los pacientes con EPOC que presentan estadios más graves de la enfermedad una de las características importantes manifiestas como expresión de los trastornos fisiológicos que ocurren es la hipoxemia crónica.

La hipoxemia conduce a una serie de trastornos vasculares como: la elongación de la íntima, la proliferación de las células musculares, la hipertrofia medial, la muscularización arteriolar y la proliferación de las células endoteliales, que conducen a una remodelación del lecho vascular pulmonar permanente tanto en su estructura como en su función, principalmente las arterias y las arteriolas. A consecuencia de estas afecciones ocurre un aumento de la resistencia de la vasculatura pulmonar, de la presión media de la arteria pulmonar y de la postcarga en el ventrículo derecho.

Como resultado de estas alteraciones vasculares se modifican todos los mecanismos que regulan y mantienen una adecuada ventilación perfusión y como resultado habrá una limitación en la tolerancia del ejercicio, una predisposición a las infecciones pulmonares recurrentes, un incremento de la disnea, de las hospitalizaciones y la mortalidad<sup>(191)</sup>.

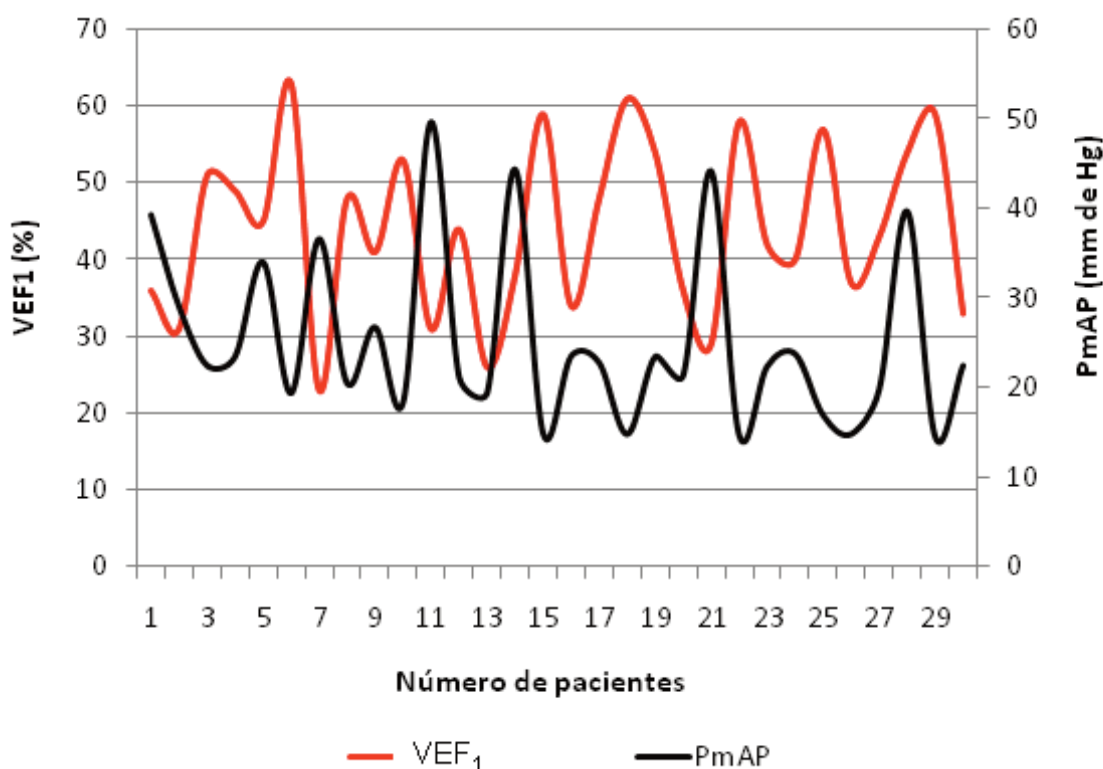
La tabla 8 muestra los resultados de correlación entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto y los valores de presión media en la arteria pulmonar, en la cual puede apreciarse que el 90% de los pacientes estudiados con un  $VEF_1$  entre  $\geq 50\%$  y  $< 80\%$  presentaron valores de presión media de la arteria pulmonar por debajo de 25 mmHg; en el grupo de pacientes estudiados con un  $VEF_1 \geq 30\%$  y  $< 50\%$  el 64.7 % de pacientes presentaron cifras de presión media de la arteria pulmonar inferiores a 25 mmHg, y en el grupo de estudio con un  $VEF_1$  inferior al 30 % solo el 33.3 % de los pacientes presentaron cifras normales de presión media de la arteria pulmonar.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

TABLA 8. Relación entre la presión media de la arteria pulmonar y el VEF<sub>1</sub> en los pacientes estudiados con EPOC. Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.

PmAP (mmHg)	VEF <sub>1</sub> (%)							
	50 ≥ y < 80		30 ≥ y < 50		< 30		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
< 25	9	90	11	64.7	1	33.33	21	70
≥25-≤30	0	0	2	11.76	0	0	2	6.66
>30-<40	1	10	2	11.76	1	33.33	4	13.33
>40	0	0	2	11.76	1	33.33	3	10
TOTAL	10	100	17	100	3	10	30	100

GRÁFICO 8. Relación entre volumen espiratorio forzado en el primer minuto y la presión media de la arteria pulmonar, Hospital Benéfico Jurídico, 2013-2014.



Del análisis estadístico de esta tabla se obtuvo una correlación negativa entre ambas variables:  $r = -0.528$  [IC 95 % (-0.746) – (- 0.207)];  $p = 0.009$ ].

Este análisis estadístico refleja que a medida que los valores del volumen espiratorio forzado en el primer minuto van descendiendo la presión media de la arteria pulmonar se van elevando.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

En la presentación de los datos se evidencia que a medida que le  $VEF_1$  va disminuyendo el número de pacientes con cifras normales de presión media de la arteria pulmonar también disminuye.

En los pacientes con EPOC los bajos valores en el volumen espiratorio forzado en el primer minuto son expresión directa de la obstrucción bronquial, por lo que a punto de partida de todos los cambios vasculares y sistémicos que produce la obstrucción, es probable la presión media en la arteria pulmonar vaya aumentando paulatinamente para vencer la resistencia ofrecida al libre paso de la sangre por el lecho vascular reestructurado. La hipertensión pulmonar es un predictor confiable de mortalidad y exacerbaciones en la EPOC, incluso ha sido considerado superior al  $VEF_1$ <sup>(192)</sup> pero el análisis combinado de estas variables pudiera cobrar mayor importancia que de forma independiente para la evolución clínica de los pacientes con EPOC.

### Conclusiones

1. Los pacientes con fenotipos clínicos agudizadores con bronquitis crónica o con enfisema presentaron peores estados de gravedad.
2. La relación entre el grado de disnea y la frecuencia de exacerbaciones al año fue significativa, encontrando que los pacientes agudizadores presentan grados mayores de disnea. Con respecto a la relación entre el IMC y la frecuencia de exacerbaciones al año encontramos que no es significativa pero es importante señalar que el mayor número de pacientes con un índice igual o inferior a 18.5 presentan 2 o más exacerbaciones al año.
3. La relación ente el  $VEF_1$  y la frecuencia de exacerbaciones al año fue significativa, encontrando que la mayoría de los pacientes con bajos valores de  $VEF_1$  presentaron dos o más exacerbaciones al año. Respecto a los metros recorridos en el Test de la Marcha de los seis minutos y la frecuencia de exacerbaciones al año encontramos una relación significativa, destacando que los pacientes con dos o más exacerbaciones al año presentan menos metros recorridos durante el Test de la marcha.
4. La relación entre el índice arteria pulmonar/aorta no es significativa, pero en el grupo de pacientes con dos o más exacerbaciones al año el 66.66 % de los pacientes presentó un Índice arteria pulmonar/aorta mayor que 1. En cuanto a la presión media de la arteria pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones al año encontramos una relación significativa, patentizándose que el mayor número de pacientes con hipertensión pulmonar presentan dos o más exacerbaciones al año.
5. La relación entre los valores del  $VEF_1$  y la presión media de la arteria pulmonar fue significativa, demostrando que los pacientes con la presión media de la arteria pulmonar elevada presentan peores valores del  $VEF_1$ .

### Recomendaciones

Continuar el estudio de las variables que puedan emplearse como predictoras de las exacerbaciones para el diseño de estrategias médicas y económicas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y permitan disminuir los costos económicos causados por la EPOC.

## ANEXO 1. PROTOCOLO DE LA CONSULTA DE EPOC

### Primera Consulta

#### 1. Llenar modelo de historia clínica: (Evaluación inicial)

- 1.1. Historia clínica especializada.
- 1.2. Medición del índice de masa corporal ( $IMC = \text{peso [kg]} / \text{talla [m]}^2$ ), teniendo en cuenta que valores menores a  $20 \text{ kg/m}^2$  se han asociado con mal pronóstico en la EPOC.
- 1.3. Evaluación de la frecuencia e impacto de las exacerbaciones y hospitalizaciones en el año anterior, así como la coexistencia de comorbilidad.
- 1.4. Determinación de la gravedad de la disnea con la escala MRC.
- 1.5. Oximetría de pulso en reposo que mide la saturación de oxígeno de la hemoglobina sanguínea ( $SpO_2$ ) y la frecuencia cardíaca (FC); además, permite evaluar el efecto de la administración de oxígeno.
- 1.6. Espirometría pre y posterior al broncodilatador ( $400 \mu\text{g}$  de salbutamol o equivalente).

#### 2. Indicar complementarios: (Previo consentimiento)

- Hemograma completo.
- Proteínas totales.
- Glicemia, creatinina, ácido úrico.
- Esputos BAAR y Bacteriológicos.
- Electrocardiograma/Ecocardiografía.
- Radiografía de tórax/TACAR.
- PFV/pulsioximetría/gasometría arterial/ test de marcha.

#### 3. Ajustar tratamiento

- Educación/Información. Consejos a pacientes sobre: terapia inhalada, uso de medicamentos, oxigenoterapia.
- Apoyo nutricional.
- Deshabitación tabáquica.
- Medicamentos.
- Rehabilitación: Permeabilización de las vías aéreas, Relajación, Reeducación respiratoria, Re-entrenamiento al ejercicio.
- Quirúrgico: Bulectomía, CRV, Trasplante pulmonar.

### Segunda Consulta

1. Evolución clínica.
2. Educación/ información
3. Recepción y análisis complementarios.
4. Corroborar diagnóstico y clasificar.
5. Llenar escala de BODE y Edad Pulmonar.
6. Cuestionario de calidad de vida (SG).
7. Derivar a otras especialidades/niveles de atención.

## ANEXO 2. ÍNDICE DE BODE

Clasificación de gravedad multidimensional (Índice de BODE), propuesta por Celli y colaboradores.

		ÍNDICE DE BODE			
Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>B</b>	IMC	> 21	≤21		
<b>O</b>	FEV <sub>1</sub> (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
<b>E</b>	6 MM (m)	≥350	250-349	150-249	≤149

**IMC:** índice de masa corporal; **MRC:** escala modificada de la MRC; **6 MM:** distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha. Propuesto por Celli y cols.<sup>(183)</sup>.

La puntuación final tiene un intervalo entre 0 y 10 puntos y se agrupará en 4 cuartiles lo que permitirá establecer los niveles de gravedad de la EPOC.

Cuartil	Puntuación	Clasificación de la gravedad
q1	0-2	Leve
q2	3-4	Moderada
q3	5-6	Grave
q4	7-10	Muy grave, final de la vida

## ANEXO 3. PLANILLA INDIVIDUAL PARA LA RECOGIDA DE DATOS

No.	HC	Nombre y Apellidos	Clasificación de gravedad	Observaciones
1				
2				
3				
4				
.				
n				

En observaciones se pone:

- NO EXISTE: Si la Historia clínica no se halló en el archivo.
- EXCLUIDA: Si no se incluye en el estudio por deficiencias en la información requerida.
- INCLUIDA: Si se incluye en el estudio.

## ANEXO 4. ESCALA DE DISNEA MODIFICADA DEL MRC.

### Escala de disnea modificada del MRC (mMRC)

**Grado 0**

Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso.

**Grado 1**

Disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.

**Grado 2**

La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso.

**Grado 3**

La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o pocos minutos después de andar en llano.

**Grado 4**

La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.



## ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo: \_\_\_\_\_, paciente que ha venido por propia voluntad a consulta externa, he sido informado de un estudio que se realiza en el Hospital Benéfico Jurídico por el Dr. Yusbiel José León Valdivies, para evaluar variables predictoras de exacerbaciones de EPOC. He sido seleccionado para la realización del estudio por cumplir con los criterios escogidos, con lo que estoy de acuerdo sabiendo que tendré que realizarme exámenes como la espirometría, el Test de la Marcha de los seis minutos, la tomografía de alta resolución, de los cuales conozco por información ofrecida por el médico de asistencia de los posibles riesgos y en qué consiste cada uno de ellos. Por lo que doy mi consentimiento para ser parte del presente estudio.

Nombre y firma del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23(6): 932–946.
2. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can Respir J.* 2008; 15 Suppl A:1A–8A.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. December 2010. Available from: [http:// www.goldcopd.org:DRReport\\_April112011.pdf](http://www.goldcopd.org:DRReport_April112011.pdf).
4. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>. Accessed August 22, 2011.
5. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Factsheet WHO/315. November 2006. Available from: <http://whqlibdoc.who.int>. Accessed November 12, 2010.
6. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesE-POC) *Arch Bronconeumol.* 2012; 48 (Supl 1): 2-58
7. Gagnon P, Guenette J A, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2014;9: 187–201.
8. Takahashi T, Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2014; 9: 304
9. López M, Mongilardi N, Checkley W. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014; 31(1): 94.
10. Ghio A J, Soukup J M, Richards J H, et al. Deficiency of  $\alpha$ -1-antitrypsin influences systemic iron homeostasis. *International Journal of COPD* 2013; 8: 45.
11. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (Guidelines) Updated 2010. <http://goldcopd.com/GuidelinesResources>.
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380: 2095-128.
13. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380: 2163-96.
14. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltaev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2010; 36: 995-1001.
15. López Varela M.V. y Montes de Oca M. Variabilidad en la EPOC, una visión a través del estudio PALATINO. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48 (4): 105–106.
16. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: A large population-based survey. *Am J Respira Cric Cara Med.* 2007; 176: 753–60.
17. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370: 741–50.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

18. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JRB, Muino A, López MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005; 366: 1875–81.
19. Menezes AM, Victora CG, Pérez-Padilla R. The Platino Project: Methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol*. 2004; 4: 15.
20. Calle M, Morales B, Rodríguez JL. Exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(Supl 7): 21-25.
21. Tálamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, et al. Diagnostic labelling of chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities. *Chest*. 2007; 131: 60–7.
22. López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 58–64.
23. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda: National Institutes of Health; 2012.
24. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013; 5: 235–245.
25. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012; 61(6): 1–65.
26. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010; 7(3): 214–228.
27. Dalal AA, Shah M, D’Souza AO, Rane P. Costs of COPD in the exacerbations in the emergency department and inpatient setting. *Respir Med*. 2011; 105(3): 454–460.
28. Ancochea J, Miravittles, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 223-9.
29. Patel JG, Nagar SP, Dalal AA. Indirect costs in chronic obstructive pulmonary disease: A review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *International Journal of COPD* 2014; 9: 289–300.
30. Ramírez-Venegas A, Quintana-Carrillo RH, Sansores-Martínez R, et al. Costos de atención médica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atribuible al consumo de tabaco. Documento de trabajo. México, 2012.
31. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–55.
32. Centro de Estudios de la Población y Desarrollo. Anuario demográfico de Cuba 2012. Oficina Nacional de Estadísticas; 2012. Disponible en [http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario\\_2012.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf).
33. J. Michael Wells, M.D., George R. Washko, M.D. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD *N Engl J Med* 2012; 367:913-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1203830.
34. Said-Criado, I. Ensanchamiento de la arteria pulmonar y exacerbaciones aguda en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Clínica Española* 2013; Nuevo Sumario Vol. 213 Núm. 01.
35. Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis: the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955; 269: 843-44.
36. Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962; 267: 787-94.
37. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follows up study of the general population. *Thorax*. 2006; 61: 935-9.
38. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-8.
39. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*. 2009; 374: 733-43.

40. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health*. 2002; 28 Suppl 2: 52-70.
41. Larsson ML, Loit HM, Meren M, Pölluste J, Magnusson A, Larsson K, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS Study. *Eur Respir J*. 2003; 21: 672-6.
42. Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007; 370: 751-7.
43. Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-sectional and prospective associations between passive smoking and respiratory symptoms at the workplace. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 126-31.
44. González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 81-5.
45. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegli G, Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass. Exposure biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 577.
46. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a meta-analysis. *Chest*. 2010; 138: 20-31.
47. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010; 65: 221-8.
48. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011; 66: 232-9.
49. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 455-61.
50. EURAD [acceso 18 de mayo de 2011]. Disponible en: <http://www.eurad.unikoeln.de/>
51. Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Environ Health*. 2007; 22: 195-212.
52. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008; 134: 1237-43.
53. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Smoking and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010; 137: 593-600.
54. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 645-59.
55. Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors and risk reduction [acceso julio 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online/>.
56. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008; 121: 3-9.
57. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370: 765-73.
58. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1015-26.
59. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patient with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-816.
60. Takeyama K, Dabbagh K, Jeong S, et al. Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. *J Immunol* 2000; 164: 1546-1552.
61. Vargas-Rojas MI, Ramírez-Venegas A, Limón-Camacho L, et al. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011; 105: 1648-1654.
62. Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease; relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 105-110.
63. Whittaker L, Niu N, Temann UA, et al. Interleukin-13 mediates a fundamental pathway for epithelial mucus induced by CD4 T cells and interleukin-9. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 593-602.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

64. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, et al. Interferon alpha induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med* 2000; 192: 1587-1600.
65. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567-75.
66. Baraldo S, Saetta M, Cosio MG. Pathophysiology of the small airways. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 465-72.
67. Corsico A, Milanese M, Baraldo S, et al. Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction. *J Appl Physiol* 2003; 95: 441-7.
68. Patel B, Make B, Coxson HO, et al. Airway and parenchymal disease in chronic obstructive pulmonary disease are distinct phenotypes. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 533.
69. Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI). <http://www.inegi.gob.mx/lib/estadisticas.asp?s=inegi>
70. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small - airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
71. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:1-16
72. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 598-604.
73. Burgel P, Roche N, Paillasseur J, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al; INITIATIVES BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality. *Eur Respir J*. 2012; 40: 495-6.
74. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax*. 2011; 66: 430-7.
75. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 332-8.
76. Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalan P, Agramunt M, Ballestin V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011; 140: 1130-7.
77. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax*. 2011; 66: 430-7.
78. Hurst JR, Vestbo J, Anzeto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128-38.
79. Soler J, Martínez MA, Catalan P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011; 6: 7-12.
80. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2011; 37: 501-7.
81. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 662-71.
82. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009; 64: 728-35.
83. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 830-7.
84. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009; 34: 380-6.
85. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962; 85: 762-8.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

86. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1333-8.
87. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med.* 2011; 105: 1118-28.
88. Montes de Oca M, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Talamo C, Moreno D, et al. Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2012 (on line).
89. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newel JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD. An analysis of the COPDGene study. *Chest.* 2011; 140: 626-33.
90. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 400-7.
91. Ramírez-Venegas A, Sansores R, Acuña M, et al. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Derivadas del Cuarto Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. *Neumol Cir Torax,* 2012; 71: 18
92. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 591.
93. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med.* 2011; 105: 343-51.
94. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011; 261: 274-82.
95. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 44-52.
96. Fromer L. Diagnosing and treating COPD: understanding the challenges and finding solutions. *International Journal of General Medicine.* 2011; 4: 731.
97. Rennard SI, Stolel JK, Wilson KC. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. Update v16.1[accedido Abr 2011. Disponible en:<http://www.up-todate.com/online/>.
98. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. <http://www.goldcopd.org2014:> 12.
99. Grzetic-Romcevic T, Devcic B, Sonc S. Spirometric testing on World COPD Day. *International Journal of COPD* 2011; 6: 142.
100. Molfino N. Tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por médicos clínicos generales. *Med. (Buenos Aires)* 2004; 64: 445-454.
101. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2008; 31: 509-14.
102. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway Wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 353-9.
103. Mair G, Maclay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med.* 2010; 104: 1683-90.
104. Yuan R, Hogg JC, Sin DD, et al. Prediction of the rate of decline in FEV1 in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax.* 2009; 64: 944-9.
105. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest.* 2010; 138: 635-40.
106. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest.* 2005; 127: 825-9.
107. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997; 75: 397-415.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

108. Vilaro J. Prueba de la marcha de los 6 minutos. En: Burgos Rincon F, Casan Clara P, coordinadores. Manual de procedimientos SEPAR n.o 4: Procedimientos de evaluación de la función pulmonar-II. Madrid: SEPAR; 2004. p. 100-13.
109. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
110. Spencer S, Calverley PM, Burges PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
111. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130: 133-42.
112. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
113. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala F, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(2): 347.
114. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased level of chemokines GRO $\alpha$  and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax*. 2002; 57: 590-5.
115. Chapman RW, Minnicozzi M, Celly CS, Phillips JE, Kung TT, Hipkin RW, et al. A novel, orally active CXCR1/2 receptor antagonist, Sch527123, inhibits neutrophil recruitment, mucus production, and goblet cell hyperplasia in animal models of pulmonary inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 322: 486-93.
116. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004; 364: 709-21.
117. Cosío MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*. 2009; 360: 2445-54.
118. Wouters EFM, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 638-47.
119. Ebert LM, Schaerli P, Moser B. Chemokine-mediated control on T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *Mol Immunol*. 2005; 42: 799-809.
120. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerín L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61: 1037-42.
121. Núñez-Naveira L, Montero-Martínez C, Ramos-Borbón. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 18-29.
122. Costa C, Rufino R, Traves SL, Silva JRL, Barnes PJ, Donnelly LE. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2008; 133: 26-33.
123. Kelsen SG, Aksoy MO, Hershman R, Ji R, Li X, Hurford M, et al. Lymphoid follicle cells in chronic obstructive pulmonary disease overexpress the chemokine receptor CXCR3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 799-805.
124. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4: 512-21.
125. Lapperre TS, Postma SD, Gosman MME, Snoeck-Stroband JB, Ten Hacken NHT, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax*. 2006; 61: 115-21.
126. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughanessy T, Ram FSF, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2007; 30: 467-71.
127. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574-80.
128. Agustí A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 14-7.
129. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2: 34-43.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

130. De Torres JP, Cordoba Lanus E, López Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006; 27: 902-7.
131. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-33.
132. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 250-5.
133. Guías alimentarias para la población cubana mayor de dos años de edad. MINSAP, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. 2004: 24-25.
134. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-586
135. Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 637-643.
136. Sánchez Nistal MA. Pulmonary hypertension: the contribution of MDCT to the diagnosis of its different types. *Radiologia*. 2010 NovDec; 52(6): 500-12.
137. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(12): 1464.e1-e58.
138. Martínez CH, Chen YH, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012; 67: 399-406.
139. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011; 261: 274-82.
140. Ana L. Kersul, Amanda Iglesias, Ángel Ríos et al. Mecanismos moleculares de inflamación durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(4): 182.
141. Sweer L, Zwillich CW. Dyspnea in the patient with respiratory chronic obstructive pulmonary disease. Etiology and management. *Clin Chest Med*. 1990; 11: 417-45.
142. Pere Casan Clarà Evaluación de la disnea y de la calidad de vida relacionada con la salud. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 Supl 3: 2-7.
143. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 280-285.
144. Montes de Oca M, Torres SH, Gonzalez Y, et al. Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2006; 100: 1800-1806.
145. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133.
146. Agustí A, Morla M, Sauleda J, Saus C, Busquets X. NF- $\kappa$ B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 2004; 59: 483-487.
147. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor- $\kappa$ B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med* 2008; 86: 1113-1126.
148. Remels AH, Gosker HR, Schrauwen P, Langen RC, Schols AM. Peroxisome proliferator-activated receptors: a therapeutic target in COPD? *Eur Respir J* 2008; 31: 502-508.
149. Supinski GS, Callahan LA. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2056-2063.
150. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1116-1124.
151. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 100-107.
152. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809-813.



## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

153. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115–120.
154. Man WD, Mustfa N, Nikolettou D, Kaul S. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
155. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107: 401-5.
156. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-21.
157. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 354-62.
158. Van Noord J, Aumann J, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on air-flow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509-17.
159. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-22.
160. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249-59.
161. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 21: 1058-69.
162. Cazzola M, Gabriella Matera M. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007; 101: 957-62.
163. Zuwallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661-70.
164. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-23.
165. Altose MD, Redline S, Deitz CD, Quinlan KJ. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9
166. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV<sub>1</sub> decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682-9.
167. Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 460-4.
168. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on COPD. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
169. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
170. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-80.
171. Alsaeedi J, Sin DD, Finlay A, McAlister F. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59-65.
172. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1468-72.
173. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV<sub>1</sub> decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59.

## Comportamiento de las variables predictivas de exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

---

174. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, et al. Augmentation therapy for alpha 1 antitrypsin deficiency: a metaanalysis. *COPD* 2009; 6: 177-84.
175. Tonelli AR, Rouhani F, Pam NL, et al. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha 1 Foundation DNA and Tissue Bank. *International Journal of COPD* 2009; 4: 443-52.
176. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, P. RS, Salcedo E et. al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31
177. Benoit Ghaye, Alexandre Ghuysen, Valerie Willems, et al. Severe Pulmonary Embolism: Pulmonary Artery Clot Load Scores and Cardiovascular Parameters as Predictors of Mortality. *Radiology* 2006; 239: 884-891
178. Echo Manual, Mayo Clinic. JK Oh. Assessment of ventricular function. Ed Little Brown and Company, 2000.
179. Feigenbaum H. Echocardiography. Fifth edition. Echocardiographic evaluation of cardiac 182.
180. Weyman AE, Principles and practice of echocardiography. Second ed. Lea&Febiger. 1994.
181. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for the quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. Am Soc Echocardiography committee on standards subcommittee on quantification of two dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-367.
182. N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, October 2, 2009; 30(20): 2493 –2537.
183. Arnaud Resten, Sophie Maitre, Marc Humbert. Pulmonary Hypertension: CT of the Chest in Pulmonary Venocclusive Disease. *AJR* 2004; 183: 65–70.
184. Nina M. Patel, David J. Lederer, Alain C. Borczuk and Steven M. Kawut. Pulmonary Hypertension in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132; 998-1006.
185. Rana Teresa Tan, Ronald Kuzo, Lawrence R. Goodman, Ronald Siegel, George B. Haasler and Kenneth W. Presberg Utility of CT Scan Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients With Parenchymal Lung Disease. *Chest* 1998; 113; 1250-1256.
186. Anand Devaraj, Athol U. Wells, Mark G. Meister, Tamera J. Corte, David M. Hansell. The Effect of Diffuse Pulmonary Fibrosis on the Reliability of CT Signs of Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2008: Volume 249 (3).
187. Ahuva Grubstein, Ofer Benjaminov, Danielle Ben Dayan, David Shitrit, Maya Cohen and Mordechai R. Kramer. Computed Tomography Angiography in Pulmonary Hypertension. *IMAJ* 2008; 10: 117–120.
188. Ng, Chuan S. Wells, Athol U. Padley, Simon. A CT Sign of Chronic Pulmonary Arterial Hypertension: The Ratio of Main Pulmonary Artery to Aortic Diameter. *Journal of Thoracic Imaging.* 14(4): 270-278, October 1999.
189. Boilson BA, Pislaru SV, McGregor CG. Accuracy of echocardiographic assessment of pulmonary hypertension severity and right ventricular dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Minerva Cardioangiol.* 2012Jun; 60(3): 257-65.
190. Sunil K. Chhabra Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences.* 2010; Vol. 52.
191. Miranda C. S., Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD *International Journal of COPD* 2014; 9: 888.
192. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995; 107(5): 1193–1198.