

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR FACULTAD DE  
MEDICINA**

**SITUACIÓN ACTUAL DEL EPOC EN EL ADULTO MAYOR NO FUMADOR**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO GENERAL**

Dra. ANDREA VERONICA CUNALATA PAREDES

Director PhD ENRIQUE GEA IZQUIERDO

Quito, 2018

PUCE

## **Abstract**

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects mainly the elderly; since its morbimortality is elevated in this population its prevalence grows as they age. In Ecuador, its main cause is attributed to active smokers on an average of 80%, but there's a small percentage that comes from risk factors that have been less considered, such as exposure to chemical agents in the work environment, indoor air pollution, among others. Based on this justification, this article aims to identify the risk factors and the clinical presentation of the population over 60 years of age that lead to the development of COPD by analyzing medical documentation published around November 2012 to November 2017.

**Methods:** A systematic review of the literature and a meta-analysis was performed to evaluate the source of variability in the reported rates of risk factors and its clinical presentation on the non- smoking population in COPD. Main eligibility criteria were: controlled studies with a sample controlled size >100, COPD diagnosed and by spirometry test, nonsmoking patients.

**Results:** From the 92 studies identified, we identified seven studies on the presence of COPD in nonsmokers older adults, having a universe of 14,920 patients between men and women. 44 % were nonsmokers and 56 % smokers. The primary risk factor to trigger the development of COPD with 94,64 % was secondhand smoking with a pooled odds ratio and 95 % CI of 52.97 [44,65-62,83]. Symptoms in nonsmokers had an overall probability of 0.46 [0.40-0.56] to appear in a lifetime. However, heterogeneity was relative high provably due factors such as sample size and smokers/nonsmokers ratio.

**Conclusions:** The study confirmed the substantial burden of COPD among non-smokers worldwide, defined the most common risk factors that currently triggers COPD development among non-smokers and provided an insight into the potential clinical differences in COPD between nonsmokers and smokers.

## Contenido

Abstract.....	1
Contenido.....	2
1 Abreviaturas y palabras clave .....	3
2 Introducción .....	4
3 Método .....	10
3.1 Selección de la estrategia de búsqueda .....	10
3.2 Selección de estudios .....	10
3.3 Extracción de datos .....	11
3.4 Meta-análisis .....	13
4 Resultados .....	13
5 Discusión.....	23
6 Conclusiones .....	31
7 Comentarios .....	32
8 Nota.....	32
9 . Bibliografía .....	33

## **1 Abreviaturas**

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

GOLD: Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FEV: Espiración forzada en el primer minuto.

FVC: Capacidad vital forzada.

NIH: Instituto Nacional de Salud.

ECA: Estudios controlados aleatorizados.

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

PRISMA: Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses.

HR: Riesgos instantáneos.

IC: Intervalo de confianza.

INEC: Inatituto nacional de estadísticas y censos.

OR: Odds ratios.

### **Palabras clave**

EPOC, adulto mayor, no fumador, factores de riesgo

## 2 Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define como un estado patológico que se caracteriza por una limitación del flujo de aire que no es del todo reversible. Esta incluye, pero no se limita, a tres patologías que son: el enfisema, que se caracteriza por destrucción y ensanchamiento de los alveolos pulmonares; la bronquitis crónica, caracterizada por tos crónica productiva, y la enfermedad de las vías respiratorias finas, en la que se estrechan los bronquiolos finos (Almagro, Salvadó, García-Vidal, & Rodríguez, 2010). Dado que se caracteriza por una limitación persistente del flujo de aire, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (por sus siglas en inglés, GOLD), en su definición de EPOC enfatiza que se requiere una "prueba de espirometría para hacer su diagnóstico en el contexto clínico; la presencia de un broncodilatador posterior  $FEV_1 / FVC < 0,70$  confirma la presencia de la limitación del flujo aéreo de persistencia y, por lo tanto, de EPOC en pacientes con síntomas apropiados y exposiciones significativas a estímulos nocivos ". (Agusti y Bartolome, 2018, p. 2-4)

La EPOC es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo, a pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible. Por su elevada frecuencia, su curso clínico progresivo y sus requerimientos asistenciales constituye un problema médico de primer orden, siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y consumiendo elevados recursos sanitarios (Asociación Latinoamericana de Tórax, 2011). La EPOC, una enfermedad progresiva que dificulta la respiración, se presenta con mayor frecuencia en los

fumadores mayores de 45 años de edad. Sin embargo, según el Instituto Nacional de Salud (NIH), una de cada seis personas con EPOC nunca ha fumado. Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2002 la EPOC era la quinta causa de muerte en el mundo y en la actualidad se proyecta que los decesos aumentarán en 30 % en los próximos 10 años, convirtiéndose esta enfermedad en la tercera causa de muerte a nivel global hacia el año 2020 (Almagro, Salvadó, García-Vidal, & Rodríguez, 2010).

Además, hay que destacar dentro de la epidemiología de esta enfermedad la existencia de estudios realizados, los cuales mencionan que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema médico y social. En el Caso de España, se calcula en 9 % en adultos entre los 40 y 70 años, aunque se estima que solo 24 % de ellos están diagnosticados. En Brasil la prevalencia de bronquitis crónica de 12,7 % en mayores de 40 años. En los países bajos la prevalencia va en aumento. Las cifras están en aumento y las causas son diversas (Giraldo, 2008). En el Ecuador, los pacientes que son atendidos por EPOC, según los datos de egresos hospitalarios por enfermedad pulmonar obstructiva, fueron 4023, de los cuales el 80 % son mayores de edad (INEC , 2013); (Salud, 2012). A nivel mundial y en América Latina los casos se siguen incrementado, es por esta razón que organizaciones nacionales e internacionales establecen planes de prevención e informan a la ciudadanía la importancia del control a los grupos vulnerables. (Menezes, 2011). Se estima que para el año 2020 la EPOC será la tercera causa de mortalidad a nivel mundial, razón por la cual esta patología se ha vuelto un problema de salud pública dentro de nuestro país.

Asimismo, aunque por lo general la mayor parte de su patogénesis y su causa principal se atribuyen al tabaquismo (especialmente al consumo de cigarrillos), hay una proporción de pacientes que no fuman que adquieren EPOC por diferentes causas. Según estudios realizados por Arroyo & Cevallos (2008) y Padilla (2015), se menciona que existen diferentes factores de riesgo menos estudiados pero que son de mucha importancia, tales como: la exposición a gases y agentes químicos en el ambiente laboral, contaminación del aire exterior y en interiores, fumadores pasivos, deficiencia de alpha1-antitripsina, tuberculosis e infecciones respiratorias en la infancia. De esta manera, en otros estudios realizados por Soler, (2008) se establece que la exposición a vapores, gases, polvo o humo en el lugar de trabajo son factores determinantes para el desarrollo de la EPOC. Además se ha encontrado una relación significativa entre la exposición al polvo, gases/ humos y la presencia de síntomas pulmonares crónicos como tos y disnea en los adultos mayores no fumadores con EPOC (p.172).

### **Pregunta de Investigación**

¿Existen factores de riesgo de desarrollar EPOC en personas no fumadoras?

### **Justificación**

Dentro de este contexto en particular, las causas por las cuales se desarrolla EPOC dentro de la población no fumadora son la exposición a gases y agentes químicos en el ambiente laboral, contaminación del aire en interiores, fumadores pasivos, deficiencia de alpha1-antitripsina, infecciones respiratorias en la infancia y tuberculosis. Según Eckman se puede decir que la EPOC es una enfermedad que se presenta como una consecuencia de la exposición a la combustión de materiales de flujo aéreo que afectan directamente a los pulmones, resultando en efectos sistémicos e irreversibles (Peña, Van Den Eynde, & Recio, 2007).

Igualmente, es importante notar que la patogénesis de la EPOC en los no fumadores no está completamente comprendida, pero que de acuerdo con recientes estudios realizados en esta población por Banerjee A. et al, (2012, p 671) "la exposición prolongada a biomasa provoca un aumento de la producción de especies de reactivos de oxígeno (ROS) y una actividad disminuida de superóxido dismutasa (SOD) (una enzima antioxidante) en las células epiteliales y leucocitos provenientes de esputo de mujeres de sectores rurales expuestas crónicamente a partículas de biomasa". De esta manera, presenta una similitud con el mecanismo patológico en fumadores, donde la causa de la respuesta inflamatoria es el estrés causado por la inhalación de humo de cigarrillo que posteriormente desencadena la estimulación de macrófagos y células epiteliales, seguido de una disfunción mitocondrial que conduce a la presentación clínica que la mayoría de la literatura muestra sobre esta patología en la población fumadora.

Continuando con esta acotación, la presentación clínica de la EPOC es disnea, tos crónica, producción de esputo y síntomas menos comunes que incluyen sibilancias y opresión en el pecho. El síntoma más común en una etapa temprana es la disnea, seguido por la tos crónica, que se caracteriza por la aparición insidiosa de la producción de esputo, la cual se presenta inicialmente por la mañana. Cualquiera de estos síntomas puede desarrollarse independientemente y con intensidad variable.

El EPOC por lo general se hace evidente en la edad adulta, y en su gran mayoría en el adulto mayor, estos sufren cuadros frecuentes de exacerbaciones, es decir, episodios más intensos de disnea, tos y expectoración, que pueden durar de días a semanas. Estos episodios pueden ser muy incapacitantes, por lo que en ocasiones requieren atención

médica de urgencia (incluso hospitalización) y, en ocasiones, pueden ser mortales (OMS , 2017). Pero a pesar de que a lo largo de los años ha habido varios avances con respecto al tratamiento, por lo general solo se limita a pacientes fumadores. Por ello, un porcentaje sustancial de pacientes no fumadores en los que esta enfermedad tiene poca sintomatología temprana ha sido olvidada, como consecuencia se los llega a diagnosticar y tratar en una etapa muy avanzada de la enfermedad (Soler & García, 2009).

Además, en vista del crecimiento de esta patología en la población, existen varias organizaciones mundiales que luchan contra el EPOC, las cuales han creado medidas de prevención dentro de las que se destacan intervenciones como aumentar la sensibilización acerca de la epidemia mundial de enfermedades crónicas; crear ambientes más saludables, sobre todo para las poblaciones pobres y desfavorecidas; reducir los factores de riesgo comunes de las enfermedades no transmisibles, tales como el consumo de tabaco y la exposición al humo del tabaco como fumador pasivo; la contaminación de interiores y de exteriores, así como las dietas y la inactividad física. (Centro de Información de las Naciones Unidas, 2008).

Finalmente, una vez que se han revisado las investigaciones relacionadas con EPOC en el adulto mayor a nivel mundial y dentro del Ecuador, se encontró que en su mayoría son estudios realizados en población fumadora, considerando como factor de riesgo el consumo del tabaco. Por lo cual, es a partir de estas premisas que se ha identificado la necesidad de contribuir a estudiar todas las causas de EPOC ( en especial factores de riesgo muy poco identificados y que conllevan a su desarrollo), para de esta manera comparar estudios realizados con una metodología similar con el

fin de que que contribuyan a estandarizar criterios clínicos-epidemiológicos para el diagnóstico de esta patología en el adulto mayor, en especial el no-fumador.

### **Objetivos de la investigación**

Este artículo tiene como objetivo identificar los factores de riesgo de la población mayor de 64 años no fumadora que conducen al desarrollo de EPOC. Dentro de este, específicamente se determinará la prevalencia actual de estos factores de riesgo; se establecerá la presentación clínica de dichos factores y se definirá la importancia que tiene el profundizar en este tema.

El análisis realizado en esta investigación contribuirá a brindar un enfoque teórico-metodológico actualizado y comparativo, que servirá de medio de consulta para investigaciones similares y que permitirá fortalecer criterios técnicos tanto para profesionales de la salud como para quienes padecen esta enfermedad.

### **3 Método**

Dada la naturaleza del estudio y el anonimato de los pacientes, no fue necesaria la obtención del consentimiento informado de los mismos.

#### **3.1 Selección de la estrategia de búsqueda**

La búsqueda de literatura fue realizada en la base de datos electrónica de ProQuest medicine, PubMed, EMBASE y el England Journal of Medicine, donde constan estudios pertinentes en revistas de alto impacto y Science Citation Index de las áreas de medicina y epidemiología para los estudios controlados aleatorizados (ECA) publicados en los últimos 5 años.

*Estrategia de Búsqueda:* Los términos incluidos fueron: (adulto mayor no fumador AND enfermedad obstructiva crónica); (non- smoking elderly patient) AND (chronic obstructive pulmonary disease (COPD) OR chronic bronchitis (CB) OR acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) OR emphysema) AND (risk factors) en Español e Inglés.

#### **3.2 Selección de estudios**

Esta revisión está bajo las recomendaciones del Grupo Cochrane y las guías PRISMA por sus siglas en Inglés TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. La elegibilidad y criterio de exclusión de los artículos se refirieron a que los trabajos fueran artículos de investigación original que proporcionasen el cociente de riesgos instantáneos (HR) de mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC tratados. Se admitieron tanto ensayos controlados aleatorizados (ECA) como estudios observacionales. Las características de los

artículos incluidos fueron: factores de riesgo, incidencia y prevalencia de EPOC en los adultos mayores de 64 años tanto en mujeres como en hombres, presentación clínica de la enfermedad y un diagnóstico de EPOC según las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD). Las variables principales que se consideraron para este estudio fueron: exposición al humo, tuberculosis, presencia de infecciones respiratorias en la infancia, asma y uso de combustible exterior. Adicionalmente, algunos artículos encontrados como duplicados fueron excluidos del estudio en esta etapa, y en caso de ser necesario se realizaron reuniones para establecer consensos en caso de desacuerdo.

### **3.3 *Extracción de datos***

La extracción de datos fue realizada por el autor utilizando un formulario estandarizado. Se extrajeron los siguientes datos: autores, año de publicación, diseño, tamaño de muestra, muestreo, país, edad y sexo de los sujetos, estado de tabaquismo, exposición laboral, historia de infecciones respiratorias, compuesto genético, exposición atmosférica al aire contaminado, diagnóstico de EPOC, gravedad de la EPOC basada en la estratificación de las pautas GOLD y ajuste en el análisis. También se realizaron controles de calidad para comparar los datos resumidos con los artículos originales. El rendimiento basado en datos electrónicos se obtuvo 92 resultados en total, 3 trabajos se encontraron manualmente (tesis). 52 artículos continuaron siendo relevantes para esta revisión, de los cuales 34 fueron excluidos por las siguientes razones: resultado inapropiado para los fines de este trabajo, edad de la población fuera del rango de adulto mayor, estudios basados solo en la existencia de fumadores, y

estudios de pacientes con EPOC con otro tipo de factores de riesgo que no son parte del presente estudio. Al final, se encontraron 7 artículos relevantes para el análisis.

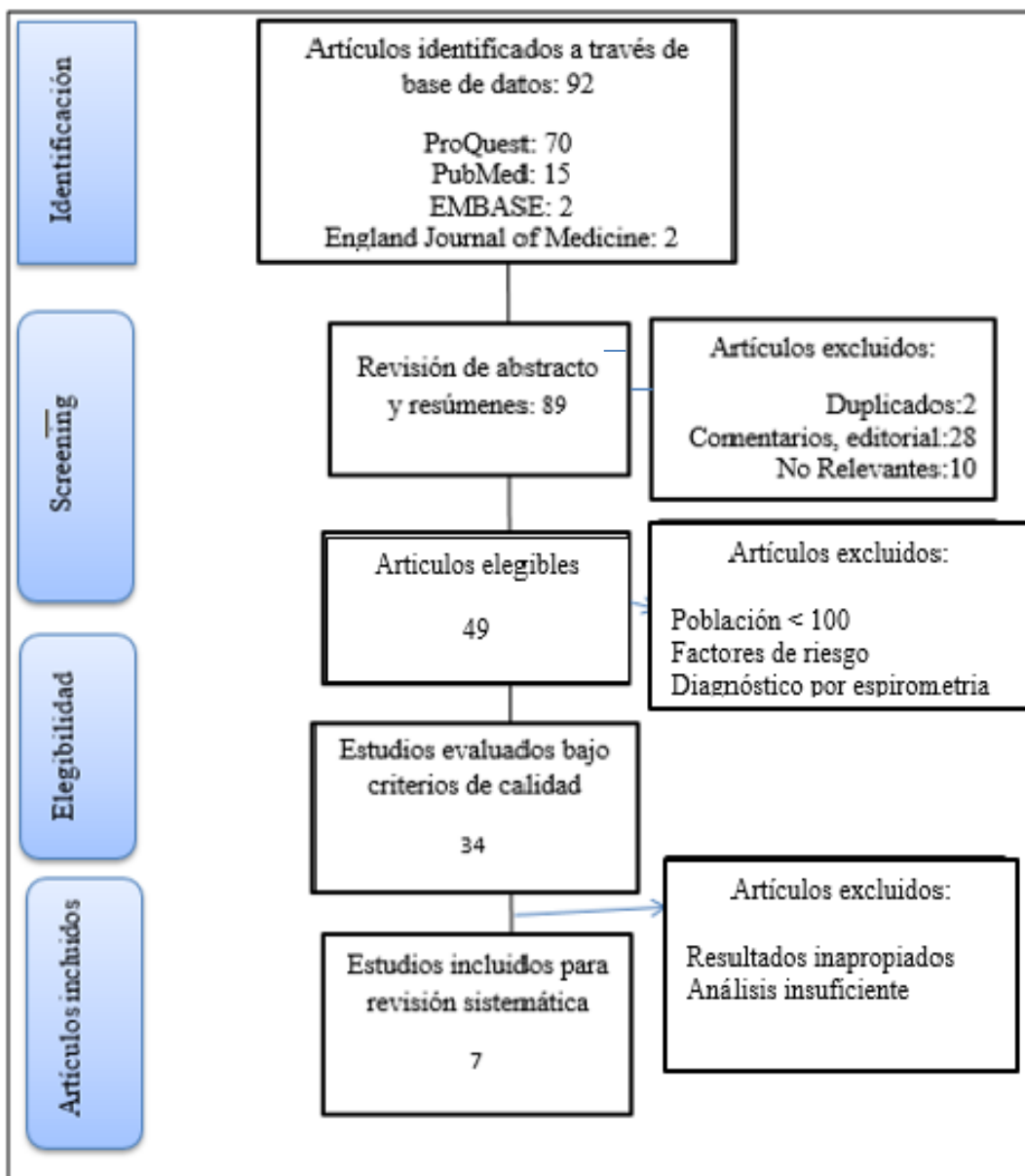


Figura 1. Cuadro PRISMA de revisiones sistemáticas

### **3.4 Meta-análisis**

De los siete estudios relacionados con factores de riesgo de EPOC extraídos se pudo concretar que los pacientes fueron ligeramente mayores que los controles, y había más pacientes con función pulmonar disminuida que con función pulmonar normal. La distribución de estas variables dentro de cada etapa fue amplia y en la mayoría de los casos se estimó un intervalo de confianza del 95 % (IC) los cuales están claramente mostrados en el texto a continuación. En el meta-análisis se empleó un modelo fijo del mantel-haenzel del programa Revman 5 para evaluar la presentación clínica del grupo en estudio. También se usó el método de odds ratio para identificar el nivel de riesgo de desarrollar EPOC que tienen los grupos de estudio y para determinar los factores predominantes entre dicha población. Además, se utilizó el análisis de p-valor para validar la hipótesis enmarcada en el protocolo anterior que establece que el factor de riesgo de contaminación afecta más a los ancianos no fumadores.

Las estadísticas descriptivas se muestran como recuentos y porcentajes para datos categóricos y medias y desviaciones estándar para variables continuas y variables categóricas, respectivamente. Sin ponderar y ponderado, las prevalencias de EPOC se calcularon por el estado de tabaquismo para hombres y mujeres. Para abordar los determinantes de la EPOC, logística multivariable y modelos de regresión (parsimonioso y completo) fueron construidos para evaluar asociaciones en todos los que nunca fuman y en todos los que fuman, de manera separada por factores de riesgo.

## **4 Resultados**

Después de extraer la información de los estudios relacionados con los factores de riesgo de EPOC, y partiendo de una revisión sistemática exhaustiva; se realizó un

análisis de la carga mundial del EPOC dentro de la población estudiantil entre los años 2012 a 2017. De esta manera, correlacionando el comportamiento y la evolución de esta patología en relación con la realidad de Ecuador como se ve en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis de los estudios por lugar de procedencia y año.

N°.	Autores	Revista/ Publicación	Título	Año	Lugar
1	Abhishek Srivastava , Mridula Srivastava	Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research (Vol. 5) Issue 1  January 2017	<b>Evaluación de factores de riesgo asociados con la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un estudio clínico</b>	2017	India
2	Ramadan M Bakr, Ibrahim I. Elmahallawy	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2012)61, 59-65	<b>Características de la prevalencia de EPOC en no fumadores.</b>	2012	Egipto
3	Stig Hagstad, Linda Ekerljung	Respiratory Medicine (2012) 106, 980e988	<b>EPOC entre los no fumadores. Informe de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva en el norte de Suecia</b>	2012	Suecia
4	Tariq Mahmood, Ravindra Kumar Singh	2017 Indian Chest Society   Published by Wolters Kluwer - Medknow	<b>Prevalencia y perfil etiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en las personas que no fuman</b>	2017	India
5	Rogelio Perez_Padilla, Rosario Fernandez, et al	Archives of Medical Research 43(2012) 159-165	<b>Obstrucción de entrada de aire en no-fumadores de 5 ciudades latino-americanas: The PLATINO Study</b>	2012	América latina
6	Elena Backman , Anders Bjerg b	Medicina respiratoria 109 (2015), 1439E1445	<b>Prevalencia y factores de riesgo de la EPOC entre nunca fumadores en dos zonas de exposición ocupacional a gas, polvo o humos es un importante factor de riesgo</b>	2015	Suecia
7	W C Tan, D D Sin, J Bourbeau, P Hernandez, K R Chapman, R Cowie.	Chronic obstructive pulmonary disease (2015)	<b>Características de la EPOC en los no fumadores y siempre fumadores en la población general: resultados del estudio cancold</b>	2015	Canadá

Encontramos más pacientes con función pulmonar disminuida que con función pulmonar normal. La distribución de estas variables dentro de cada etapa fue amplia y en la mayoría de los casos se estimó un intervalo de confianza del 95 % (IC) y un nivel de significancia (p) de 0.05 para mayor análisis. En este estudio se contó con una población de 14,920 pacientes de los 2 grupos antes mencionados, de los cuales el 56 % fueron fumadores y el 46 % no fumadores. Como se demuestra en la tabla 2, al

realizar un análisis descriptivo en función de la edad se encontró que la edad promedio en los dos grupos fue de 58 años. La edad promedio de los no fumadores fue 60 años y la de los fumadores de 61 años; posteriormente se observó una dispersión estándar con tendencia a la normalidad en los dos grupos.

Tabla 2. Características de los estudios. Edad y género.

	Autores	Revista/Publicación	Título en Español	Universo	Fumadores con EPOC	No fumadores con EPOC	No fumadores (%)	Hombres (NF)	Mujeres (NF)	Fumadores edad promedio	No fumadores edad promedio	Percentage con diagnóstico previo
1	Abhishek Srivastava, Mridula Srivastava	Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research (Vol. 5 Issue 1), January 2017	Evaluación de factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Un estudio clínico.	500	475	25	5	300	200	61	60	
2	Ramadan M Bakr, Ibrahim I. Elmahallawy	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2012)61, 53-65	Características de la prevalencia de EPOC en los no fumadores.	300	180	120	40	70	50	60	65	4.5%
3	Stig Hagstad, Linda Ekerljung	Respiratory Medicine (2012) 106, 980e988	EPOC entre los no fumadores. Informe de la enfermedad pulmonar obstructiva de estudios en el norte de Suecia (OLIN).	1873	1103	770	41,1	301	469	61	60	3.5%
4	Tariq Mahmood, Ravindra Kumar Singh	2017 Indian Chest Society   Published by Wolters Kluwer - Medknow	Prevalencia y perfil etiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en las personas que no fuman.	200	87	113	56,5	60	30	61,32	58	6.3%
5	Rogelio Perez Padilla, Rosario Fernandez, et al	Archives of Medical Research 43(2012) 153-165	Obstrucción de la entrada de aire en no fumadores en cinco ciudades de América: Estudio latino.	5315	3037	2278	42,86	556	1722	56	58	20%
6	Elena Backman, Anders Ejerger b	Medicina respiratoria 109 (2015), 1439E1445	Prevalencia y factores de riesgo de la EPOC entre no fumadores en dos zonas de Suecia: Exposición ocupacional a gas, polvo o humos, un importante factor de riesgo.	1839	872	967	52,6	475	492	51	49	5.3%
7	W/C Tan, D. D. Sin, J Bourbeau	Thorax, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2015)	Características de EPOC en no fumadores y fumadores en la población general: resultados del estudio CanCOLD.	4893	2598	2295	47	891	1404	58	56	30,00%
				<b>14920</b>	<b>8352</b>	<b>6568,32</b>	<b>40,72</b>	<b>2653</b>	<b>4367</b>	<b>58,33</b>	<b>58,00</b>	

Después, se empleó un análisis promedio en donde se encontró la siguiente relación y frecuencias relativas correspondientes a cada factor de riesgo estudiado:

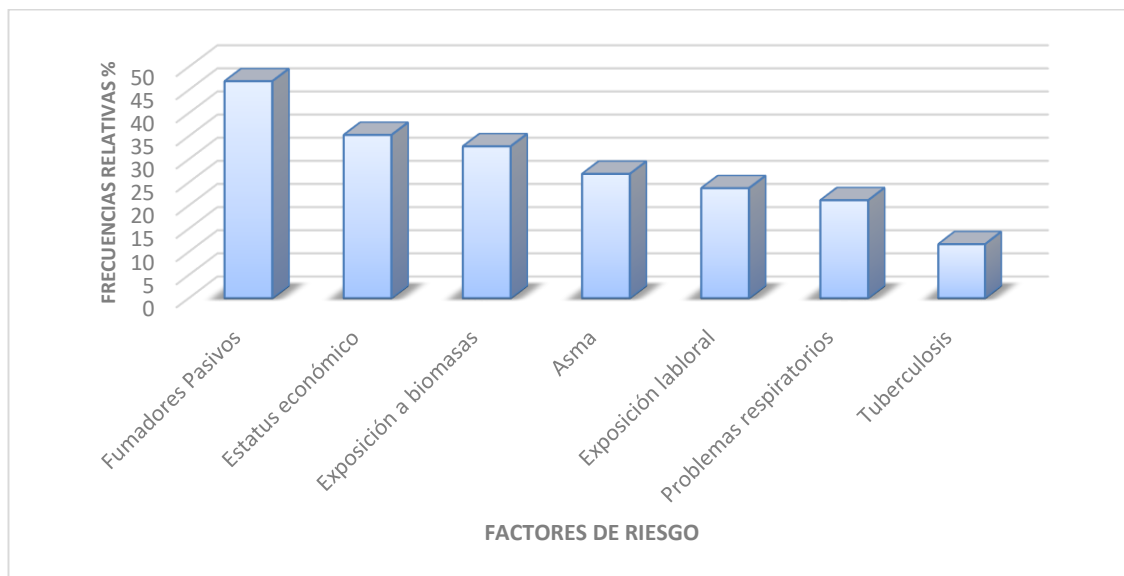


Figura 2. Proporciones de los factores de riesgo de los no fumadores

Como se puede apreciar en la figura 2, los factores de riesgo predominantes en esta revisión están reflejados en 295 casos, de los cuales la exposición al humo de tabaco representa un 46,9 % de causa directa de EPOC, seguido de exposición a partículas de biomásas con 32,8 %, asma con 26,8 % y contaminación ocupacional con 23,7 %. También problemas respiratorios de la infancia y tuberculosis con 21,1 % y 11,6 % respectivamente, lo cual demuestra que la exposición al humo y a ambientes con polución son factores relevantes que llevan al desarrollo de EPOC.

Del mismo modo, las siguientes relaciones se han establecido en la tabla 2 usando el método de odds ratio para establecer la probabilidad que tiene esta población de adquirir EPOC al estar expuestos a los factores de riesgo estudiados en los adultos mayores no fumadores. Se tiene la siguiente relación:

Tabla 3. OR de acuerdo a factores y población.

Población	6568,323								
Factores	%	EXPUESTOS / ENFERMOS	NO EXPUESTOS / ENFERMOS	EXPUESTOS / SANOS	NO EXPUESTOS / SANOS	ODDS RATIOS	INTERVALO DE CONFIANZA (IC)	% RIESGO DE PRESENTAR LA ENFERMEDAD PARA EXPUESTO	% RIESGO DE PRESENTAR LA ENFERMEDAD PARA NO EXPUESTO
Fumador pasivo	46,9	3079,7	872,2	174,4	2616,5	52,97	[44.65; 62.83]	94,64	5,36
Estatus económico	35,3	2315,8	1063,1	212,6	3189,4	32,67	[27.94; 38.22]	91,59	8,41
Exposición a la Biomasa	32,8	2154,2	1103,5	220,7	3310,6	29,28	[25.09; 34.17]	90,71	9,29
Asma	26,8	1762,9	1201,3	240,3	3604,0	22,01	[18.95; 25.57]	88,01	11,99
Contaminación Laboral	23,7	1559,3	1252,3	250,5	3756,8	18,68	[16.11; 21.66]	86,16	13,84
Problemas respiratorios	21,1	1388,9	1294,9	259,0	3884,6	16,09	[13.89; 18.63]	84,2800	15,72
Tuberculosis	11,6	765,0	1450,8	290,2	4352,5	7,91	[6.82; 9.17]	72,5000	27,50

Se encontró una relación entre ser fumador y estar expuesto al humo de cigarrillo (fumador pasivo) de 14 y 6 respectivamente. Además, en relación con el análisis de odds ratios de los factores de riesgo para el desarrollo de EPOC, se encontró que los sujetos expuestos al humo en forma de fumadores pasivos y que se encontraban sanos previamente pueden desarrollar EPOC en un 94,64 % con un OR y un CI 95 % de 52,97[44,65-62,83]. (tabla 3, figura 3). La exposición a biomasa con una probabilidad de 90,71 % con OR de 29,28[25,09-43,17], el asma con un riesgo de 88,01 % de riesgo, la contaminación laboral con un 86,16 %, los problemas respiratorios en un 84,24 % y por último la tuberculosis en un 72,50 %.

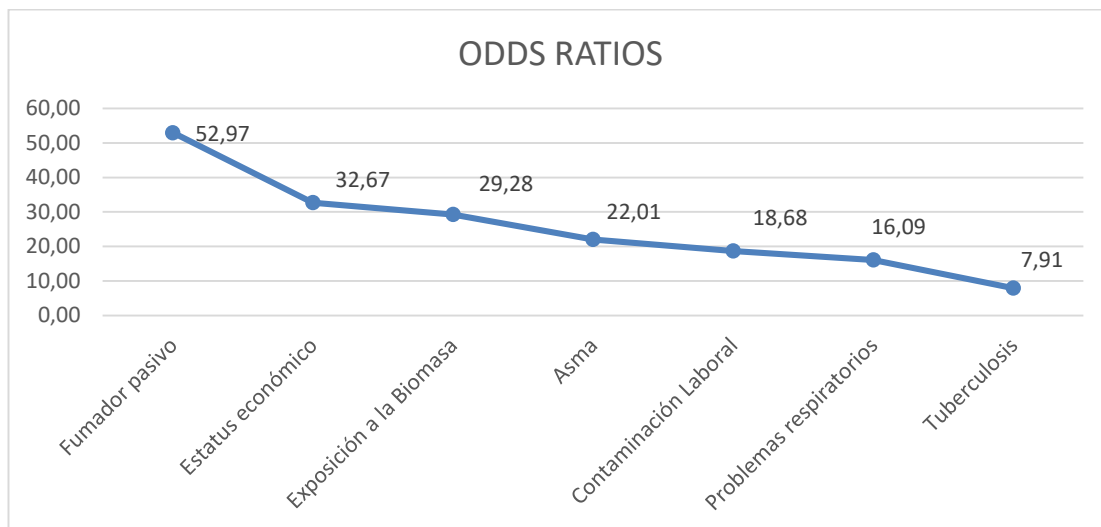


Figura 1. Cálculo de odds ratios

Por lo tanto, esto nos permite concluir que el factor de riesgo que más a menudo puede influir en el desarrollo de la EPOC en la población anciana no fumadora es ser fumador pasivo; seguido de exposición a biomasa y al asma, respectivamente, como se puede observar con mayor claridad en la figura 3. Adicionalmente, y teniendo en cuenta la heterogeneidad de los factores de riesgo que se encontraron en esta revisión, la heterogeneidad fue alta en el análisis de pacientes fumadores con EPOC ( $I^2 = 77,4\%$ ), mientras que fue baja en los pacientes no fumadores con EPOC ( $I^2 = 17,4\%$ ). Por ello, se comparó el resultado de estos pacientes según el nivel de comorbilidad, sin encontrar diferencias en el efecto de cada uno, respectivamente.

Adicionalmente, para analizar el último ítem, que es la presentación clínica de la población no fumadora se calculó su prevalencia (tabla 4); se realizó un análisis de subgrupos que compara la prevalencia de la presentación clínica en la EPOC entre los no fumadores y los fumadores cuando identificamos una diferencia significativa en la presentación clínica de la EPOC. El análisis se ajustó por disnea, tos crónica y sibilancias en cinco estudios, como se ilustra en la figura 4. Los síntomas en los no

fumadores tenían una probabilidad global de aparecer en el 46 % del tiempo, con un odd ratio y un IC del 95 % de 0,46 [0,40-0,56]. (Figura 4). Simultáneamente, al realizar el forest plot de los diferentes estudios, y su efecto total, bajo el modelo de “random effects” como ilustra la figura 4, y aunque la heterogeneidad para este análisis es relativamente alta ( $I^2 = 69\%$ ), el modelo mantel-haenzel favorece a la población no fumadora, afirmando que es estadísticamente significativo.

Tabla 4. Prevalencia de la presentación clínica on la población no-fumadora

Emfisema no-fumadores	Emfisema fumadores	Disnea no-fumadores	Disnea fumadores	Tos crónica fumadores	Tos crónica fumadores
24 %	63 %	20 %	39 %	13 %	35 %

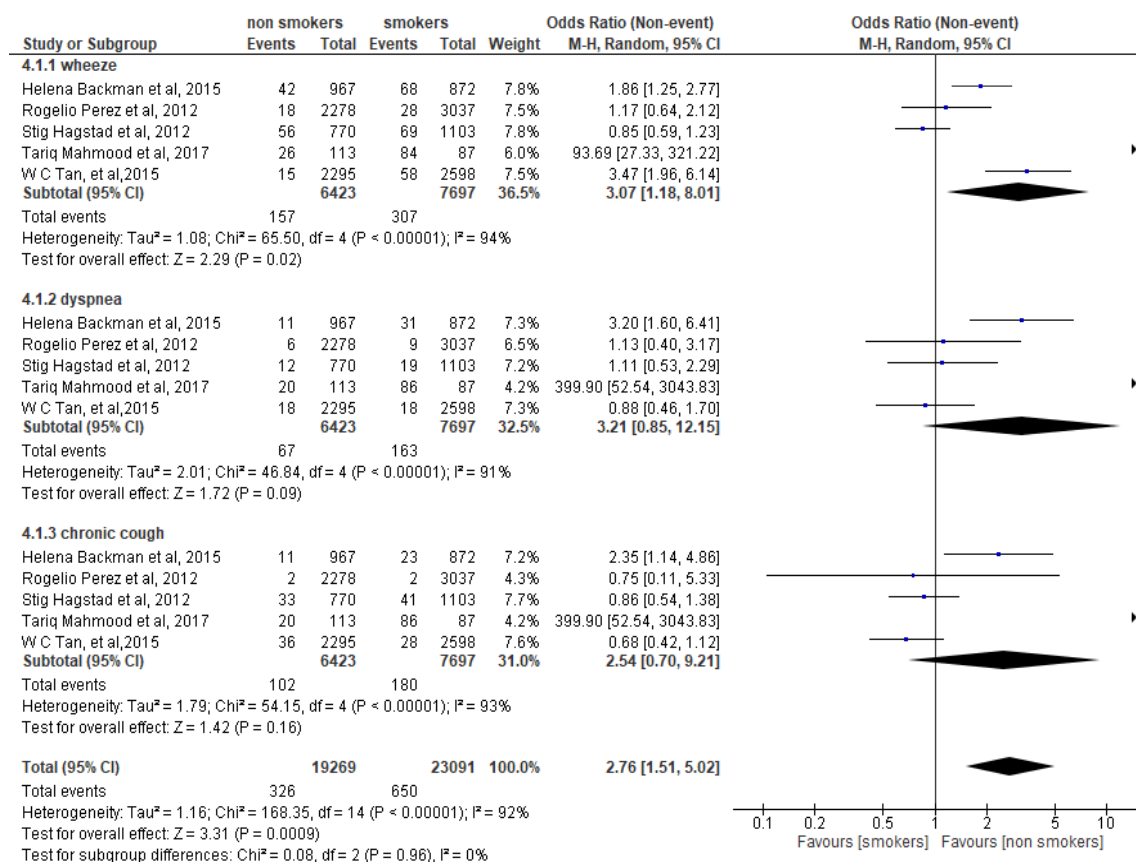


Figura 4. Forest plot de la comparación entre síntomas clínicos de no-fumadores vs fumadores.

Finalmente, para confirmar los hallazgos obtenidos, se realizó el análisis de p-valor, el cual es una medida directa de lo verosímil que resulta obtener una muestra como la actual bajo nuestras circunstancias. Se creó una hipótesis ( $H_0$ ) para llevar a cabo este examen, para indicar cuánto (o qué tan poco) los hallazgos actuales pueden ser precisos y significativos.

Como podemos ver, el cálculo se establece para la cola superior, inferior y bilateral, para establecer en cuál de estos se aprueba o rechaza la  $H_0$ . Se consideró el nivel de confianza del 95 %, los valores de ALFA y Z se determinan como se muestra a continuación:

Tabla 5. Prueba bilateral más hipótesis aprobada

<b>N</b>	<b>95 %</b>		<b>Z Crítico</b>	<b>P-value</b>	<b>Decisión</b>
<b>ALFA</b>	5 %	<b>Cola superior</b>	1.64	0.000	Rechazo $H_0$
<b>ALFA/2</b>	2.5 %	<b>Cola inferior</b>	-1.64	1.000	Aceptación de H alternativa
<b>Z valor</b>	3.60	<b>Prueba bilateral</b>		0.000312	Rechazo $H_0$
<b>Z crítico</b>	1.64485363	<b>-z Crítico</b>	-1.96		
		<b>+z Crítico</b>	1.96		

Como se observa, a hipótesis alternativa está aprobada para el caso de la cola inferior, lo que significa que existe una relación significativa entre los factores de riesgo en el desarrollo de la EPOC y los ancianos no fumadores. En segundo lugar, se hizo la siguiente relación al comparar nuestras dos poblaciones para calcular el valor P:

Tabla 6. Cálculo de P-Value

<b>Factores</b>	<b>Fumadores con epoc</b>	<b>No fumadores con epoc</b>	<b>Valor P</b>
-----------------	---------------------------	------------------------------	----------------

<b>Problemas respiratorios</b>	24587.3376	3311.1988	<b>0.05672269</b>
<b>Uso de combustible exterior (%)</b>	22147.122	4841.31725	
<b>Asma</b>	21985.8348	4942.45115	
<b>Tuberculosis</b>	20199.7284	6062.41545	
<b>Exposición al humo</b>	16824.6444	8178.73595	
<b>Población</b>	105744.6672	27336.1186	

Al establecer este cálculo se observa que no existe relación de los factores entre fumadores y no fumadores, pero al establecer el estadístico descriptivo de ajuste se tienen los siguientes resultados:

Tabla 7: Estadística Descriptiva

	<b>Fumadores con EPOC</b>	<b>No fumadores con EPOC</b>
Media	35248.2224	9112.0395
Varianza	1199363669.7384	82312521.9555
Observaciones	6.0000	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0.9681	
Diferencia hipotética de las medias	0.0000	
Grados de libertad	5.0000	
Estadístico t	2.4672	
P(T<=t) una cola	0.0284	
Valor crítico de t (una cola)	2.0150	
P(T<=t) dos colas	0.0567	
Valor crítico de t (dos colas)	2.5706	

Determinándose que al comparar el **t** estadístico con el **t** crítico se rechaza la hipótesis nula una vez más, y, por lo tanto, así correlaciona nuestra hipótesis y confirma la importancia que los factores de riesgo observados tienen en el desarrollo

de la EPOC en los adultos mayores. En el caso de nuestra investigación, los factores predominantes son la exposición de segunda mano al humo y a biomásas.

## 5 Discusión

A partir de la información recopilada de estas investigaciones, se hace evidente la carga mundial de la EPOC, la cual está reflejada en un periodo de tiempo del 2012 al 2017 por lo que se evidencia que su incidencia está aumentando a lo largo de los años. Si miramos a los países donde se llevaron a cabo estas investigaciones, podemos concluir que la EPOC es un problema mundial, lo que demuestra que Ecuador no está lejos de esta realidad. En otras palabras, se puede inferir que la EPOC es un problema de salud nacional para nuestro país, ya que dentro de nuestros hallazgos se evidencia que es una enfermedad que tiene una prevalencia significativa en la población no fumadora.

Entre los principales hallazgos establecidos en este metanálisis, hemos destacado que la población de personas mayores no fumadoras era significativamente inferior en número a la población de fumadores, aunque parece estar aumentando en número en los últimos años. Por otra parte, el desarrollo de la EPOC fue más común en los hombres en un 61 % en comparación con las mujeres con un 39 %; en otras palabras, una mujer desarrolla EPOC por cada dos hombres. En consecuencia, esto apoya los estudios que han encontrado que los no fumadores con obstrucción de las vías respiratorias tienden a ser predominantemente varones. (Zhou Y, et al., 2009). En nuestro estudio, respalda el hecho de que el género es un factor de riesgo independiente y no modificable asociado con el desarrollo de la EPOC.

La prevalencia de la obstrucción de las vías respiratorias entre los no fumadores se asocia con el aumento de la edad y el género definidos por una relación fija; uno de cada siete hombres con obstrucción de las vías respiratorias, frente a uno de cada cuatro mujeres que nunca habían fumado. Los estudios realizados en Chile sugieren que esta

condición, que tiene una prevalencia del 16 %, se manifiesta principalmente en adultos entre las edades de 50 y 60 años, aunque generalmente se desarrolla silenciosamente. (Celerón, 2017). Por lo tanto, una vez más se demuestra que los no fumadores contribuyen con una proporción significativa de pacientes con EPOC.

De esta manera, como se ve en esta revisión, los múltiples factores de riesgo además del tabaquismo juegan un papel importante en el desarrollo de la EPOC, especialmente la exposición pulmonar al humo del cigarrillo como fumador pasivo, que tiene una proporción significativa de 52,9 y una probabilidad del 94 % de desarrollar EPOC en la vejez. Entre los no fumadores, el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo que ha sido implicado en la patogénesis de la EPOC. Nuestros hallazgos se correlacionan con varios estudios observacionales que han demostrado la "asociación del tabaquismo pasivo con un mayor riesgo de EPOC" (Salvi y Barnes, 2012). El estudio más definitivo que vincula el tabaquismo pasivo con la EPOC se ha llevado a cabo en Guangzhou (China). El cual incluyó más de 6,000 participantes no fumadores, donde la mayoría (89.6 %) eran mujeres, y la edad promedio fue de 61 años y más de la mitad de los participantes afirmaron ser fumadores pasivos; llegando con esto a la conclusión que su longevidad estaba directamente relacionada con el riesgo de adquirir EPOC (Yin y Jiang, 2017). En España se ha evaluado la repercusión de la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar de niños y adolescentes, 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 (González , Takkouche , & Valdés, 2015). Por lo que describimos en los resultados anteriores, se puede concluir que la exposición al tabaquismo pasivo es el factor relevante para el desarrollo de la

EPOC. Sin embargo, es seguido por la presencia de exposición a la biomasa, el asma, así como de problemas respiratorios en la infancia y la tuberculosis.

Asimismo, se encontró otra asociación importante: la exposición a las partículas de biomasa y el bajo nivel económico; con una proporción significativa de 29,28 y con una probabilidad del 90,7 % de desarrollar EPOC. Lo cual se puede sustentar con estudios recientes realizados por Wen Qi Gan, J. Mark Fitzgerald et al. (2013, p 726), en los que concluyeron que "la exposición a largo plazo a partículas de contaminación del aire relacionadas con el alto tráfico, indicadas por carbono negro, se asoció con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad por EPOC". En un estudio de cohortes llevado a cabo en el Vancouver Hospital, Canadá, en 467.994 sujetos, se observó que el aumento en la concentración de combustión de biomasa se asocia con el aumento en la presentación de EPOC y un aumento del 15 % en la asociación entre la exposición al humo de leña y el desarrollo de la EPOC. Además, varios estudios de cohorte sobre trabajadores han identificado que la exposición ocupacional a diversos polvos, gases y humos tóxicos se asocia con un mayor riesgo de EPOC, incluso después de tener en cuenta factores de confusión como el tabaquismo. Las personas con EPOC que están expuestas a minerales y todo tipo de polvo, gases o humos en sus lugares de trabajo muestran una mayor gravedad de sus síntomas de EPOC que aquellos que no muestran una exposición profesional significativa.

Otros factores de riesgo que a pesar de tener una proporción menos significativa fueron muy importantes para esta revisión fueron la presencia de asma y un historial de problemas respiratorios en la primera infancia. La evidencia de la literatura respalda este hallazgo de estudios de cohortes recientes, como el estudio de cohorte de

Melbourne que mostró que el asma es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la EPOC. (Alvarado, 2018). Asimismo, otro artículo de revisión de Postma (2014, p. 914) destaca “las infecciones virales a una edad temprana como un marcador crítico preexistente que daña la estructura y función del pulmón, transformándolos en un factor de riesgo indirecto dentro de la población no fumadora”.

Por último, la revisión encontró dos hallazgos principales. Nuestro hallazgo más importante fue que al comparar nuestra población de estudio con el grupo de fumadores, se encontró un elemento crítico: los fumadores desarrollaron EPOC después de haber fumado aproximadamente un promedio de 14 años, mientras que el grupo de no fumadores comenzó con síntomas de EPOC después de aproximadamente 6 años de exposición, lo que nos permite visualizar que la EPOC se desarrolla más rápidamente en los no fumadores, aunque es menos agresiva en comparación con el grupo de fumadores activos. Correlacionándolo con la presentación clínica observada en nuestro análisis, está presente en las primeras etapas de la enfermedad, pero es proporcionalmente menor en comparación con el grupo de fumadores. Más aún, nuestros hallazgos en esta población demuestran la enorme brecha que se encontró entre el diagnóstico de EPOC y el momento en que realmente adquirieron la enfermedad; demostrando el hecho de que sus síntomas clínicos son similares a los de la población que fuma, pero su presentación es menos grave. Sugiriendo el gran subdiagnóstico de la EPOC entre la población no fumadora como resultado del escaso conocimiento y apreciación de los factores de riesgo actuales. Según el informe elaborado por la OMS (2017), es evidente que los adultos mayores son pacientes que sufren exacerbaciones frecuentes, es decir, episodios más intensos de disnea, tos y expectoraciones, que pueden durar de días a semanas. Estos episodios pueden ser muy

incapacitantes, requieren atención médica urgente (incluida la hospitalización) y, en ocasiones, pueden ser fatales.

En segundo lugar, del análisis estadístico llevado a cabo se observa que los principales factores que desencadenan la EPOC en adultos no fumadores son la exposición de segunda mano y la exposición a la biomasa. Observamos una relación importante entre los factores mencionados anteriormente en relación con los fumadores activos, donde los no fumadores tenían un riesgo de 2 a 1 de desarrollar problemas respiratorios a diferencia de los fumadores activos. Esto sugiere que la inhalación indirecta de partículas de humo, ya sea de tabaco o partículas de biomasa, causa un mayor daño en los seres humanos; de allí el aumento de la mortalidad de esta población. Este hallazgo contradice levemente la evidencia mundial más reciente de 2002 que establece que la exposición a la biomasa es el único factor de riesgo para la EPOC a nivel mundial. (Peña, 2002). Además, este hallazgo coloca al fumador pasivo como otra causa principal del desarrollo de la EPOC entre la comunidad de no fumadores en una perspectiva global. Por lo tanto, se debe realizar una mayor investigación para correlacionar este hallazgo.

Ambos factores fueron probados por el uso del análisis de p-value, que infiere que el tabaquismo pasivo y la exposición a la biomasa son los riesgos que prevalecen entre los no fumadores al tener un impacto estadísticamente significativo en el desarrollo de la EPOC en la actualidad. De esta manera demostramos que nuestros hallazgos bibliográficos tienen peso estadístico y nos llevan a confirmar la realidad clínica y epidemiológica de la situación actual del adulto mayor no fumador con EPOC.

Para concluir, el propósito de esta revisión consistió en dos partes: establecer y determinar qué factores de riesgo causan el desarrollo de la EPOC en la población no fumadora a una edad avanzada y determinar la presentación clínica de la enfermedad en dicha población. Hasta donde sabemos, este es el primer artículo que intenta analizar sistemáticamente estos parámetros, lo que lo convirtió en un desafío. Más importante aún, hubo algunas complicaciones leves durante el desarrollo de este artículo, como la falta de suficientes estudios de cohortes que contengan toda la información necesaria, ya que la mayoría de los estudios se basaron solo en un factor de riesgo en particular, probablemente porque este tipo de estudios son limitados y muy subjetivos, y la mayoría de las investigaciones relacionadas con la EPOC se encuentran en fumadores, pero no de otra manera. Esto se puede ver por la heterogeneidad alta que tiene este artículo, probablemente debido a la pequeña cantidad de estudios que pudimos incluir y a la diferencia en el número de pacientes que cada estudio tuvo en contraste el uno con el otro. Dándonos a conocer que el efecto de la exposición a los factores de riesgo vistos en esta revisión son altamente significativos pero que varían entre las poblaciones que hemos estudiado. Es importante destacar que todos los estudios extraídos intentaron medir esencialmente lo mismo por lo que vale la pena resumir sus resultados al usar el método de random effects dentro del metanálisis. En general, estos hallazgos sugieren que es necesario realizar más investigaciones sobre este tema, en particular para obtener una mejor comprensión de la realidad de la EPOC en la comunidad no fumadora.

Además, uno de los puntos fuertes de este artículo fue el uso de varios criterios para seleccionar los estudios. Por ejemplo, una vez aplicadas las estrategias de investigación, se seleccionaron diferentes artículos científicos bajo estrictos criterios

metodológicos, epidemiológicos y estadísticos para garantizar el uso de los artículos disponibles que estaban de acuerdo con las necesidades y condiciones de este metanálisis. De dichos artículos se se han extraído las siguientes conclusiones relevantes, establecidas en relación con los elementos fundamentales de cada investigación, como se muestra a continuación:

Tabla 8. Hallazgos importantes de la revisión sistemática de investigaciones

	<b>Autores</b>	<b>Revista/Publicación</b>	<b>Título en Español</b>	<b>Conclusiones importantes</b>
1	Abhishek Srivastava , Mridula Srivastava	Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research (Vol. 5 Issue 1  January 2017	<b>Evaluación de factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Un estudio clínico.</b>	Los principales factores causales son fumar en forma de cigarrillo, bidi y hookah y el uso de combustible exterior.
2	Ramadan MBakr, Ibrahim I. Elmahallawy	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2012)61, 59-65	<b>Características de la prevalencia de EPOC en los no fumadores.</b>	El estudio confirmó lo sustancial carga de la EPOC entre los no fumadores, definió la factores de riesgo comunes y específicos de género para la EPOC en nunca fumadores y proporcionaron una visión temprana de lasl diferencias fenotípicas en la EPOC.
3	Stig Hagstad, Linda Ekerljung	Respiratory Medicine (2012) 106, 980e988	<b>EPOC entre los no fumadores. Informe de la enfermedad pulmonar obstructiva de estudios en el norte de Suecia (OLIN).</b>	La prevalencia de obstrucción de las vías respiratorias entre los no fumadores fue de 7% ( 981 pacientes) y estuvo asociado con el aumento de la edad. Uno de cada siete hombres con obstrucción de las vías respiratorias.
4	Tariq Mahmood, Ravindra Kumar Singh	2017 Indian Chest Society   Published by Wolters Kluwer - Medknow	<b>Prevalencia y perfil etiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en las personas que no fuman.</b>	Los no fumadores contribuyen con una proporción significativa de pacientes con EPOC. Múltiples factores de riesgo distintos de fumar también desempeñan un papel importante en el desarrollo de EPOC, especialmente exposición al humo de biomasa, tuberculosis pulmonar y asma de larga duración.
5	Rogelio Perez_Padilla, Rosario Fernandez, et al	Archives of Medical Research 43(2012) 159-165	<b>Obstrucción de la entrada de aire en no-fumadores en cinco ciudades de América : Estudio platino.</b>	No fumadores comprometieron el 26% de todas las personas con obstrucción al flujo de aire. La obstrucción se asoció con el sexo femenino, la edad avanzada y el diagnóstico de asma o tuberculosis.
6	Elena Backman , Anders Bjerg b	Medicina respiratoria 109 (2015), 1439E1445	<b>Prevalencia y factores de riesgo de la EPOC entre no-fumadores en dos zonas de Suecia: Exposición ocupacional a gas, polvo o humos, un importante factor de riesgo.</b>	La prevalencia entre los no fumadores permaneció en la paridad con los hallazgos previos. Los factores de riesgo entre los que nunca fuman incluyen la edad avanzada, la exposición ocupacional al gas, el polvo o los humos y un diagnóstico médico anterior de asma.
7	WC Tan, D. D. Sin, J Bourbeau	Thorax, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2015)	<b>Características de EPOC en no fumadores y fumadores en la población general: resultados del estudio CanCOLD.</b>	El estudio confirmó lo sustancial carga de la EPOC entre los no fumadores, definió la factores de riesgo comunes y específicos de género para la EPOC en nunca fumadores y proporcionaron una visión temprana del potencial diferencias fenotípicas en la EPOC entre nunca fumadores y fumadores.

Conjuntamente, otro punto fuerte fue que se recolecto información de poblaciones dentro de cada continente para establecer el impacto global que tiene dicha

enfermedad; más aun, poblaciones que se parecen a la nuestra para poder tener un entendimiento de la misma dentro de nuestro país.

Finalmente, es crucial establecer que la mitad de estos estudios no provienen de revistas de alto impacto, probablemente debido a la falta de importancia que esta población tiene en la comunidad de investigación, como se ve en el pequeño número de estudios de cohortes que se adecuó al criterio de esta revisión. Es seguro argumentar que la población no fumadora se ha quedado atrás en el mundo de la investigación moderna, ya que cada factor de riesgo se estudia como un tema singular y no como una carga global entre los otros factores de riesgo que desencadenan el desarrollo de la EPOC.

Estos son los principales factores de riesgo que enfrenta el adulto mayor no fumador con EPOC. Por lo tanto, los controles preventivos y los chequeos regulares son esenciales para permitir que las medidas mejoren el estado de salud del paciente, pero sobre todo, la detección oportuna y el tratamiento eficaz, especialmente para la población de no fumadores que en su mayoría no ha sido tomada en cuenta.

## 6 Conclusiones

En las investigaciones realizadas se encontraron los siguientes hallazgos de importancia:

- El estudio confirmó la sustancial prevalencia de la EPOC entre los no fumadores a nivel mundial, definió los factores de riesgo más comunes en no fumadores y proporcionó una visión de potenciales diferencias clínicas en la EPOC entre no fumadores y fumadores.
- Los no fumadores contribuyen con una proporción significativa de pacientes con EPOC.
- Múltiples factores de riesgo distintos de fumar también desempeñan un papel importante en el desarrollo de EPOC: la exposición indirecta al humo de tabaco y partículas de biomasa son los factores de riesgo que actualmente desencadenan el desarrollo de la EPOC en estos grupos de estudio.
- Del análisis estadístico realizado se observa que, en lo que tiene que ver con la relación entre fumadores pasivos y fumadores activos, los primeros tienen la probabilidad de riesgo de 2 a 1 de desarrollar problemas respiratorios.
- Las manifestaciones clínicas de la EPOC en los no-fumadores aparecen en edades tempranas pero su presentación es menos grave en comparación con los fumadores.

## **7 Comentarios**

La revisión sistemática realizada nos demuestra que existe una enorme necesidad de realizar más investigaciones que apunten a esta población, en particular para tener información más selecta del tema. La falta de investigaciones relevantes conlleva a que se tenga una débil información de esta patología, dificultando posibles diagnósticos y seguimiento sobre todo en la población adulta mayor, por lo que es necesario el desarrollo de este tipo de investigaciones. Finalmente, hay que destacar que en la actualidad es difícil tener recursos actualizados para la identificación y diagnóstico del EPOC en el adulto mayor no fumador, por lo que corre riesgo de no recibir tratamiento a tiempo.

## **8 Nota**

Este trabajo es un borrador del artículo que se va a enviar a una revista indexada para revisión por pares.

## 9 . Bibliografía

- Agusti, A. (2005). *EPOC*, una enfermedad multicomponente: implicaciones para la gestión. *Revista Respir Med* , pp. 670-682.
- Agusti, A., MD, Decramer, M., MD, & Celli, B. R., MD., et al (2017). *Guia de bolsillo para el diagnostico, manejo y pervención de EPOC* [Pdf]. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inc. Retrieved May 19, 2018, from <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- Almagro, P., & Llordés, M. ( 2012). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano. *Revista Española de geriatría y gerontología*, 47(1).
- Almagro, P., Salvadó, M., García-Vidal, C., & Rodríguez, M. (2010). Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation Thorax. *Medline*, pp.21-24.
- Alvar, A., MA Calverley, P., & Celly, B. (2010). Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*, Vol. 11(Nº 2), pp. 2-14.
- Alvarado, A. (2018). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers: An Update. *Clinical Research and Trials*, 4(2), 1-8. doi:10.15761/crt.1000216
- Andersen, Z. J., Hvidberg, M., Jensen, S. S., Kettel, M., Loft, S., Sørensen, M. et al. (2011). Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: A cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(4), 455-61. Retrieved from <https://search-proquest-com.puce.idm.oclc.org/docview/852985687?accountid=13357>
- Ansari, A. M., & Dixit, S. (2016). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease among smokers and non smokers: a clinical study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 4(6), 100-102. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.21276/jamdsr.2016.4.6.22>
- Arroyo, L., & Cevallos , J. (2008). Estudios de EPOC. México.
- Asociación Latinoamericana de Tórax. (2018). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*EPOC*). Recuperado Febrero 2018 de [http://www.alatorax.org/index.php?option=com\\_content&view=category&layout =blog&id=163&Itemid=213&lang=es](http://www.alatorax.org/index.php?option=com_content&view=category&layout =blog&id=163&Itemid=213&lang=es)
- Barnes , P., & Celli , B. (2009). Manifestaciones sistémicas y comorbilidades de la EPOC. *Revista Eur Respir* , pp.1165-1185.

- Barreiro, E., & Gerard, J. (2014). Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2013. *Pulmonary, Sleep, and Critical Care Update*, pp. 1337-1344.
- Bazeley, P. (2013). *Qualitative Data Analysis: Practical Strategies*. Los Ángeles: Editorial Sage.
- Centro de Información de las Naciones Unidas. (2008). *Día Mundial de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)*. Recuperado el 19 de 01 de 2018, de Día Mundial de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): <http://www.cinu.mx/eventos/observancia/dia-mundial-de-la-enfermedad-p-2/>
- Denguezli, M., Daldoul, H., Harrabi, I., Gnatiuc, L., Coton, S., Burney, P., & Tabka, Z. (2016). COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Plos One*, 11(3). doi:10.1371/journal.pone.0151981
- Giraldo, H. (2008). *EPOC. Diagnóstico y tratamiento Integral*. Tercera edición. (H. Giraldo, Ed.) Colombia : *Panamericana* .
- Hagstad, S., & Backman, H. (2015). Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden e Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respiratory Medicine*, pp. 1439-1445. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/j.rmed.2015.09.012>
- Hagstad, S., Ekerljung, L., Lindberg, A., Backman, H., Rönmark, E., & Lundbäck, B. (2012). COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in northern Sweden (OLIN) studies. *Respiratory Medicine*, 106(7), 980-8. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/j.rmed.2012.03.010>
- Halldin, C. N., Doney, B. C., & Hnizdo, E. (2015). Changes in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the US population and associated risk factors. *Chronic Respiratory Disease*, 12(1), 47-60. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1177/1479972314562409>
- INEC. (2013). Anuario de egresos hospitalarios. Recuperado el 22 de 01 de 2018 de: [http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas\\_Sociales/Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios/Publicaciones-Cam\\_Egre\\_Host/Anuario\\_Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios\\_2013.pdf](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Publicaciones-Cam_Egre_Host/Anuario_Camas_Egresos_Hospitalarios_2013.pdf)
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J., & Harrison, T. R. (2016). *Harrison's manual of medicine* (19th ed.). New York .: McGraw Hill Education. Section 9, pagina 718
- Mahmood, T., & Kumar Singh, R. (2017). Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Published by Wolters Kluwer - Medknow*, pp. 122-127.

- Menezes, A. (2011). Proyecto Latinoamericano de investigación en obstrucción Pulmonar . México : Platino .
- Miravittles, M. (2011). The overlap síndrome between asthma and COPD: implications for management. *Journal Hot Topics Respir Med*, pp.15-20.
- OMS . (2017). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Primera edición. (OMS, Ed.) Estados Unidos : OMS .
- Organización Mundial de la Salud. (2008). Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: aplicación de la estrategia mundial. *Resolución A61/8 18 de abril de 2008*. (6. A. Salud, Ed.)
- Organización Mundial de la Salud. (2018 de Marzo de 2013). *Enfermedades No trasmisibles*. Retrieved february 8, 2108 from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2013.). *Enfermedades Respiratorias Crónicas* . Retrieved January 12, 2018, from [http://www.who.int/respiratory/about\\_topic/es/](http://www.who.int/respiratory/about_topic/es/)
- Padilla, R. (2015). *EPOC*. Argentina.
- Peña, X., Van Den Eynde, M. E., & Recio, J. ( 2007). EPOC y enfermeda cardiovascular . *Revista clínica española* , 14.
- Postma, D. S., Bush, A., & van, d. B. (2015). Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 385(9971), 899-909. doi:[http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60446-3](http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/S0140-6736(14)60446-3)
- Salud, O. M. (2012). Datos y Cifras EPOC. Estados Unidos: OMS.
- Soler, J., & García, M. (2009). Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. España: Editorial Elsevier.
- Soler, M. (2008). Morfología de EPOC. Ecuador.
- Srivastava, A., & Mridula, S. (2017). Assessment of risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, Vol. 5(N° 1).
- Stake, R. (2015). Multiple Case Study Analysis. Nueva York: Editorial Guilford Press. ISBN-10: 1593852487
- Tan, W. C., Sin, D. D., Bourbeau, J., Hernandez, P., Chapman, K. R., Cowie, R., Aaron, S. D. (2015). Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers

in the general population: Results from the CanCOLD study. *Thorax*, 70(9), 822.  
doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206938>

Terzikhan, N. (2016). Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*, pp. 785–792.

Yin, R. (2014). *Case Study Research: Design and Methods*. Los Angeles: Editorial Sage.

## ANEXO

Artículo en inglés que será entregado a revista indexada para revisión por pares:

## Abstract

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects mainly the elderly; since its morbimortality is elevated in this population its prevalence grows as they age. In Ecuador, its main cause is attributed to active smokers on an average of 80%, but there's a small percentage that comes from risk factors that have been less considered, such as exposure to chemical agents in the work environment, indoor air pollution, among others. Based on this justification, this article aims to identify the risk factors and the clinical presentation of the population over 64 years of age that lead to the development of COPD by analyzing medical documentation published around November 2012 to November 2017.

**Methods:** A systematic review of the literature and a meta-analysis was performed to evaluate the source of variability in the reported rates of risk factors and its clinical presentation on the non-smoking population in COPD. Main eligibility criteria were: controlled studies with a sample controlled size >100, COPD diagnosed by spirometry test, nonsmoking patients.

**Results:** From the 92 studies identified, we identified seven studies on the presence of COPD in nonsmokers older adults, having a universe of 14,920 patients between men and women. 44 % were nonsmokers and 56 % smokers. The primary risk factor to trigger the development of COPD with 94,64 % was secondhand smoking with a pooled odds ratio and 95 % CI of 52.97 [44,65-62,83]. Symptoms in nonsmokers had an overall probability of 0.46 [0.40-0.56] to appear in a lifetime. However, heterogeneity was relative high provably due factors such as sample size and smokers/nonsmokers ratio.

**Conclusions:** The study confirmed the substantial burden of COPD among non-smokers worldwide, defined the most common risk factors that currently triggers COPD development among non-smokers and provided an insight into the potential clinical differences in COPD between nonsmokers and smokers.

## Content

Abstract .....	38
1 Introduction.....	40
2 Methods .....	45
2.1 Research Strategy and Selection .....	45
2.2 Study Selection.....	45
2.3 Data Extraction.....	46
2.4 Meta-analysis.....	48
3 Results.....	49
4 Discussion.....	0
5 Conclusions.....	7
6 Comments /Acknowledgments .....	7
7 Note.....	8
8 Bibliography .....	8

## 9 Introduction

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is characterized by respiratory symptoms and a limitation of airflow that is not entirely reversible, and that includes (but is not limited to), three pathologies: emphysema that is characterized by destruction and widening of the pulmonary alveoli; chronic bronchitis, characterized by chronic productive cough, and small airway disorder, in which bronchioles narrow (Almagro, Salvadó, García-Vidal, & Rodríguez, 2010). Since its characterized by a persistent airflow limitation, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) in its definition of COPD emphasizes that a “spirometry test is required to make a diagnosis in the clinical context; the presence of a post-bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.70$  confirms the presence of persistent airflow limitation and thus of COPD in patients with appropriate symptoms and significant exposures to noxious stimuli”. (Agusti & Bartolome, 2018, pp. 2-4).

Furthermore, COPD is a respiratory problem with the highest prevalence and socioeconomic impact in the world, and even though is a potentially preventable disease, it constitutes a significant medical problem. Moreover, due to its high frequency, its progressive clinical course and healthcare requirements, it is defined as one of the leading causes of mortality in the world. (Asociación Latinoamericana de Tórax, 2011).

COPD is a progressive disease that makes breathing challenging for patients; it appears more frequently in smokers over 45 years of age. Nevertheless, according to the National Institute of Health (NIH), one in every six people with COPD had never smoked in their lives. Also, according to the World Health Organization, in 2002,

COPD was the fifth leading cause of death in the world, and currently its mortality is projected to increase by 30 % in the next ten years, making it the third cause of death worldwide by the year 2020. (Almagro, Salvadó, García-Vidal, & Rodríguez, 2010).

Moreover, it is necessary to emphasize that within the epidemiology of this disease, the latest bibliography mentions that COPD constitutes a medical and social problem. In the case of Spain, it's estimated that 9 % of adults between the ages of 40 and 70 years have COPD, although approximately only 22 % of them get diagnosed. In Brazil, the prevalence of chronic bronchitis is 12.7 % in people over 40 years. The disease is increasing in numbers, and its causes are diverse (Giraldo, 2008). In Ecuador, according to the latest public statistical figures, there are 4023 hospitalizations due to COPD per year of which 80 % are elderly patients. (INEC, 2013); (Health, 2012). Lastly, on a global scale and especially in Latin America, cases continue to increase, which is why national and international organizations are establishing prevention plans to inform the public of the importance of controlling these vulnerable groups. (Menezes, 2011). Last but not least, it's estimated that by the year 2020, COPD will be the third leading cause of death for the elderly in the world; which is why it has become a public health issue for our country.

Additionally, although most of its pathogenesis and its leading cause is generally attributed to cigarettes' smoking, there's a proportion of non-smoking patients that acquire COPD for different causes. According to studies conducted by Arroyo & Cevallos (2008), and Padilla (2015), such causes are exposure to gases and chemical agents in the work environment, indoor and outdoor air pollution, passive smoking,

tuberculosis and history of respiratory infections in early childhood. Other studies carried out by Soler (2008) established that exposure in the workplace to vapors, gases, dust or fumes are critical determining factors in the development of COPD. In addition, they found a significant relationship between exposure to dust, gases/fumes and the presence of pulmonary symptoms such as cough and dyspnea in older adults with COPD. (p.172)

Within this particularity, the causes for which COPD develops in the nonsmoking community are: exposure to gases and chemical agents in the workplace, indoor air pollution, passive smoking, history of respiratory infections in childhood and tuberculosis. Additionally, and according to Peña “it can be said that COPD is a disease that results from being exposed to combustion of airflow materials that affect the lungs, resulting in systemic and irreversible effects” (Peña, Van Den Eynde, & Recio, 2007).

Furthermore, the pathogenesis of COPD on nonsmokers is not entirely well comprehended, but according to new insights from recent studies carried out on this population by Banerjee A, et al, (2012, p. 671) “it seems that prolong exposure to biomass particles causes an increased production of reactive oxygen species (ROS) and a decreased activity of superoxide dismutase (SOD) (an antioxidant enzyme) in epithelial cells and sputum’s leukocytes in chronically exposed patients”. Having a similarity to the mechanism in smokers where the cause of inflammatory response is due to the inhalation of cigarette smoke that triggers the stimulation of macrophages and epithelial cells followed by mitochondrial dysfunction that leads to the clinical presentation that most literature shows on the smoking population.

In that note, COPD's clinical presentations are dyspnea, chronic cough, sputum production, and less frequent symptoms that include wheezing and chest tightness. The most common early symptoms are dyspnea and chronic cough, characterized by the insidious onset of sputum production, which initially occurs in the morning. Any of these symptoms may develop independently and with variable intensity.

COPD usually becomes evident in later stages in life, mostly in the elderly population; these patients suffer frequent exacerbations, more intense episodes of dyspnea and cough with expectorations, which can last from days to even weeks. These episodes can be very incapacitating, which is why they usually require urgent medical attention (including hospitalization) and, on occasions, it can be fatal (WHO, 2017). Even though over the years there has been several advances regarding treatment, but usually only limits to patients who have smoked all their lives. Also, a substantial percentage of non-smoking patients in whom this disease appears unseeingly has been left aside, a reason why they are usually diagnosed and treated at a very late stage of the disease.

Moreover, due to the progression that this pathology has on the elderly population, several world organizations have struggled to create preventive measures for COPD. Measures such as: increase awareness about the global epidemic of chronic diseases; create healthier environments, especially for poor and disadvantaged populations; reduce common risk factors for non-communicable diseases, such as tobacco use, indoor and outdoor pollution and exposure to second-hand smoke, as well as unhealthy diets and physical inactivity. (United Nations Information Center, 2008).

Finally, once investigations related to COPD in the elderly were reviewed on a worldwide base and within Ecuador, we found that most of the studies are conducted on the smoking population (considering smoking as a risk factor). Therefore, based on these premises, we found the necessity to create studies/ reviews that assess all the causes of COPD to compare findings conducted with similar methodology, to contribute to find and generate standardized clinical and epidemiological criteria to better diagnose this pathology in the elderly population, especially in the non-smoking one.

Based on this justification, this article aims to identify the risk factors that lead to the development of COPD in the population over 65 years of age, as well as the clinical presentation they have. The analysis carried out in this research will contribute by providing a theoretical and methodological updated in a comparative approach, which will serve as a tool for new and similar investigations which will strengthen technical criteria for both health professionals and those patients suffering from COPD.

## **10 Methods**

Given the nature of the study, it was not necessary to obtain informed consent from patients.

### ***10.1 Research Strategy and Selection***

Literature research was conducted on the electronic databases of ProQuest medicine, PubMed, EMBASE, and England Journal of Medicine published in the last five years.

Research strategy: The search term included: (adulto mayor no fumador AND enfermedad obstructiva crónica); (non- smoking elderly patient) AND (chronic obstructive pulmonary disease (COPD) OR chronic bronchitis (CB) OR acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) OR emphysema)) AND (risk factors) in Spanish and English language.

### ***10.2 Study Selection***

This review was structured under the guidelines of the PRISMA Checklist from the TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. Eligibility and exclusion criteria for this meta-analysis was that the articles needed to be original research articles that provided the instantaneous risk ratio (HR) of mortality from any cause in patients with COPD treated. Both randomized controlled trials (RCTs) and observational studies were admitted. The characteristics of the included articles were: risk factors, incidence, and prevalence of COPD in the

elderly over 64 years of age both in women and men, clinical presentation of COPD, a COPD diagnosis according to the Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines. The key variables considered for this study were: exposure to smoke, tuberculosis, and presence of respiratory infections in childhood, asthma, and use of external fuel of any characteristics. Additionally, studies were excluded if they were found to be duplicates of previously identified articles in the first stage. If necessary, a consensus meeting was established in case of disagreement.

### ***10.3 Data Extraction***

Data extraction was performed by the author using a standardized form. The following information was extracted: authors, year of publication, design, sample size, sampling, country, age and gender of subjects, smoking status, labor exposure, history of respiratory infections, genetic compound, atmospheric exposure to polluted air, clinical presentation. Also COPD diagnosis, COPD severity based on GOLD guidelines stratification and, adjustment in the analysis. Quality control checks comparing the summarized data with the original articles were also performed. The electronic data based yield 92 results in total, another three pieces were found manually (thesis). 52 articles remained relevant for this review. Of which 34 were also excluded for the following reasons: inappropriate outcome of this study, the age of the population that is not within the age range, studies based mainly on smoking population, and studies of patients with COPD with other types of factors that were not relevant for this review. In the end, seven articles were found related to our analysis.

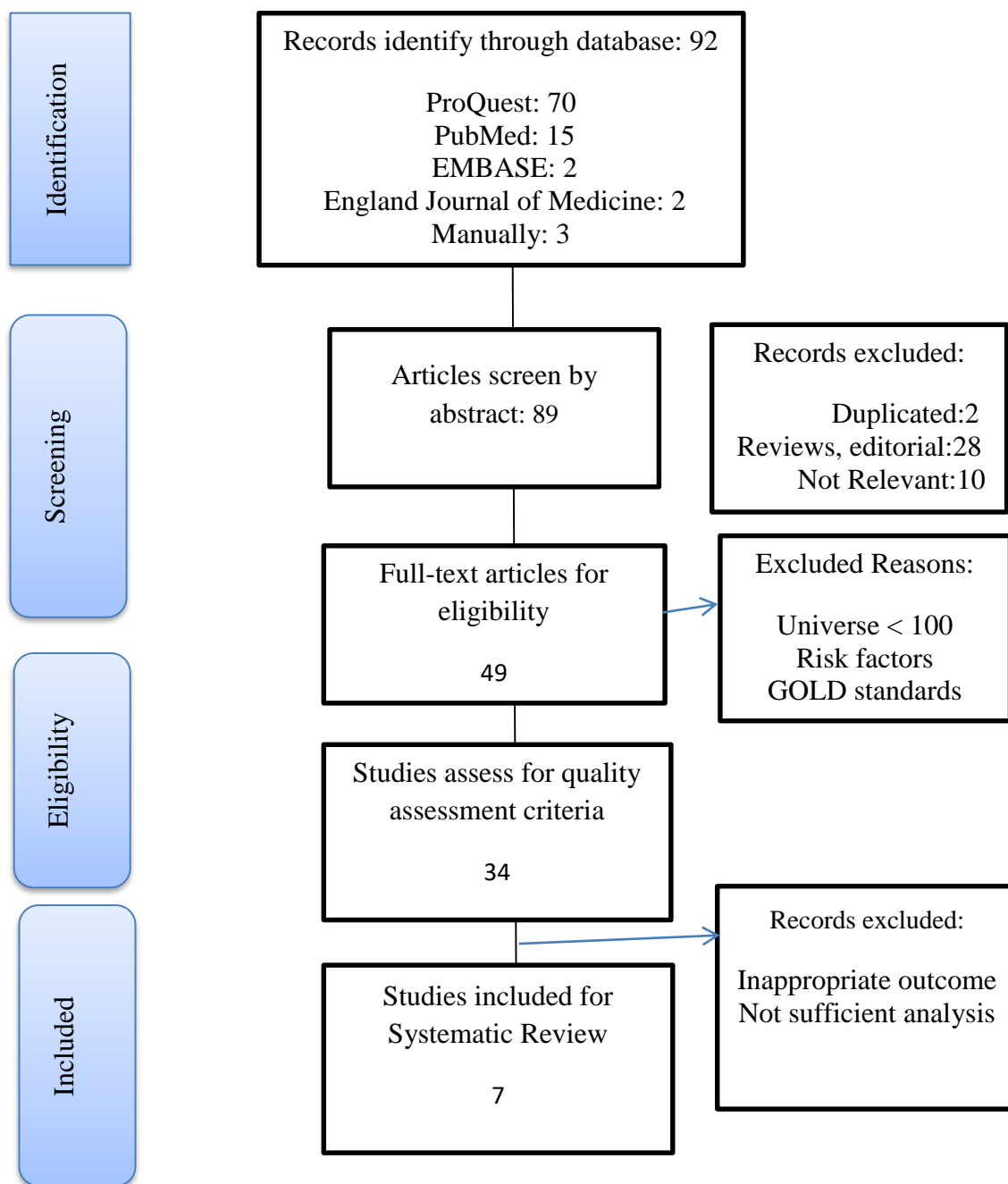


Figure 1. PRISMA flowchart for the studies selection process.

#### ***10.4 Meta-analysis***

From the seven studies related to COPD risk factors extracted, patients were slightly older than the controls, and we found more patients with decreased lung function than with normal lung function. The distribution of variables within each golden stage was wide, and in most cases, a 95 % confidence interval (CI) was estimated, all of which are clearly shown in the below results. In the meta-analysis, we used several methods to analyze the data. A fixed model of the mantel-haenzel method from Revman 5 program was employed to assess the clinical presentation. The method of odds ratios in order to identify the level of risk to develop COPD that the study groups have and to establish what factors prevail among the study population. Also, the p-value to validate the hypothesis framed in the previous protocol which states that the risk factor of contamination affects the elderly non-smokers the most, and to assess the combined value for confirmation.

The descriptive statistics are shown as counts and percentages for categorical data; and mean proportions and standard deviations for continuous variables and categorical variables respectively. The prevalence of COPD calculated by the smoking status of men and women. Additionally, to address the determinant factors of COPD, multivariable logistic regression models (parsimonious and complete) were constructed to assess associations with the population.

## 11 Results

After extracting information from the seven studies related to COPD's risk factors of nonsmokers and following the comprehensive systematic review; a comparison was made in the sense of the global burden that COPD has on the study population from 2012 to 2017. Hence allowing to correlate the behavior and evolution of this disease relating it to the reality of Ecuador as seen in table 1.

<b>Author (s)</b>	<b>Journal/ Publication</b>	<b>Title</b>	<b>Year</b>	<b>Place</b>
Abhishek Srivastava, Mridula Srivastava	Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research [Vol. 5 Issue 1  January 2017	<b>Assessment of risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study</b>	2017	India
Ramadan MBakr, Ibrahim I. Elmahallawy	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2012) 61, 53-65	<b>Prevalence characteristics of COPD in never smokers</b>	2012	Egypt
Stig Hagstad, Linda Ekerljung	Respiratory Medicine (2012) 106, 980e988	<b>COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in northern sweden (OLIN) studies</b>	2012	Sweden
Tariq Mahmood, Ravindra Kumar Singh	2017 Indian Chest Society   Published by Wolters Kluwer - Medknow	<b>Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers</b>	2017	India
Rogelio Perez_Padilla, Rosario Fernandez, et al	Archives of Medical Research 43(2012) 159-165	<b>Airflow obstruction in Never Smokers in Five Latin American Cities: The PLATINO Study</b>	2012	Latin America
Elena Backman , Anders Bjerg b	Medicina respiratoria 109 (2015), 1439E1445	<b>Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden- Occupational exposure to gas, dust or fumes in an important risk factor</b>	2015	Sweden
W C Tan, D D Sin, J Bourbeau, P Hernandez, K R Chapman,R Cowie.	Chronic obstructive pulmonary disease (2015)	<b>Characteristics of COPD in never-smokers and ever smokers in the general population: results from the Can Cold study</b>	2015	Canada

Table 1. Analysis by year and place of study.

We found more patients with decreased lung function than with normal lung function. Additionally, within each gold stage we found that the distribution of these

variables was broad, and in most cases, a 95 % confidence interval (CI) and a significance level (p) of 0.05 were estimated, for further analysis.

Having a population of 14,920 COPD's patients, we identify 44 % of non-smokers and 56 % of smokers. As for the non-smoking group, 61 % were men and 39 % corresponded to women. As seen in table 2, the average age in both groups was 58 years. The average age of non- smokers is 60 years and 61 years in the smoking group; over the years, we observed a standard dispersion with a tendency to standardized as the population aged in the two groups.

N.	Author (s)	Journal/ Publication	Title	Year	Universe	Smokers population with COPD	Non-smokers with COPD	Non-smoking (%)	Men NS	Women NS	Smoking age average	Non-smokers age
1	Abhishek Srivastava, Mridula Srivastava	Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research (Vol. 5 Issue 1  January 2017)	Assessment of risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study	2017	500	475	25	5	300	200	61	60
2	Ramadan M Bakr, Ibrahim I. Elmahallawy	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2012) 61, 53-65	Prevalence characteristics of COPD in never smokers	2012	300	180	120	40	70	50	60	65
3	Stig Hagstad, Linda Ekerljung	Respiratory Medicine (2012) 106, 980e988	COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in northern sweden (OLIN) studies	2012	1873	1103	770	41,1	301	469	61	60
4	Tariq Mahmood, Ravindra Kumar Singh	2017 Indian Chest Society   Published by Wolters Kluwer - Medknow	Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers	2017	200	87	113	56,5			61,32	58
5	Rogelio Perez_Padilla, Rosario Fernandez, et al	Archives of Medical Research 43(2012) 153-165	Airflow obstruction in Never Smokers in Five Latin American Cities: The PLATINO Study	2012	5315	3037	2278	42,86	556	1722	56	58
6	Elena Backman, Anders Bjerg b	Medicina respiratoria 109 (2015). 1439E1445	Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden- Occupational exposure to gas, dust or fumes in an important risk factor	2015	1839	872	967	52,6	475	492	51	49
7	W C Tan, DD Sin, J Bourbeau, P Hernandez, K R Chapman, R Cowie.	Chronic obstructive pulmonary disease (2015)	Characteristics of COPD in never-smokers and ever smokers in the general population: results from the Can Cold study	2015	4893	2598	2295	47	891	1404	58	56
			<b>Total/ Average</b>		<b>14920</b>	<b>8352</b>	<b>6568,32</b>	<b>40,72</b>	<b>1191</b>	<b>1604</b>	<b>58,33</b>	<b>58,00</b>

Table 2. Studies Characteristics. Age average. Gender

Secondly, once we performed an average analysis, we found the following relationship and relative frequencies in figure 2:

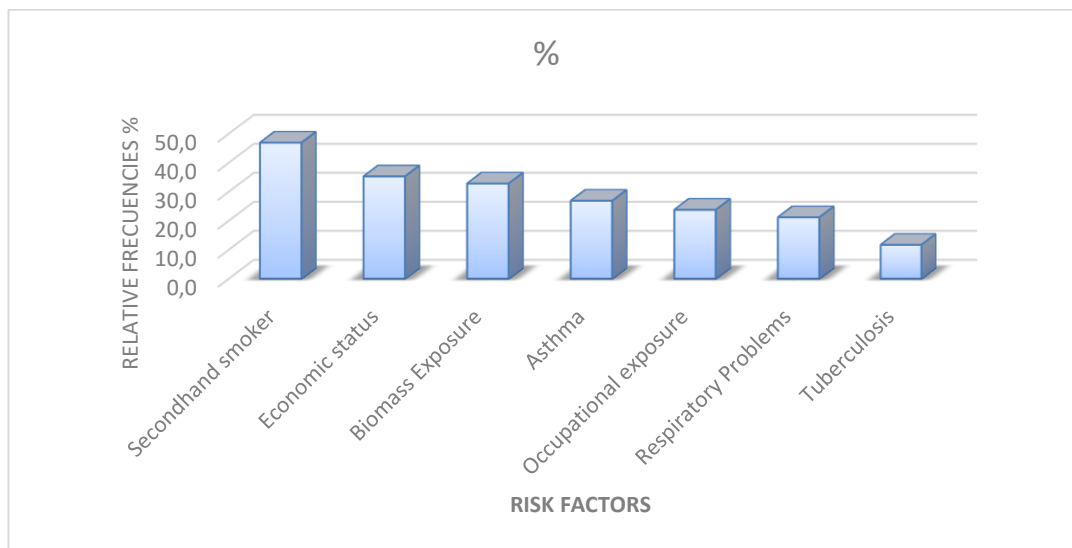


Figure 2. Proportions of risk factors found in non-smokers.

As shown in figure 2, the predominant risk factors in this review illustrated 295 cases in which secondhand exposure affects the development of COPD with 46.9 %. Followed by biomass exposure with 32.8 %, asthma with 26.8 % and occupational exposure by 23.7 %. Respiratory problems and tuberculosis had a proportion of 21.1 % and 11.6 % respectively. Which shows that the exposure to smoke and pollutant environments are relevant factors that lead to the development of COPD.

Moreover, the following relationship has been established in table 3 by using the odds ratio method to establish the probability of the population to acquire COPD from being exposed to the study factors that trigger the development of this pathology on non-smoking older adults:

Factors	%	Exposed patients	Non-exposed patients	Exposed / Healthy	Non exposed/ Healthy	Odds ratio	Confidence Interval (IC) 95%	% Risk of having COPD/ Exposed	% Risk of having COPD/ Non exposed
Secondhand smoker	46,9	3079,7	872,2	174,4	2616,5	52,97	[44.65; 62.83]	94,64	5,36
Economic status	35,3	2315,8	1063,1	212,6	3189,4	32,67	[27.94; 38.22]	91,59	8,41
Biomass Exposure	32,8	2154,2	1103,5	220,7	3310,6	29,28	[25.09; 34.17]	90,71	9,29
Asthma	26,8	1762,9	1201,3	240,3	3604,0	22,01	[18.95; 25.57]	88,01	11,99
Occupational exposure	23,7	1559,3	1252,3	250,5	3756,8	18,68	[16.11; 21.66]	86,16	13,84
Respiratory Problems	21,1	1388,9	1294,9	259,0	3884,6	16,09	[13.89; 18.63]	84,2800	15,72
Tuberculosis	11,6	765,0	1450,8	290,2	4352,5	7,91	[6.82; 9.17]	72,5000	27,50

Table 3. OR according to factors and population

For the period of being a smoker and being exposed to tobacco smoke (passive smoker), we found a relationship of 14 and 6 respectively. In relation to the odds ratios analysis of the risk factors for the development of COPD in non-smokers, subjects that were exposed to smoke as passive smokers and who were healthy have a probability of developing COPD of 94.64 %, with a pooled odds ratio and 95 % CI of 52.97 [44.65-62.83]. (table 3, figure 3). While being poor had a 91.59 % risk. Biomass exposure had a probability of 90.71 % [25.09-34.17], asthma with 88.01 % risk, occupational exposure 86.16 %, respiratory problems 84.28 % and finally tuberculosis 72.50 %.

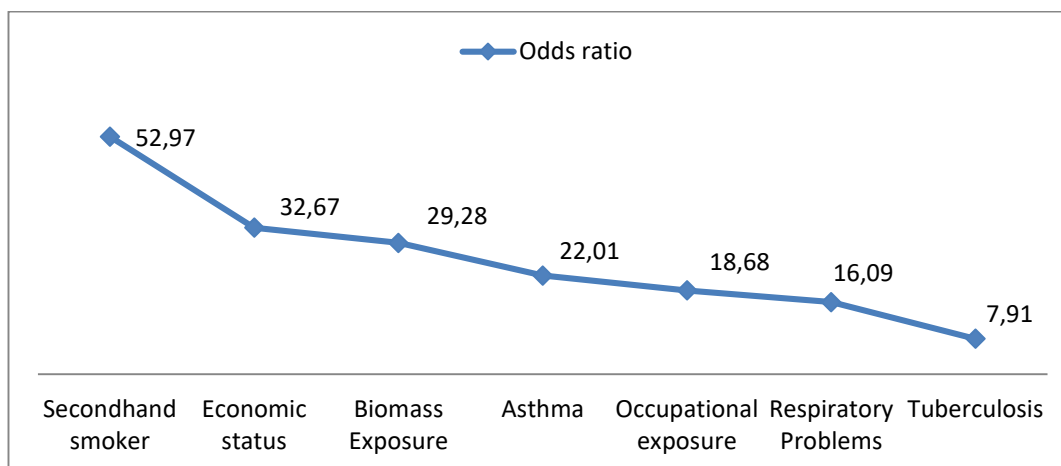


Figure 3. Odd ratios

Therefore, this lets us to conclude that the risk factor that can most influence the development of COPD in the non-smoking elderly population is being a passive smoker. Followed by biomass and asthma respectively as can be observed with greater clarity in figure 3. Therefore, taking into consideration the heterogeneity of the risk factors that were found in this review; the heterogeneity was high in the analysis of COPD patients who smoked ( $I^2 = 77.4\%$ ), while it was low in non-smoking patients with COPD ( $I^2 = 17.4\%$ ). Therefore, we compared the outcome of these patients according to the level of comorbidity, without finding differences in the effect of each respectively.

Additionally, in order to analyze the last item: the clinical presentation of the non-smokers population, we calculated its prevalence (table 4); a subgroup analysis comparing the incidence of clinical presentation on COPD between non-smokers and smokers was made where we identify a significant difference in COPD's clinical presentation. The review was adjusted for dyspnea, chronic cough, and wheezing in five studies, as illustrated in figure 4. Simultaneously, when performing the forest plot

of the different studies, and its total effect, under the model of "random effects" as illustrated in figure 4, and although the heterogeneity for this analysis is relative high ( $I^2 = 69\%$ ), the mantel-haenzel model favors the nonsmoking population, giving it a statistical significance. Symptoms in nonsmokers had an overall probability of 46 % to appear in COPD patients, with a pooled odds ratio and a 95 % CI of 0.46 [0.40-0.56]. (figure 4).

Emphysema nonsmokers	Emphysema smokers	Dyspnea non-smokers	Dyspnea smokers	Chronic cough non-smokers	Chronic cough smokers
24%	63%	20%	39%	13%	35%

Table 4. Prevalence of clinical presentation on the non-smokers population.

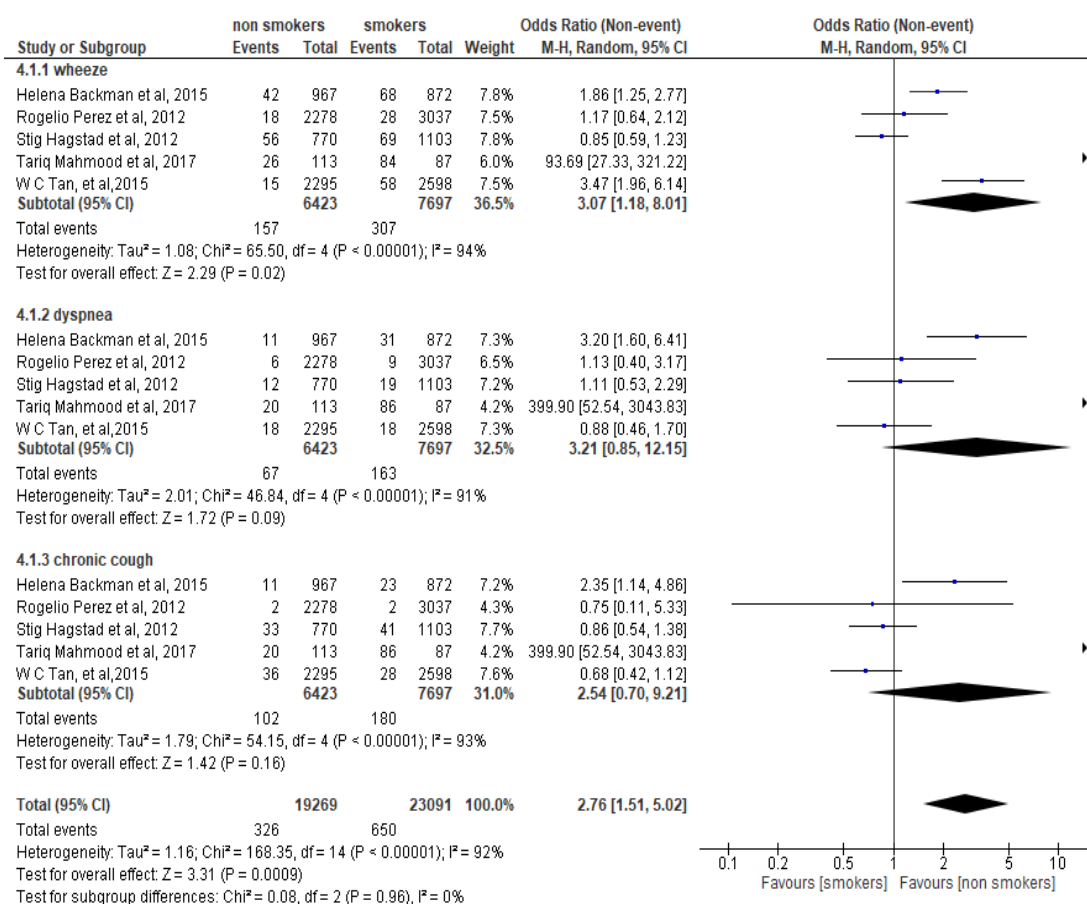


Figure 4. Forest plot of the comparison of clinical symptoms between non-smokers and smokers.

Finally, in order to confirm our findings, we carried out a p-value analysis which is a direct measure of how conceivable it is to obtain a sample under our circumstances. We created a hypothesis (H<sub>0</sub>) to carry out this examination to indicate how much (or how little) the current findings are accurate and significant.

As we can see, the calculation is established for upper, lower and bilateral tail, in order to establish in which of these the H<sub>0</sub> is approved or rejected. The 95 % confidence level was considered, the values of alpha and z are determined as shown below:

<b>N</b>	95%		<b>Critical Z</b>	<b>P-value</b>	<b>Decision</b>
<b>ALFA</b>	5%	<b>Superior Tail</b>	1.64	0.000	Rejection Ho
<b>ALFA/2</b>	2.5%	<b>Inferior Tail</b>	-1.64	1.000	Alternate H approved
<b>Z value</b>	3.60	<b>Bilateral Test</b>		0.000312	Rejection Ho
<b>Critical Z</b>	1.64485363	<b>Critical´ -z</b>	-1.96		
		<b>Critical´ +z</b>	1.96		

Table 5. Bilateral test with the approved hypothesis.

As observed, the alternative hypothesis is approved for the case of the inferior tail, meaning there's a significant relationship between the risk factors in the development of COPD and the elderly non-smokers.

Secondly, the following relation was made by comparing our two populations in order to calculate a p-value:

<b>Risk factors</b>	<b>Smokers with COPD</b>	<b>Nonsmokers with COPD</b>	<b>P value</b>
<b>Respiratory problems</b>	24587.3376	3311.1988	<b>0.05672269</b>
<b>Exterior pollution (%)</b>	22147.122	4841.31725	
<b>Asthma</b>	21985.8348	4942.45115	
<b>Tuberculosis</b>	20199.7284	6062.41545	

<b>Second-hand smoking</b>	16824.6444	8178.73595	
<b>Population</b>	105744.6672	27336.1186	

Table 6. Overall P-value analysis.

By establishing this calculation, we observed that there is no relation between the risk factors of smokers and non-smokers, and by creating the descriptive statistic of adjustment, the following results were obtained:

	<i>Nonsmokers</i>	<i>Smokers</i>
Media	35248.2224	9112.0395
Variance	1199363669.7384	82312521.9555
Observations	6.0000	6
Pearson correlation coefficient	0.9681	
The hypothetical difference of means	0.0000	
Degree of freedom	5.0000	
Statistic t	2.4672	
P(T<=t) one	0.0284	
Critical value of t (one)	2.0150	
P(T<=t) two	0.0567	
Critical value of t (two )	2.5706	

Table 7. Descriptive statistical analysis for statistical t and critical t.

When comparing the statistical t with the critical t, the null hypothesis got rejected once again, hence correlating our hypothesis and confirming the importance that the observed risk factors have on the development of COPD in the elderly. In the case of our investigation, the dominant factors are secondhand and biomass exposure.

## 12 Discussion

From the information gathered from these investigations, it is necessary to start by highlighting that the COPD burden is reflected in a timeframe from 2012 to 2017 and that its incidence is increasing over the years. If we look at the places where these investigations were carried out, we can conclude that COPD is a global problem, proving that Ecuador is not far from this reality and that is safe to say that is a national problem for our country since from our findings, COPD is a disease that does has a significance in non-smokers.

Among the main findings established in this meta-analysis, we have highlighted that the population of elderly nonsmokers was significantly inferior in number to the smokers' population, although it seems to be increasing in numbers in the last few years. Moreover, the development of COPD was more common in men by 61 % compared to women with 39 %; in other words, one woman develops COPD for every two men. Consequently, it supports studies that have found that non-smokers with airway obstruction tend to be predominantly males. (Zhou Y, et al., 2009). In our study, it supports the fact that gender is an independent and non-modifiable risk factor associated with the development of COPD.

The prevalence of airway obstruction among non-smokers is indeed associated with increasing age and gender defined by a fixed ratio since one in seven men with airway obstruction, versus one in four women who had never smoked. Studies done in Chile, suggests that this condition, which has a prevalence of 16 % in that country, is manifested mainly in adults between the ages of 50 and 60 years, although it usually

develops silently. (Celerón, 2017 ). Therefore, once again proving that non-smokers contribute with a significant proportion of patients with COPD.

And so, as seen in this review, multiple risk factors besides smoking play essential roles in the development of COPD, especially lung exposure to cigarette's smoke. In this review, it had a significant proportion of 52.9 and a probability of 94 % of developing COPD in older age. Among non-smokers, passive smoking is a risk factor that has been implicated in the pathogenesis of COPD. These findings correlate with several observational studies that have shown the "association of passive smoking with an increased risk of COPD" (Salvi & Barnes, 2012). The most definitive study that links passive smoking with COPD has been carried out in Guangzhou (China). A study in more than 6,000 non-smoking participants, where the majority (89.6 %) were women, and the mean age was 61 years, and more than half of the participants claimed to be passive smokers, concluding that its longevity was directly related to the risk of acquiring COPD (Yin & Jiang, 2017). Recently in Spain, the impact of passive exposure to tobacco smoke on children's lung function and in adolescents was evaluated, concluding that the spirometric parameters were significantly lower among children with a smoking parent, therefore having a more significant adverse effect of passive smoking on the related parameters of the distal airway in the lungs (González, Takkouche, & Valdés, 2015). By what we described in the above results it can be concluded that the exposure to secondhand smoking is the relevant factor for the development of COPD. Nevertheless, it is followed by the presence of biomass exposure, asthma, as well as respiratory problems in childhood and tuberculosis.

Likewise, there was another essential association found with biomass exposure and low economic status. With a significant proportion of 29.28 and a probability of 90.7 % of developing COPD which correlates well with recent studies conducted by Wen Qi Gan, J. Mark Fitzgerald et al. (2013, p 726) where its concluded that long-term exposure to high traffic-related air pollution particulate, indicated by black carbon, was associated with an increased risk of COPD hospitalization and mortality. A cohort study carried out at the Vancouver Hospital, Canada, in 467,994 subjects, observed that the increase in biomass combustion concentration is considered to be associated with the increase in the presentation of COPD and an increase of 15 % in the association between exposure to wood smoke and the development of COPD. Also, several cohort studies on workers have identified that occupational exposure to various toxic dust, gases, and fumes are associated with an increased risk of COPD, even after taking into account confounding factors such as smoking. Individuals with COPD who are exposed to minerals and all types of dust, gases or fumes in their workplace show higher severity of their COPD symptoms than those who do not show significant professional exposure.

Other risk factors that had less significant proportion but were critical to this review were the presence of asthma and a history of respiratory problems in early childhood. Literature evidence supports this finding by recent cohort studies such as the Melbourne cohort study that showed that asthma is a significant risk factor for the developing COPD. (Albarado, 2018). Likewise, another review article by Postma (2014) highlights viral infections at an early age as a pre-existing critical marker that

damages the structure and function of the lung, transforming them into an indirect risk factor within the non-smoking population. (p 914).

Lastly, the review encountered two main findings. Our most important result was that by comparing our study population to the smoking group, a critical element was found: elderly smokers developed COPD after having smoked approximately an average of 14 years, while the non-smoking group start with symptoms of COPD at approximately 6 years of exposure; allowing us to visualize that COPD develops more rapidly in the non-smoking group but in a less aggressive manner. Correlating with the clinical presentation seen in our analysis, where the clinical presentation is present in the early stages of the disease but in a slighter level when compared to the smoking group. Most importantly, it correlates with the huge breach that was found between the diagnosis of COPD among non-smokers and the time they actually acquired the disease. The fact that its clinical symptoms are similar to the smoking population but less severe, suggests the lack of recognition and the great under-diagnosis of COPD among the nonsmoker's population as a result of the inadequate knowledge and appreciation of the risk factors other than smoking among the nonsmoking COPD patients. According to the report made by the WHO (2017), it is evident that older adults are patients who suffer frequent exacerbations, that is, more intense episodes of dyspnea, cough, and expectorations, which can last from days to weeks. These episodes can be very incapacitating, requiring urgent medical attention (including hospitalization) and, on occasion, it can be fatal.

Secondly, from the statistical analysis carried out; it is observed that the main factors that trigger COPD in non-smoking adults are secondhand exposure and biomass

exposure. We observed an essential relationship between these factors and smoking in active smokers: where non-smokers had a 2 to 1 risk of developing respiratory problems over active smokers. Suggesting that the indirect inhalation of smoke particles, either from tobacco or biomass particles, cause more significant damage in human beings; hence increasing the morbidity rate of this population. This finding slightly contradicts the most up to date global evidence from 2002 which states that "biomass exposure is the only leading risk factor for COPD on a global level". ( Peña, 2002). Furthermore, this finding places passive smoking as other leading cause of COPD's development among the nonsmoking community on a global perspective. Hence, further research should be done to correlate this finding.

Both of which were proved by the used of the p-value analysis which infers that second-hand smoking and biomass exposure are indeed the risks that prevail among the non-smoking population by having a significant impact on the development of COPD nowadays; hence verifying our findings statistically. In this manner, we demonstrate that our bibliographic findings have statistical weight which leads us to confirm the clinical and epidemiological reality of the current situation of the nonsmoking older adult with COPD.

To conclude, the purpose of this review consisted on two parts: to establish and determine what risk factors cause the development of COPD among the non-smoking population at an advanced age and to determine the clinical presentation of the disease on such community. To our knowledge, this is the first article that attempts to systematically analyze these parameters, which made it a challenge. More importantly, there were some slight complications encountered throughout the development of this

article such as the lack of sufficient cohort studies that carried all the information needed, since most of the studies were based only on one particular risk factor. Probably because these type of studies are limited and very subjective, and most of the investigations related to COPD are found in smokers, but not otherwise. This can be seen by the slightly high heterogeneity that this article has; probably due to the small number of studies that we were able to include and the difference in number each study had in contrast to one another. Therefore, letting us know that the effect of the exposure to the risk factors seen in this review are highly significant but that they vary among the populations we have studied. It is important to note that all the studies extracted attempted to measure essentially the same thing, so it was worth summarizing their results by using the random effects method within the meta-analysis. Overall, these findings suggest that further research needs to be done on this particular topic in order to have a better understanding of the reality of COPD among the nonsmoking community.

Additionally, one of the strengths of this article was the use of several criteria to select the studies. For example, once research strategies were applied, different scientific articles were chosen under strict methodological, epidemiological and statistical criteria to guarantee the used of available articles that were according to the needs and conditions of this meta-analysis from which the following relevant conclusions have been established in relation to the fundamental elements of each investigation, as shown below:

<b>Author (s)</b>	<b>Title</b>	<b>Year</b>	<b>Important Findings</b>
Abhishek Srivastava , Mridula Srivastava	<b>Assessment of risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study</b>	<b>2017</b>	The principals risk factors factors in COPD were smoking cigarette, cigarrillo, bidi y hookah y and exterior pollution.
Ramadan M Bakr, Ibrahim I. Elmahallawy	<b>Prevalence characteristics of COPD in never smokers</b>	<b>2012</b>	The study revealed that never smokers constitute a significant proportion. Multiple risk factors, other than tobacco smoke play a key role in the development and pathogenesis of COPD as increasing age, exposure to biomass fuels, exposure to enviromental smoke, history of childhood chest disease.
Stig Hagstad, Linda Ekerljung	<b>COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in northern sweden (OLIN) studies</b>	<b>2012</b>	The prevalence of airway obstruction among non smokers was 7% (981 patients) and was associated with increasing age. One out of seven men with airway obstruction, defined usin gth efixed ratio, versus one of four women that had never smoked.
Tariq Mahmood, Ravindra Kumar Singh	<b>Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers</b>	<b>2017</b>	Smokers contribute with a signiticcate proportion of COPD patients. Multiple risk factors other than smoking also play a major role in the development of COPD, particularly exposure to biomass smoke, treated pulmonary tuberculosis, and long-standing asthma.
Rogelio Perez_Padilla, Rosario Fernandez, et al	<b>Airflow obstruction in Never Smokers in Five Latin American Cities: The PLATINO Study</b>	<b>2012</b>	Never smokers compromised 26% of all individuals with airflow obstruction. Obstruction was associated with female gender, older age and diagnosis of asthma or tuberculosis.
Stig Hagstad, Helena Backman , Anders Bjerg b	<b>Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden-Occupational exposure to gas, dust or fumes in an important risk factor</b>	<b>2015</b>	The prevalence among never smokers remained inparity with previous findings. Risk factors among never smokers included older age, occupational exposure to gas, dust or fumes and a previous physician-diagnosis of asthma.
W C Tan, D D Sin, J Bourbeau, P Hernandez, K R Chapman, R Cowie.	<b>Characteristics of COPD in never-smokers and ever smokers in the general population: results from the Can Cold study</b>	<b>2015</b>	The study confirmed the sustancial burden of COPD among never smokers, defined the common and gender specific risk factors for COPD in never smokers and provided early insight into potential phenotypical differences in COPD between lifelong never-smokers and ever-smokers.

Table 8. Significant findings of the systematic review of investigations.

Furthermore, it is crucial to establish the fact that half of these studies do not come from high yield impact factor's journals, probably due to the lack of importance that this population has on the research community as is seen in the small number of cohort studies that suited the criteria of this review. It is safe to argue that the non-smoking population has been left behind in the modern research world since each risk factor is study as a singularly subject and not as a global burden among the other risk factors that trigger COPD's development.

These are the main risk factors faced by the non-smoking older adult with COPD. Therefore, preventive controls and regular checkups are essential to allow measures to

improve the patient's health status, but above all, timely detection and truthful treatment, especially to the non-smoking population that is mostly forgotten. Being why it is necessary to do more articles such as this to take care of this forgotten population.

### **13 Conclusions**

- The study confirmed the substantial burden of COPD among non-smokers worldwide, defined the most common risk factors that currently triggers COPD development among non-smokers and provided an insight into the potential clinical differences in COPD between nonsmokers and smokers.
- Nonsmokers contribute a significant proportion of patients with COPD.
- Multiple risk factors other than smoking also play an important role in the development of COPD, the indirect exposure to tobacco smoke and biomass particles are the risk factors that currently trigger the development of COPD in these study groups.
- Secondhand smoking has a 2 to 1 risk of developing respiratory problems over active smokers.
- Gender and age do play a part in risk factors in the non-smoking population.
- The clinical manifestations of COPD are less severe in nonsmokers which is why COPD is misdiagnosed in this population.

### **14 Comments /Acknowledgments**

The systematic review carried out in this article shows that there's a tremendous need to create more research aimed at this population in order to have more particular

information on the specific topic. The lack of relevant studies reveals an evident need to improve the way this population is diagnosed and treated on a day to day basis. Which is why its essential to carry out more studies such as the above since currently it is difficult to have updated resources to aid professionals in the identification and proper diagnosis of COPD in the non-smokers elderly.

## 15 Note

This review is a draft of an intended article that will be submitted to a high index journal for peer review.

## 16 Bibliography

Agusti , A. (2005). EPOC, una enfermedad multicomponente: implicaciones para la gestión. *Revista Respir Med* , pp. 670-682.

Agusti, A., MD, Decramer, M., MD, & Celli, B. R., MD., et al (2017). *Guia de bolsillo para el diagnostico, manejo y pervención de EPOC* [Pdf]. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inc. Retrieved May 19, 2018, from <https://goldcopd.org/gold-reports/>

- Almagro, P., & Llordés, M. (January 2012). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano. *Revista Española de geriatría y gerontología*, 47(1).
- Almagro, P., Salvadó, M., García-Vidal, C., & Rodríguez, M. (2010). Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation Thorax. *Medline*, pp.21-24.
- Alvar, A., MA Calverley, P., & Celly, B. (2010). Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*, Vol. 11(Nº 2), pp. 2-14.
- Alvarado, A. (2018). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers: An Update. *Clinical Research and Trials*, 4(2), 1-8. doi:10.15761/crt.1000216
- Andersen, Z. J., Hvidberg, M., Jensen, S. S., Ketzel, M., Loft, S., Sorensen, M. et al. (2011). Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: A cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(4), 455-61. Retrieved from <https://search-proquest-com.puce.idm.oclc.org/docview/852985687?accountid=13357>
- Ansari, A. M., & Dixit, S. (2016). *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease among smokers and nonsmokers: a clinical study*. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research, 4(6), 100-102. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.21276/jamdsr.2016.4.6.22>
- Arroyo, L., & Cevallos, J. (2008). *Estudios de EPOC*. México.
- Asociación Latinoamericana de Tórax. (2018). *Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*. Retrieved february 2018 from [http://www.alatorax.org/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=163&Itemid=213&lang=es](http://www.alatorax.org/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=163&Itemid=213&lang=es)
- Barnes , P., & Celli , B. (2009). Manifestaciones sistémicas y comorbilidades de la EPOC. *Revista Eur Respir* , pp.1165-1185.
- Barreiro, E., & Gerard, J. (2014). Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2013. *Pulmonary, Sleep, and Critical Care Update*, pp. 1337-1344.
- Bazeley, P. (2013). *Qualitative Data Analysis: Practical Strategies*. Los Ángeles: Editorial Sage.
- Centro de Información de las Naciones Unidas. (2008). *Día Mundial de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)*. Recuperado el 19 de Enero de 2018, de Día Mundial de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): <http://www.cinu.mx/eventos/observancia/dia-mundial-de-la-enfermedad-p-2/>

- Denguezli, M., Daldoul, H., Harrabi, I., Gnatiuc, L., Coton, S., Burney, P., & Tabka, Z. (2016). COPD in nonsmokers: Reports from the tunisian population-based burden of obstructive lung disease study. *PLoS One*, *11*(3) doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1371/journal.pone.0151981>
- Giraldo, H. (2008). *EPOC. Diagnóstico y tratamiento Integral* (Tercera edición ed.). (H. Giraldo, Ed.) Colombia : Panamericana .
- Hagstad, S., Ekerljung, L., Lindberg, A., Backman, H., Rönmark, E., & Lundbäck, B. (2012). COPD among non-smokers – Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) studies. *Respiratory Medicine*, *106*(7), 980-988. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.010
- Hagstad, S., & Backman, H. (2015). Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden e Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respiratory Medicine*, pp. 1439-1445. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/j.rmed.2015.09.012>
- Hagstad, S., Ekerljung, L., Lindberg, A., Backman, H., Rönmark, E., & Lundbäck, B. (2012). COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in northern Sweden (OLIN) studies. *Respiratory Medicine*, *106*(7), 980-8. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/j.rmed.2012.03.010>
- Halldin, C. N., Doney, B. C., & Hnizdo, E. (2015). Changes in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the US population and associated risk factors. *Chronic Respiratory Disease*, *12*(1), 47-60. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1177/1479972314562409>
- INEC. (2013). Recuperado el 22 de 01 de 2017, de Anuario de egresos hospitalarios: [http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas\\_Sociales/Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios/Publicaciones-Cam\\_Egre\\_Host/Anuario\\_Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios\\_2013.pdf](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Publicaciones-Cam_Egre_Host/Anuario_Camas_Egresos_Hospitalarios_2013.pdf)
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J., & Harrison, T. R. (2016). Harrison's manual of medicine (19th ed.). New York .: McGraw Hill Education. Section 9, pagina 718
- Mahmood, T., & Kumar Singh, R. (2017). Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Published by Wolters Kluwer - Medknow*, pp. 122-127.
- Menezes, A. (2011). *Proyecto Latinoamericano de investigacion en obstrucción Pulmonar* . México : Platino .
- Miravittles, M. (2011). The overlap síndrome between asthma and COPD: implications for management. *Journal Hot Topics Respir Med*, pp.15-20.

- OMS . (2017). *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* (Primera ed.). (OMS, Ed.) Estados Unidos : OMS .
- Organización Mundial de la Salud. (2008). Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: aplicación de la estrategia mundial. *Resolución A61/8 18 de abril de 2008*. (6. A. Salud, Ed.)
- Organización Mundial de la Salud. (2018 de Marzo de 2013). *Enfermedades No trasmisibles*. Retrieved february 8, 2108 from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2013.). *Enfermedades Respiratorias Crónicas* . Retrieved January 12, 2018, from [http://www.who.int/respiratory/about\\_topic/es/](http://www.who.int/respiratory/about_topic/es/)
- Padilla, R. (2015). *EPOC*. Argentina.
- Peña, X., Van Den Eynde, M. E., & Recio, J. ( 2007). EPOC y enfermeda cardiovascular . *Revista clínica española* , 14.
- Postma, D. S., Bush, A., & van, d. B. (2015). Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 385(9971), 899-909. doi:[http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60446-3](http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1016/S0140-6736(14)60446-3)
- Salud, O. M. (2012). *Datos y Cifras EPOC*. Estados Unidos: OMS.
- Soler, J., & García, M. (2009). *Comorbilidad cardiovascular en la EPOC*. España: Editorial Elsevier.
- Soler, M. (2008). *Morfología de EPOC*. Ecuador.
- Srivastava, A., & Mridula, S. (2017). Assessment of risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, Vol. 5(N° 1).
- Stake, R. (2015). *Multiple Case Study Analysis*. Nueva York: Editorial Guilford Press. ISBN-10: 1593852487
- Tan, W. C., Sin, D. D., Bourbeau, J., Hernandez, P., Chapman, K. R., Cowie, R., . . . Aaron, S. D. (2015). Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: Results from the CanCOLD study. *Thorax*, 70(9), 822. doi:<http://dx.doi.org.puce.idm.oclc.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206938>
- Terzikhan, N. (2016). Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*, pp. 785–792.
- Yin, R. (2014). *Case Study Research: Design and Methods*. Los Ángeles: Editorial Sage.

