

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **GIOVANNY HOMERO JÁCOME VERDUGO** con C.I. 1718511346 autor del trabajo de graduación intitulado: **“ÍNDICE TOMOGRÁFICO AORTO-PULMONAR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN EL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO”**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 11 de agosto del 2016



Dr. Giovanni Homero Jácome Verdugo

C.I. 1718511346

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**



Título:

**ÍNDICE TOMOGRÁFICO AORTO-PULMONAR ASOCIADO A LA
PRESENCIA DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN EL HOSPITAL SAN
FRANCISCO DE QUITO**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

AUTOR: MD. GIOVANNY HOMERO JACOME VERDUGO

TUTOR CONCEPTUAL: DR. PAUL HERRERA

TUTOR METODOLÓGICO: DR. ÁLVARO VILLACRES

Quito - Ecuador

2016

ASPECTOS PRELIMINARES O INTRODUCTORIOS

DEDICATORIA

*A mi familia por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo, amor y dedicación perfectamente mantenido a través del tiempo.
Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*

AGRADECIMIENTO

A mis padres, Homero y Albita por inspirarme a seguir siempre adelante y ser el principal soporte y ejemplo en cada estación de mi vida. A mi hermano Iván por brindarme su apoyo incondicional, a Matilde por su dedicación.

A mis maestros, por su tiempo, sus conocimientos, por enseñarme lecciones de vida llenas de valores, y demostrar que también se aprende fuera de las aulas.

A mis compañeros, que hicieron que este proceso fuera mucho más ameno.

A mis tutores de tesis, Dr. Álvaro Villacrés por su paciencia y compromiso en la investigación, Dr. Paúl Herrera por el apoyo para poder alcanzar este objetivo.

A mi coordinadora Dra. Rosa Terán, por procurar hacer de éste uno de los mejores posgrados de la universidad.

Al personal del Hospital San Francisco de Quito que me brindo las facilidades para poder realizar este trabajo.

CONTENIDOS

INDICE DE CONTENIDOS

ASPECTOS PRELIMINARES O INTRODUCTORIOS	III
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE GRÁFICOS	VIII
GLOSARIO DE TÉRMINOS	X
RESUMEN	XI
ABSTRACT	XII
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II	7
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	7
2.1.1 Definición.-	7
2.1.2 Epidemiología	7
2.1.3 Fenotipos	8
2.1.4 Fisiopatología	8
2.1.5 Factores de riesgo para EPOC.....	9
2.1.6 Evaluación de la función pulmonar.....	10
2.1.7 Tomografía en EPOC	13
2.2 Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	19
2.2.1 Definición.....	19
2.2.2 Escala de severidad de la exacerbación:	20
2.2.3 Criterios de hospitalización:.....	21
2.2.4 Estratificación de la gravedad	21
2.2.5 Etiología en las exacerbaciones.....	21
2.2.6 Factores de riesgo para exacerbaciones	22
2.2.7 Evaluación de la exacerbación	23

2.2.8 Comorbilidades asociadas:	23
2.2.9 Diagnóstico diferencial	25
2.2.10 Pronóstico de la exacerbación pulmonar	26
2.2.11 Manejo.....	29
2.3. Hipertensión pulmonar en EPOC	33
2.3.1 Definición.....	34
2.3.2 Clasificación de la Hipertensión Pulmonar	34
2.3.3 Prevalencia de Hipertensión Pulmonar en EPOC	36
2.3.5 Fisiopatología	36
2.3.6 Cuadro clínico	38
2.3.7 Estudios complementarios.....	39
2.3.8 Estudios por imágenes.....	40
2.3.9 Pronóstico.....	42
2.3.10 Tratamiento médico específico	43
2.3.10.4 Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.....	44
2.3.11. Oxígeno suplementario	44
2.4. Fibrilación auricular en EPOC.....	45
2.4.1 Progresión a fibrilación auricular persistente.....	46
2.4.2 Tratamiento.-	47
2.4.2.1 Dabigatran	47
2.4.2.2 Rivaroxaban	48
2.5. Embolia pulmonar en EPOC.....	49
2.5.1 Diagnóstico.....	50
2.5.2 Pronóstico.....	54
2.6. Otras complicaciones	54
2.6.1 Hipercapnia	54
2.6.2 Policitemia.....	54
CAPÍTULO III	56
MATERIALES Y MÉTODOS	56
3.1 Justificación	56
3.2 Planteamiento del Problema	59
3.3 Objetivos	60
3.3.1 Objetivo General	60
3.3.2 Objetivos específicos.....	60
3.4 Hipótesis	61

3.5 Diseño del estudio.....	61
3.6 Definición de Variables	61
3.6.2 Matriz de Variables	63
3.6.3 Criterios de Inclusión y de Exclusión	64
Criterios de Inclusión	64
3.7 Población y Muestra	65
3.7.1 Universo de estudio.....	65
3.7.2 Muestra de estudio	65
3.7.3 Metodología	66
3.8 Instrumentación	68
3.9 Análisis de Datos	68
3.10 Aspectos Bioéticos.....	69
CAPÍTULO IV.....	70
RESULTADOS	70
4. Resultados de Variables.....	70
4.1. Análisis descriptivo	70
4.2. Análisis inferencial.....	74
CAPÍTULO V	85
DISCUSIÓN	85
5.1 Aspectos metodológicos.....	85
5.2 Principales Resultados.....	86
CAPÍTULO VI.....	92
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	92
7.1. Conclusiones	92
7.2 Recomendaciones.....	93
CAPÍTULO VII.....	95
LIMITACIONES	95
REFERENCIAS	96
ANEXOS	111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la severidad de la limitación del flujo aéreo	11
Tabla 2. Puntuación DECAF	27
Tabla 3. Predicción clínica de embolia pulmonar: Escala de Wells.....	51
Tabla 4. Predicción clínica de embolia pulmonar: Escala de Geneva.....	52
Tabla 5. Diámetro de los vasos sanguíneos	71
Tabla 6. Índice tomográfico y demografía	74
Tabla 7. Asociación de complicaciones en pacientes exacerbados con el índice AP/A	78

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Medición de la arteria pulmonar principal y aorta	15
Gráfico 2. Pasos para la medición del índice tomográfico	67
Gráfico 3. Distribución de 301 pacientes con EPOC según la etnia en el Hospital San Francisco de Quito 2014.....	71
Gráfico 4. Distribución según el género e índice tomográfico de 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014	72
Gráfico 5. Presencia de complicaciones en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014.....	73
Gráfico 6. Presencia de exacerbaciones según el Índice tomográfico AP/A de 301 pacientes con EPOC en el Hospital San Francisco de Quito, 2014.....	75
Gráfico 7. Presencia de fibrilación auricular según el Índice tomográfico aorto-pulmonar en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014	76

Gráfico 8. Presencia de neumonía comunitaria según el Índice tomográfico aorto-pulmonar en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014	77
Gráfico 9. Uso de oxígeno domiciliario en pacientes con EPOC según el Índice tomográfico en el Hospital San Francisco de Quito, 2014	79
Gráfico 10. Presencia de disnea según escala mMRC e índice tomográfico en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014	80
Gráfico 13. Presencia de estancia hospitalaria prolongada según el índice tomográfico en pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014.....	83

GLOSARIO DE TÉRMINOS

A	Aorta
AP	Arteria pulmonar
BOLD	Burden of obstructive lung disease
CVF	Capacidad vital forzada
Eco	Ecocardiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Fibrilación auricular
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
PA	Presión arterial
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
OR	Odds ratio
TAC	Tomografía axial computarizada
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene alta prevalencia y es una importante causa de morbilidad. La hipertensión pulmonar secundaria produce dilatación de los vasos pulmonares, la relación entre los diámetros de la arteria pulmonar y la aorta puede identificar pacientes en riesgo de tener exacerbaciones y otras complicaciones propias de la patología cuyo manejo tiene alto costo económico.

Diseño: Estudio analítico observacional de cohorte.

Método: Se evaluaron 301 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica del Hospital San Francisco de Quito que se realizaron tomografía computarizada de tórax. Se hizo la medición de los vasos sanguíneos aórtico y pulmonar, para obtener el índice tomográfico y asociarlo con complicaciones características de la enfermedad.

Resultados: Durante los 12 meses de seguimiento, el 29.5% (n=89) de pacientes con EPOC presentó exacerbación, que requirió hospitalización al menos por una vez; de estos el 14% tuvo neumonía comunitaria, el 18% presentó hipercapnia, el 11% policitemia y el 12.3% embolia pulmonar. Los pacientes con índice tomográfico aorto-pulmonar >1 tuvieron un riesgo significativo de presentar exacerbaciones (OR 15.3, IC 95% 8.3 – 28.0). Un índice mayor a 1 se asoció a fibrilación auricular (2.7, IC 95% 1.15 – 6.7), neumonía comunitaria (OR 2.9, IC 95% 1.5 – 5.9) y embolia pulmonar OR 4.4 (IC 95% 1.2 - 15). Se asoció según Chi-cuadrado de Pearson con el aumento de la disnea ($p = 0.01$) y uso de oxígeno domiciliario ($p = 0.01$). También hubo correlación positiva según el coeficiente de Spearman entre el valor del índice tomográfico con policitemia ($p = 0.04$) e hipercapnia ($p = 0.001$).

Conclusiones: Los pacientes con índice tomográfico AP/A > 1 tiene más riesgo de presentar exacerbaciones, neumonía comunitaria, fibrilación auricular, embolia pulmonar, policitemia e hipercapnia. La exacerbación pulmonar es la complicación más frecuente de la EPOC en el Hospital San Francisco de Quito.

Palabras clave: EPOC, GOLD, FEV1, HTP. Índice AP/A

Línea de Investigación: Enfermedades Crónicas no transmisibles

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease has a high prevalence and is a major cause of morbidity and mortality. Secondary pulmonary hypertension causes dilation of pulmonary vessels, the ratio between the diameters of the pulmonary artery and the aorta can identify patients at risk of having exacerbations and other complications of the disease whose management has high economic cost.

Design: Analytical observational cohort study.

Method: CT scans of 301 patients were evaluated at San Francisco de Quito Hospital diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease, making the measurement of aortic and pulmonary blood vessels, for the tomographic ratio and associate it with characteristic complications of the disease

Results: During the 12 months follow-up, 29.5% (n = 89) of patients with COPD present exacerbation requiring hospitalization at least once; of these 14% had community-acquired pneumonia, 18% presented hypercapnia, 11% polycythemia and 12.3% pulmonary embolism. Patients with aorto-pulmonary tomographic ratio > 1 had a significant risk of exacerbations (OR 15.3, IC 95% 8.3 – 28.0). A ratio greater than 1 was associated with atrial fibrillation (2.7, 95% 1.15 - 6.7), community-acquired pneumonia (OR 2.9, IC 95% 1.5 – 5.9) and pulmonary embolism OR 4.4 (95% IC 1.2 - 15). It is positively correlated by the Pearson coefficient between the value of the tomographic index increased dyspnea (p = 0.01) and the use of home oxygen therapy (p = 0.01). There was also positive correlation according to Spearman coefficient with polycythemia (p = 0.04) and hypercapnia (p = 0.001).

Conclusions: Patients with AP/A tomographic ratio > 1 are more susceptible to exacerbations, community-acquired pneumonia, atrial fibrillation, pulmonary embolism, polycythemia and hypercapnia. Pulmonary exacerbation is the most common complication in COPD.

Keywords: COPD, GOLD, FEV1, HTP, AP/A ratio.

Research Line: Chronic Disease noncommunicable

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) causa 2.75 millones de muerte en el año, representando la cuarta causa a nivel mundial y es asociada a morbilidad importante. (1) Es una enfermedad multicomponente que comprende el enfisema en el parénquima pulmonar, inflamación de la vía aérea, disfunción mucociliar, bronquiolitis y cambios estructurales en la vía aérea pequeña. (2)

El diagnóstico y la evaluación de la severidad se lo realizan en base a la espirometría. El parámetro de mayor aceptación es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). (1)

Una complicación frecuente de la EPOC son las exacerbaciones agudas que son episodios graves y se asocian con la rápida pérdida de función pulmonar y con mala calidad de vida. (3) Las hospitalizaciones debido a estas exacerbaciones tienen una mortalidad del 21% a 1 año y del 55% a 5 años. Por ello es necesario identificar a los pacientes en riesgo de sufrir estos episodios. (4)

Las exacerbaciones se definieron como los eventos que llevaron un paciente a recibir antibióticos, corticosteroides o ambos o el que llevó a la hospitalización (exacerbaciones graves). (5) Se caracterizan por aumento de la disnea, de la tos o de la producción de esputos. A menudo son la consecuencia de nuevas cepas de bacterias,

de una infección o de la exposición a la contaminación ambiental. Además de estos desencadenantes, los pacientes con EPOC pueden sufrir aumento de los síntomas respiratorios debido a episodios cardiovasculares manifiestos o subclínicos, tales como isquemia, insuficiencia cardíaca y tromboembolia. Esta última provoca hasta el 25% de las exacerbaciones graves. (1)

El estudio ECLIPSE realizado en el 2008 (2), es un estudio longitudinal de 3 años de seguimiento que evalúa a los pacientes con EPOC con el objetivo de identificar los parámetros predictores de la enfermedad, así como biomarcadores que pueden servir como predictores indirectos. Encontraron que las tasas de exacerbación en el primer año de seguimiento fueron 0,85 por persona para pacientes con estadio GOLD 2 de la EPOC; 1,34 para los pacientes con estadio 3 y 2,00 para los pacientes con estadio 4. En general, el 22% de los pacientes con estadio 2 de la enfermedad, 33% con la etapa 3 y el 47% con la etapa 4 tenía exacerbaciones frecuentes (dos o más en el primer año de seguimiento). (2)

COPDGeneis es un estudio observacional multicéntrico realizado en el 2010 diseñado para identificar factores genéticos asociados con la EPOC. (6) También se enfocaron en las características fenotípicas tomografías de estos pacientes, incluyendo la evaluación del enfisema, atrapamiento aéreo y el engrosamiento de la pared de la vía aérea; de esta manera generaron biomarcadores de imagen que permiten identificación temprana de la enfermedad en grupos de alto riesgo, inclusive se propuso que la EPOC

sea clasificado en subtipos según las características radiológicas encontradas en la tomografía. (7)

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que está asociado con mal pronóstico. (8) Aunque la hipertensión pulmonar se diagnostica generalmente en pacientes con enfermedad avanzada, los cambios en los vasos pulmonares ya son evidentes en las etapas iniciales de la enfermedad, y en los fumadores sin obstrucción del flujo aéreo. Cambios en los vasos pulmonares incluyen: hiperplasia de la íntima, como resultado de la proliferación de células mesenquimatosas y depósito de colágeno, así como disfunción endotelial. (9)

La disregulación de los mediadores derivados del endotelio, factores de crecimiento y mecanismos inflamatorios subyacen a la disfunción endotelial y remodelado vascular. La evidencia experimental sugiere que los productos de humo de cigarrillo pueden iniciar cambios vasculares pulmonares en la EPOC y que, por las etapas avanzadas de la enfermedad, la hipoxia puede amplificar los efectos del humo del cigarrillo en las arterias pulmonares. (10)

La hipertensión pulmonar se produce principalmente en limitación del flujo aéreo avanzado debido vasoconstricción por hipoxia. Sin embargo, se reconoce cada vez más en una enfermedad más leve y la relacionada con la insuficiencia sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la inflamación, y otras condiciones comórbidas. (11) En el

entorno de la EPOC tiene dos implicaciones funcionales y pronósticas: los pacientes con presión arterial pulmonar crecientes tienen una disminución lineal en la distancia recorrida en 6 minutos, y los pacientes con obstrucción del flujo aéreo avanzado con presión media de la arteria pulmonar (PAPm) >20 mm Hg por cateterismo cardíaco derecho tienen mortalidad de 4 años y 7 años. De hecho, la mortalidad está directamente relacionada con el grado de presión de la arteria pulmonar. (12)

La tomografía computarizada se realiza ampliamente en pacientes con sintomatología respiratoria por su sensibilidad y accesibilidad. Entre los diferentes hallazgos que provee es el diámetro de la arteria pulmonar principal y el diámetro aórtico que son de fácil medición. El diámetro de la arteria pulmonar es un predictor confiable de hipertensión pulmonar. (13)

En el estudio Framingham realizado en el 2012 por Truong *et al.* (14) estableció los valores referenciales normales de las dimensiones de la arteria pulmonar principal por tomografía computarizada sin contraste en población sin patologías; los resultados fueron que el promedio era de 29 mm en los hombres y de 27 mm en las mujeres y también establecieron que la relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y de la aorta es de 0,9. (14)

La tomografía computarizada del tórax es útil para la detección de hipertensión pulmonar. (15) El aumento de diámetro de la arteria pulmonar principal es un signo de hipertensión pulmonar como adaptación al aumento de la resistencia vascular pulmonar. Otra medida a ser asociado con la hipertensión pulmonar es una relación mayor de 1 entre el diámetro de la arteria pulmonar principal y la aorta ascendente. (10)

El índice arteria pulmonar/aorta (AP: A) se ha comparado con los parámetros hemodinámicos invasivos, principalmente con la presión de la arteria pulmonar en diversas condiciones de la enfermedad y está más fuertemente correlacionada con la presión arterial pulmonar media en la enfermedad pulmonar obstructiva en comparación con la enfermedad pulmonar intersticial. (16) En los pacientes sin patología cardíaca o enfermedad pulmonar conocida, el índice AP: A es predictivo de mortalidad; mientras que en la EPOC, el índice elevado se correlaciona con un mayor riesgo de exacerbación, superando a otros predictores bien establecidos de estos eventos. (12)

Las exacerbaciones de la EPOC aceleran la disminución de la función pulmonar, resultando en disminución de la actividad física, pobre calidad de vida incremento del riesgo de muerte; y todo esto es responsable de una proporción aumentada en los costos de salud atribuibles al manejo de esta condición. (5) El mayor predictor de exacerbaciones es la propia historia de exacerbaciones, incluso es mejor predictor que la severidad según la clasificación GOLD. (5)

La FEV1 no es muy sensible a los cambios en las vías respiratorias de pequeño calibre, otras medidas pueden con mayor precisión reflejar la función de las vías respiratorias pequeñas. Además, FEV1 es poco sensible a la gravedad del enfisema en la EPOC, y los pacientes con similares FEV1 pueden presentar muy diferentes patologías subyacentes. (17)

Para la evaluación de la gravedad, el FEV1 se correlaciona pobremente con los parámetros clínicos, por ejemplo la disnea, la calidad de vida y el costo de la atención. Para realizar el seguimiento a pacientes con EPOC, los estudios que utilizan disminución del VEF1 para la evaluación de la progresión de la enfermedad usualmente requieren de 3 años, y los costos y esfuerzos asociados con estudios con este tiempo de duración limitar el número de nuevos fármacos que pueden ser considerados como modificadores de la enfermedad. (1)

La asociación entre la mortalidad y FEV1 es considerablemente más fuerte cuando se añaden otras medidas a la ecuación de predicción. Tales medidas deberían idealmente reflejar varios componentes y entre ellos, hay que tomar en cuenta al índice entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta en la evaluación de gravedad de la EPOC y la progresión de la enfermedad. (18)

CAPITULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

2.1.1 Definición.-

Es una enfermedad prevenible y tratable que se caracteriza por limitación al flujo aéreo que usualmente es progresivo y asociado con un aumento en la respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas y del pulmón por partículas nocivas o gases. (1) El concepto de enfermedad progresiva está cambiando, la progresión de la EPOC es muy heterogénea. La mayoría de los pacientes no muestran una disminución estadísticamente significativa del volumen espiratorio forzado. (18)

Para el diagnóstico de la enfermedad es necesario realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo de aire. Esta se confirma demostrando una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) menor de 0,70 luego del uso de un broncodilatador inhalado ($VEF1/CVF < 0,70$ post-BD). (11) Luego se confirma la gravedad y se establece pronóstico. (7)

2.1.2 Epidemiología

La iniciativa BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) estimó en el 2008 que la prevalencia es de 10.1%, siendo mayor en hombres con 11.8% con relación a mujeres con 8.5%. (19)

La prevalencia de EPOC en América Latina es alta. Según el estudio PLATINO oscila entre 7,8% en México y 19,7% en Montevideo, lo que es consistente con la literatura internacional (10%). (20)

2.1.3 Fenotipos

GesPOC indica la importancia de la caracterización de la EPOC en fenotipos clínicos, que son los siguientes: a) fenotipo no agudizador; b) fenotipo mixto EPOC-asma; c) fenotipo agudizador con enfisema, y d) fenotipo agudizador con bronquitis crónica. (7)

La importancia de identificar el fenotipo bronquitis crónica radica en el hecho de que sabemos que la hipersecreción bronquial en la EPOC se asocia a una mayor inflamación en la vía aérea y a un mayor riesgo de infección respiratoria. (21)

El fenotipo enfisema se asocia a una mayor mortalidad, si bien se va a caracterizar por una menor asociación a tener agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica. (6)

2.1.4 Fisiopatología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el resultado de una inflamación crónica de las vías aéreas. La inflamación es iniciada por la exposición crónica de toxinas exógenas (por ejemplo el cigarrillo), causando el daño al epitelio de la vía aérea y activa el sistema inmune innato, dando una respuesta rápida activando las células CD4, CD 8 y células B causando una respuesta inflamatoria crónica extensiva, estrés oxidativo y remodelamiento, resultando en destrucción del espacio alveolar y depósito del tejido conectivo en el subepitelio de la pared alveolar. (22)

Hay disminución de las células T CD4+ Y CD8+ en sangre periférica durante la exacerbación, indicando extravasación de las células T en el sitio de inflamación o en el tejido linfóide organizado. (23)

El grado de inflamación crónica en la EPOC se correlaciona con la severidad de la limitación al flujo aéreo, esto es apoyado por la relación entre la severidad de la obstrucción y la presencia de linfocitos en las vías aéreas pequeñas y la presencia de neutrófilos en esputo. (24) También la colonización bacteriana es más frecuentemente observada en pacientes con EPOC severo lo que sugiere que la colonización induce inflamación y contribuye a la progresión de la enfermedad. (25)

2.1.5 Factores de riesgo para EPOC

En el huésped incluyen factores genéticos, hiperreactividad bronquial, Ig E, déficit de α 1-antitripsina y asma. Entre los factores de exposición está el estado socio

económico, ocupación, contaminación ambiental, infecciones broncopulmonares recurrentes, enfermedades en la infancia y tabaquismo. (26) El principal factor de riesgo es el consumo de tabaco. La prevalencia de consumo de tabaco es variable en ciudades de Latinoamérica (23,9% en San Pablo a 38,5% en Santiago de Chile), predominando en hombres. (11)

2.1.6 Evaluación de la función pulmonar

Varias técnicas han surgido para evaluar la función del pulmón que proporcionan una evaluación cuantitativa e incluyen la espirometría, pletismografía y la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La caminata de los 6 minutos proporciona un medio para evaluar la capacidad de ejercicio y disnea. (27) Mediciones cualitativas de la función pulmonar incluye la disnea modificada por la Medical Research Council (mMRC) (28) y el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). (29)

2.1.6.1 Pruebas de función pulmonar

La espirometría es la prueba más común y ampliamente usada, es el estándar de oro actual para la medición de la función pulmonar. (1) Las principales variables de la espirometría forzada son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). La FVC representa el volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima, expresado en litros. El FEV1 corresponde al volumen máximo

de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC, también expresado en litros. A su vez, el cociente FEV1/FVC muestra la relación entre ambos parámetros. No debe confundirse con el índice de Tiffeneau, que se define como cociente entre el FEV1 y la capacidad vital (VC) lenta. (17)

Clasificación GOLD

La Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD) reconoce el carácter progresivo de la enfermedad y el papel fundamental de la inflamación en su patogenia. La clasificación de la gravedad de la enfermedad se realiza en 4 estadios (Tabla 1). Vienen definidos por la presencia de obstrucción (FEV1/capacidad vital forzada). (1)

Tabla 1. Clasificación de la severidad de la limitación del flujo aéreo

Grado 1	Leve	FEV1 \geq 80 % del valor de referencia
Grado 2	Moderado	50% \leq FEV1 < 80 % del valor de referencia
Grado 3	Grave	30% \leq FEV1 < 50 % del valor de referencia
Grado 4	Muy grave	FEV1 < 30% del valor de referencia

Tomado de: Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2016

La pletismografía mide el volumen residual, la capacidad funcional residual, y la capacidad pulmonar total mediante la ley de Boyle. La principal indicación para realizar una pletismografía corporal es la sospecha de enfermedad restrictiva del tórax. (30)

La difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) es una prueba de intercambio gaseoso que permite evaluar el proceso de transferencia de oxígeno, desde el gas alveolar hasta su unión con la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos. (31) La utilidad de esta prueba es muy amplia pues sirve como prueba complementaria de diagnóstico para dar seguimiento y evaluar la respuesta terapéutica. (30)

2.1.6.2 Caminata de seis minutos

Es una prueba para evaluar la capacidad de ejercicio de acuerdo con las directrices establecidas por la American Thoracic Society. (32) Mide la distancia que un individuo puede caminar, tan rápido como le sea posible, en una superficie dura y plana (usualmente en un corredor de 30 metros) durante un período de seis minutos y esta validada en pacientes con EPOC. (33) Además, parece suficientemente sensible para detectar mejoras en la capacidad funcional después la rehabilitación pulmonar. (34)

2.1.6.3 Evaluación de la disnea y calidad de vida

El cuestionario de la Medical Research Council modificado (mMRC) se ha desarrollado para evaluar el nivel de disnea de un individuo. (1) Consta de 5 grados, no tiene puntos de corte. A mayor grado, menor tolerancia a la actividad debido a la disnea. (Ver tabla) Estudios previos ha demostrado que el mMRC se correlaciona bien con las tasas de mortalidad a los 5 años. (35) Además, fue superior a otras pruebas como el CAT score y el Clinical COPD Questionnaire en predecir toda causa de mortalidad en pacientes con EPOC. (36)

El Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) es un test cualitativo desarrollado para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. (37) Se determina a través de la cuantificación de 3 subescalas: Síntomas, que se refiere a la sintomatología que tiene el paciente, frecuencia y duración de los síntomas; Actividad, en relación a las actividades físicas que están limitadas a causa de los problemas respiratorios y la disnea; e Impacto, que engloba aspectos concernientes a los efectos que tiene la enfermedad en los ámbitos social, laboral, psicológico, y de control en salud. (38) Cada uno de los tres temas se les da una puntuación que oscila entre cero y cien, donde una puntuación alta refleja una mala calidad de vida. En un análisis de regresión demostró una asociación significativa entre las mejoras en el FEV1 y la puntuación SGRQ y un menor riesgo de exacerbaciones de la EPOC. (39)

2.1.7 Tomografía en EPOC

Ayuda en la caracterización fenotípica y comprensión de la diversidad clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las bronquiectasias se puede encontrar en el 33,8% y el engrosamiento peribronquial en el 69,2%. (40) Las mediciones tomográficas del enfisema o las vías aéreas periféricas están significativamente relacionados con la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con EPOC. (41)

El aumento del enfisema medido por TAC se relaciona linealmente con reducciones en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, el volumen sistólico, y el gasto

cardíaco. Estas asociaciones fueron de mayor magnitud entre los fumadores actuales que entre los ex fumadores y los que nunca habían fumado. (42)

La medición cuantitativa del área transversal de los pequeños vasos pulmonares se correlaciona con el grado de enfisema y ayuda a diferenciar entre los fenotipos de la EPOC. (43)

Este estudio de imagen es capaz de detectar cambios en los vasos pequeños en pacientes con EPOC y estas anomalías tienen importantes implicaciones clínicas. (44) En fumadores se caracteriza por reducción distal de los vasos sanguíneos pequeños (<5mm) y pérdida en exceso del tejido vascular. (45) Pero esta evaluación requiere un software especializado y no está disponible habitualmente.

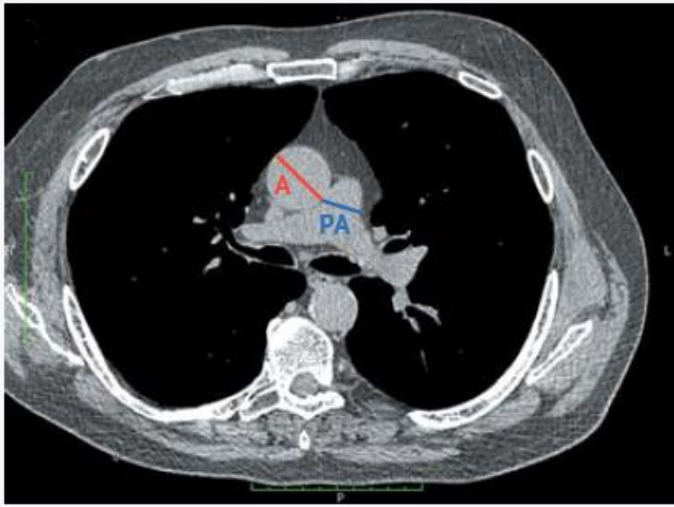
La evaluación de la vasculatura central, incluyendo la arteria pulmonar principal, las ramas derecha e izquierda y la aorta ascendente, es más fácil y asequible y estos vasos pueden ser evaluados usando y las TAC sin contraste o contraste de rutina. (46)

El diámetro de la arteria pulmonar principal se mide en la proximidad a la bifurcación en las arterias pulmonares izquierda y derecha. (47)

La medición de la aorta ascendente en la misma imagen de TAC permite el cálculo del índice A/AP, una medida que tiene buen acuerdo entre observadores. Las mediciones discordantes pueden ser debido a la anatomía variable de la arteria pulmonar principal, en particular cuando se hace su curso oblicuo en la base del corazón. (47) El siguiente

gráfico muestra una medición representativa de la arteria pulmonar principal y el diámetro de la aorta. (16)

Gráfico 1. Medición de la arteria pulmonar principal y aorta



Adaptado de: Wells et al, 2012

2.1.7.1 Valores referenciales del índice AP/A

Lin et al (2009) fueron los primeros en evaluar el índice AP/A mediante tomografía en pacientes sin enfermedad cardiovascular. Los resultados que llegaron a obtener fue que la relación de la arteria pulmonar y la aorta ascendente tuvo una variación entre 0,66 a 1,13. (48) En el análisis multivariado, el diámetro de la arteria pulmonar se asoció significativamente con el peso, La raíz de la aorta ascendente y el diámetro de

la aorta se incrementaron significativamente con la edad y la superficie corporal total, (49) mientras que el índice AP/A se asoció inversamente con la edad.

Truong et al (2012) definió los valores de referencia para el diámetro de la arteria pulmonar y el índice AP/A por tomografía. En esta cohorte, el diámetro de la arteria pulmonar fue de $25,1 \pm 2,8$ mm y el índice AP/A fue de $0,77 \pm 0,09$. Entre los 159 pacientes con EPOC evaluados, el diámetro de la arteria pulmonar fue $25,3 \pm 3,2$ mm y el índice AP/A fue de $0,75 \pm 0,09$. (14) Además, se evaluó un subgrupo de 706 pacientes que tenían enfermedad pulmonar o cardíaca conocida. Encontraron un diámetro de la arteria pulmonar normativo de 29 mm en hombres y 27 mm en las mujeres y un índice de 0,9 para ambos. De los pacientes con EPOC, 2.7% tenían un índice tomográfico $> 0,9$. (14)

2.1.7.2 Índice AP/A y hemodinámica

Ng et al (1999) fueron los primeros en relacionar el índice AP/A medido por TAC con el cateterismo cardíaco derecho en un grupo heterogéneo de 50 pacientes con enfermedades pulmonares y cardíacas subyacentes, encontrado que se correlaciona con la presión media de la arteria pulmonar ($r = 0,74$; $p < 0,00005$) y la resistencia vascular pulmonar ($r = 0,59$, $p < 0,0001$). (50)

Hubo correlaciones más fuertes en los pacientes menores de 50 años de edad, en comparación con los más de 50 años ($r = 0,77$, $p < 0,001$ frente a $r = 0,63$, $p < 0,005$). Con una presión arterial pulmonar media mayor de 20 mm Hg como indicativo de la HTP, el valor del índice > 1 para detectarla tuvo una sensibilidad 70%, especificidad 92%, valores predictivos positivo 96% y valor predictivo negativo de 52%. (50) En el estudio de Mahammedi et al (2013) el índice AP/A > 1 tuvo una sensibilidad de 70.8% y 76,5% de especificidad de 76.5% para la detección de hipertensión pulmonar. (47)

Boerrigter et al (2010) realizó un estudio para evaluar el tamaño de la arteria pulmonar durante el seguimiento en pacientes tratados de hipertensión pulmonar y vigilaron la hemodinámica vascular pulmonar, encontrando que la dilatación progresiva de la arteria pulmonar es independiente del cambio en la presión y el gasto cardíaco y podría llegar a ser independiente de la hemodinámica. (51)

El papel de la dilatación de la arteria pulmonar como un indicador de hipertensión pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar se investigó en una cohorte realizada por Devaraj et al (2008), reportando que la dilatación de la arteria pulmonar se produce en ausencia de la HTP en pacientes con fibrosis pulmonar y por lo tanto es una señal no fiable de hipertensión pulmonar en estos pacientes. Aunque el índice AP/A se correlaciona con la resistencia vascular pulmonar ($r = 0,48$, $P = 0,04$). (52)

Lindenmaier et al (2015) observo una diferencia significativa en los volúmenes de los vasos pulmonares en ex-fumadores con obstrucción al flujo del aire comparado con ex fumadores sin obstrucción. También hubo una correlación con la FEV 1/FVC. (53)

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, Zisman et al (2007) no encontró ninguna relación entre el diámetro de la arteria pulmonar, el índice AP/A con la presión media de la arteria pulmonar. (54) En enfermedad pulmonar intersticial avanzada, la dilatación de la arteria pulmonar tuvo utilidad limitada en predecir HTP. (55)

Sertogullarindan et al (2014) indicó que la medida del diámetro de la arteria pulmonar sugieren la presencia de hipertensión pulmonar en mujeres expuestas al humo de biomasa. (56)

2.1.7.3 Índice AP/A y otros resultados

Nakanishi et al (2013) evaluaron la utilidad del índice tomográfico en pacientes sin enfermedad coronaria que serían sometidos a angiografía coronaria y encontraron que los pacientes con un índice AP/A elevado se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cuando se realizan este procedimiento. (57)

Otros investigadores han evaluado el impacto del índice AP/A para predecir complicaciones en pacientes con embolia pulmonar, no hubo diferencias en la mortalidad. (58)

Asakura et al (2015) encontró que el aumento del tamaño de la arteria pulmonar es un predictor potencial de complicaciones cardiopulmonares postquirúrgicas luego de cirugía de cáncer pulmonar. (59)

2.2 Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

2.2.1 Definición

Las exacerbaciones clásicamente se definen como: el empeoramiento sostenido de las condiciones del paciente que excede las fluctuaciones diarias de la etapa estable, con inicio agudo y necesidad de cambios en la terapia habitual. (60)

El curso de la EPOC supone una disminución rápida del estado de salud después de la segunda exacerbación grave y alta mortalidad en las semanas siguientes a cada exacerbación grave (61) y es un factor determinante relacionado con la calidad de vida del paciente. Dos objetivos estratégicos para el tratamiento de la EPOC deben incluir el retraso de la segunda exacerbación grave y mejorar el tratamiento de las exacerbaciones graves para reducir su mortalidad temprana excesiva. (61)

Las exacerbaciones de la EPOC son eventos importantes en el curso de la enfermedad, ya que:

- Afectan negativamente la calidad de vida de un paciente

- Tiene efectos sobre los síntomas y la función pulmonar que toma varias semanas para recuperarse
- Aceleran la tasa de disminución de función pulmonar
- Está asociada con una mortalidad significativa, sobre todo en aquellos que requieren hospitalización
- Tiene altos costos socioeconómicos. (62)

2.2.2 Escala de severidad de la exacerbación:

- Leve: Una exacerbación tratada con antibióticos, pero sin glucocorticoides sistémicos. Si no se dispone de gasometría se asume la ausencia de insuficiencia respiratoria.
- Moderada: Exacerbación tratada con glucocorticoides parenterales, con o sin antibiótico. Si no se dispone de gasometría se asume la ausencia de insuficiencia respiratoria.
- Severa: Insuficiencia respiratoria tipo 1 con hipoxemia pero sin retención de CO₂ o acidosis. PaO₂< 60 mmHg y PaCO₂<45 mmHg
- Muy severa: Insuficiencia respiratoria tipo 2 con hipoxemia y retención de CO₂ pero sin acidosis. PaO₂< 60 mmHg, PaCO₂>45 mmHg y pH>7.35.
- Amenazante a la vida: Insuficiencia respiratoria tipo 2, descompensada con acidosis y retención de dióxido de carbono. PaCO₂>45 mmHg y pH<7.35. (63)

2.2.3 Criterios de hospitalización:

- Frecuencia respiratoria > 25 min
- Frecuencia cardiaca > 110 min
- PaO₂ < 60mmHg
- Radiografía de tórax anormal
- Enfermedad concomitante grave
- Alteración del estado mental (63)

2.2.4 Estratificación de la gravedad

La gravedad de la EPOC se debe definir de acuerdo a la magnitud de la disnea, número de exacerbaciones, hospitalizaciones, el grado de la obstrucción al flujo aéreo medido por Espirometría y la presencia de signos de insuficiencia respiratoria. Otras variables como la presencia de hipoxemia, HP y/o Cor-pulmonar son marcadores de gravedad de la enfermedad, sin estudios previos a la sospecha de EPOC, más disnea grado II se la clasifica como grave. (11)

2.2.5 Etiología en las exacerbaciones

Se estimó que el 70-80% de las exacerbaciones de EPOC están desencadenadas por infecciones respiratorias virales o bacterianas. (64) El 20-30% restante están asociados con contaminación ambiental o tienen una etiología desconocida. (24) Las exacerbaciones de la EPOC pueden simular otras condiciones clínicas. (65) Tales

como, la insuficiencia cardiaca congestiva y la neumonía, que no solo pueden encubrir el cuadro clínico sino también lo puede complicar la exacerbación. (65)

Entre los microorganismos bacterianos responsables de la exacerbación pulmonar están las bacterias: *Haemophilus influenza* (20-30%), *Streptococcus pneumoniae* (10-15%), *Moraxella catarrhalis* (10-15%), *Pseudomonas aeruginosa* (5-10%) y otras que incluye enterobacterias y *Staphylococcus aureus*. (66)

Los virus que provocan exacerbación de EPOC son: rinovirus (10-15%), Parainfluenza (5-10%), Influenza (5-10%), virus sincitial respiratorio (5-10%), adenovirus (3-5%).

Además, hay bacterias atípicas como: *Chlamydia pneumoniae* (3-5%), *Mycoplasma pneumoniae* (1-2%) y hongos como *Pneumocystis jirovecii*. (66)

La exacerbación de la EPOC, también se relaciona con la tromboembolia pulmonar (r. La prevalencia de trombosis pulmonar fue del 20% y es más alta en pacientes con hospitalización previa. (67)

2.2.6 Factores de riesgo para exacerbaciones

Niewoehner *et al* y Anzueto *et al* en el 2007 determinaron los factores de riesgo para las exacerbaciones de la EPOC que incluye: la edad, severidad de la obstrucción de la

via aérea, producción crónica del moco bronquial, duración de la EPOC, tos productiva, sibilancias crónicas, uso de antibióticos y glucocorticoides sistémicos, uso previo de medicación para EPOC, colonización bacteriana, comorbilidades, calidad de vida e historia previa de exacerbaciones. (68)

2.2.7 Evaluación de la exacerbación

La variedad de síntomas que pueden empeorar durante una exacerbación de la EPOC requiere la utilización de instrumentos estandarizados y validados para evaluar la frecuencia, severidad y la duración de las exacerbaciones. (69)

Una herramienta utilizada es la EXAcercbation of COPD Tool (EXACT), que se ha utilizado en estudios clínicos para detectar y cuantificar las exacerbaciones. Es un registro diario del paciente que se basa en un conjunto de 14 síntomas que caracterizan una exacerbación, agrupados en las subescalas de síntomas respiratorios, síntomas de la tos y el esputo, aumento de la disnea y síntomas constitucionales. (70)

Un estudio reciente mostró que la herramienta EXACTA era eficaz para evaluar la gravedad de la exacerbación y lo compara con la cohorte EPOC Londres Diary. (71)

2.2.8 Comorbilidades asociadas:

Los pacientes con EPOC que son hospitalizados, tienen el doble de comorbilidades en comparación con pacientes ingresados por otra patología, además de una estancia hospitalaria prolongada y una mayor mortalidad comparada con poblaciones controles. (72)

En el estudio de casos y controles de Baty (72) se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson para asignar el score de mortalidad de los pacientes con EPOC y determinó las comorbilidades más prevalentes asociadas a los 3 subtipos de EPOC:

Enfisema

- Insuficiencia respiratoria crónica
- Enfermedad cardiaca inespecífica
- Caquexia
- Hipertensión arterial pulmonar
- Insuficiencia respiratoria inespecífica
- Otras enfermedades cardiacas especificas
- Insuficiencia respiratoria aguda
- Abuso de sustancias psicoactivas
- Neumonía Lobar
- Aneurisma aórtico abdominal

Bronquitis:

- Obesidad, no específica
- Diabetes Mellitus no insulino dependiente
- Hipertensión esencial
- Injuria o lesión de los meniscos
- Hipotiroidismo
- Desórdenes mentales y de comportamiento

Asma:

- Apnea de sueño
- Reflujo gastroesofágico
- Obesidad extrema
- Osteoporosis drogo-inducida
- Ansiedad y depresión
- Hipertensión esencial

2.2.9 Diagnóstico diferencial

Las entidades patológicas que deben ser excluidas como causas de empeoramiento clínico de la EPOC deben ser minuciosamente descartadas, ya que tanto su pronóstico y terapéutica son completamente diferentes y cualquiera de estas enfermedades con

frecuencia coexiste como comorbilidades. Entre estas patologías se encuentran las siguientes (73)

Trastornos respiratorios:

- Neumonía, neumotórax, tromboembolismo pulmonar, derrame pleural y traumatismo torácico.

Trastornos del corazón:

- La insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas y síndrome coronario agudo

Otras condiciones:

- Obstrucción de la vía aérea superior

2.2.10 Pronóstico de la exacerbación pulmonar

La puntuación de DECAF es un sencillo pero eficaz predictor de la mortalidad en pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC y tiene el potencial de predecir con mayor precisión el pronóstico y lugar de triaje y nivel de atención. (74)

El sistema mostró una excelente discriminación (área bajo la curva ROC) de 0.86, con I.C. del 95% entre 0.82 y 0.89. Además, en el subgrupo de pacientes con neumonía coexistente, DECAF probó ser un mejor predictor de la mortalidad que el CURB-65. (75)

DECAF Score consiste en 5 parámetros que evalúa la disnea, eosinopenia, consolidación pulmonar, acidosis (pH<7.3) y fibrilación auricular. (Ver Tabla 2)

Los predictores independientes de la estancia hospitalaria prolongada (≥ 6 días) son la insuficiencia respiratoria crónica, la saturación baja al ingreso, alto nivel de HbA1c y aislamientos positivos en cultivo de esputo. (74)

Tabla 2. Puntuación DECAF

	Puntaje
D Disnea *eMRCD 5a	1
Disnea **eMRCD 5b	2
E Eosinopenia $< 0.05 \times 10^9/l$	1
C Consolidación	1
A Acidosis pH < 7.3	1
F Fibrilación auricular	1
Total	6

eMRCD: extended Medical Research Council dyspnoea

eMRCD a (*): paciente capaz de bañarse o vestirse, o ambos, por sí mismo

eMRCD b (**): paciente que requiere asistencia para bañarse o vestirse o ambos

Interpretación:

Puntos	Mortalidad intrahospitalaria	Mortalidad a los 30 días
0	0,5%	1,5%
1	2,1%	3,8%
2	8,4%	11,9%
3	24%	27,2%
4	45,6%	45,6%
5	70%	70%
6	> 70%	> 70%

Tomado de: Steer J, Gibson J, Bourke S. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012 August; 67: p. 970-976.

Los predictores independientes de cuidado intensivo prolongado (durante ≥ 48 horas) fueron antecedentes de tuberculosis pulmonar, insuficiencia respiratoria crónica, la saturación baja al ingreso, recuento alto de leucocitos y cultivo positivo aislados en el esputo. (76) Las causas que contribuyen a muerte prematura en pacientes hospitalizados con exacerbación severa de la EPOC son complicaciones concomitantes, como la falla cardíaca, neumonía y embolia pulmonar. (77) Entre los parámetros que se asocian con mortalidad a corto plazo incluye: hipotensión (78), taquicardia, hiperglicemia (79), anemia, urea y biomarcadores como la procalcitonina. (80)

Singayanagam et al (2012) identifico factores asociados a mortalidad a largo plazo que incluye características demográficas y comorbilidades (edad, IMC, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, malignidad y enfermedad isquémica coronaria) y dos factores relacionados con las características subyacentes del EPOC (FEV 1 y uso de oxígeno domiciliario). (81)

Seemungal et al (2000) han demostrado que el promedio del tiempo para la recuperación de los síntomas de una exacerbación pulmonar es de 7 días (de 4 a 14 días); sin embargo, hay un número significativo de casos en los que no se alcanzó la plena recuperación. (82) Otro estudio demostró que los pacientes que buscan tratamiento más pronto experimentan una recuperación más rápida y una mayor calidad de vida que los pacientes con exacerbaciones sin tratamiento. (83)

2.2.11 Manejo

El objetivo del manejo de la exacerbación en la EPOC es minimizar el impacto de la enfermedad actual y prevenir el desarrollo de exacerbaciones subsecuentes. El manejo ambulatorio o intrahospitalario depende de la severidad de la presentación; Para el tratamiento ambulatorio es suficiente con terapia farmacológica que incluya: broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos.

2.2.11.1 Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores inhalados

En la exacerbación permanece como pilar el tratamiento a base de: B2 agonistas de acción corta que actúan aumentando la concentración de monofosfato de adenosina cíclico y de agentes anticolinérgicos que son antagonistas no selectivos de los receptores muscarínicos. (1)

La ALAT, recomienda aumentar la frecuencia de la terapia broncodilatadora con SABAS, cuando la expectoración es purulenta usar antibióticos que cubran los patógenos etiológicos frecuentes. (11) Los GCS son beneficiosos en las exacerbaciones acortan el periodo de recuperación, mejoran la función pulmonar y la hipoxemia en especial en pacientes con EPOC grave. Recomiendan hidrocortisona 25

a 50mg cada 6 horas o metilprednisona 10 a 20mg cada 8hora y cambiar a VO prednisona 30 a 40mg VO, por 7 a 14 días.

En una cohorte prospectiva de seguimiento del estudio COPDGene, se recluto 2113 con EPOC, que fueron clasificados en grupos según la medicación que usaban: la triple terapia con tiotropio, beta-agonistas de acción prolongada / corticosteroides inhalados; El tiotropio solo y broncodilatadores de acción corta. Se registraron el auto-reporte de las exacerbaciones en teléfono y encuestas de seguimiento longitudinales basados. Los resultados reportaron que los usuarios de tiotropio mostraron una tendencia hacia menores tasas de exacerbaciones (OR = 0,69 [IC del 95%: 0,45; 1,06], p = 0,09) en comparación con los demás grupos, especialmente en sujetos sin asma concomitante (OR = 0,56 [95% CI 0,31, 1,00], p = 0.05). (84)

Antibióticos

Los pacientes con EPOC que presentan un empeoramiento de la disnea, aumento del volumen y la purulencia del esputo, se requiere ofrecer la terapia antimicrobiana. (85) Si se prescribe antibióticos, el tratamiento debe incluir la cobertura de Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae y Moraxella catarrhalis en todos los casos, pero puede necesitar cobertura para otras bacterias (tales como Gram-negativos) dependiendo de la condición de la paciente. (11) Los antibióticos, en particular los macrólidos y fluoroquinolonas, cuando se administra en condiciones adecuadas, acortan el curso clínico y previenen el deterioro grave.

Las posibles complicaciones derivadas de la EPOC grave no tratada superan los posibles riesgos derivados del uso de la terapia con antibióticos. (85) Además, las acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras adicionales de algunos antibióticos pueden contribuir a su eficacia del tratamiento. (86)

2.2.11.2 Tratamiento no Farmacológico de las Exacerbaciones

Oxigenoterapia

Es el tratamiento para la insuficiencia respiratoria, que se define como la incapacidad de los pulmones y del aparato respiratorio para asegurar una adecuada oxigenación sistémica y correcta eliminación del dióxido de carbono. Además se clasifica en “tipo 1” cuando hay una PO₂ baja con PCO₂ normal y “tipo 2” si la PCO₂ es alta. (87)

En un estudio de cohorte español de 2.487 pacientes que acudieron al servicio de urgencias con una exacerbación aguda de la EPOC, el 50% tenía hipoxemia en la presentación (SatO₂ < 90%) y el 57% tenía una PCO₂ de >45 mm Hg. (88)

La administración de O₂ dirigida a corregir la hipoxemia Oxígeno por cánula nasal iniciar con 2 l/min o máscara de Venturi (FiO₂ de 0.24 -0.28) para saturación mayor de 90% o PaO₂ >60mmHg sin provocar acidosis respiratoria. Usar aire comprimido y no oxígeno al realizar nebulizaciones para evitar desarrollo de hipercapnia y acidosis respiratoria. Pacientes que persiste hipoxemia, administrar FiO₂ más alta o iniciar VM. (88)

Ventilación Mecánica no Invasiva

Se ha demostrado que la ventilación mecánica no invasiva es efectiva junto a la terapia médica estándar en el tratamiento de insuficiencia respiratoria aguda, independientemente si hay o no acidosis respiratoria. (89) De esta manera, mejora los síntomas, los parámetros gasométricos, la autonomía respiratoria y la clase funcional.

Además, evita la necesidad de intubación, disminuye la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. Indicada en pacientes con falla respiratoria hipercápnica que no responde a terapia convencional. Es importante monitorizar FR, PCO₂, pH, Glasgow cada 2 horas si no mejora proceder a la intubación orotraqueal. (1) En pacientes con hipertensión pulmonar severa se asocia a resultados pobres al tratamiento con ventilación no invasiva. (89)

Ventilación Mecánica Invasiva

Los pacientes con exacerbación grave o que no responden a la VMNI deben ser intubados e iniciar VM. Criterios de Intubación: Paro respiratorio, signos progresivos de fatiga respiratoria, coma o empeoramiento del estado de conciencia, inestabilidad hemodinámica, fallo terapéutico o no tolerancia de la VMNI. (90) Tratamiento Quirúrgico Trasplante pulmonar proporciona mejoría funcional y sintomática, se puede considerar en pacientes menores de 65 años y enfermedad muy avanzada que cumplan los criterios generales de trasplante. La cirugía de volumen pulmonar (CRVP) proporciona mejoría funcional y sintomática en pacientes con enfisema heterogéneo

de predominio en lóbulos superiores y baja tolerancia al esfuerzo. La cirugía de volumen pulmonar (CRVP) está contraindicada en los pacientes con enfisema homogéneo, FEV1 <20% (A). En pacientes altamente seleccionados, la bullectomía puede mejorar la función pulmonar y la disnea. (1)

Factores de riesgo para una evolución desfavorable: edad mayor a 70 años, fracasos de tratamientos previos, disnea importante, al menos 3 exacerbaciones en el año anterior, comorbilidad significativa principalmente cardiovascular, uso de corticoides y antibióticos previamente, desnutrición, FEV 1 menos del 40%, Oxigenoterapia domiciliaria. (90)

2.3. Hipertensión pulmonar en EPOC

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la EPOC y se asocia a un mal pronóstico. El desarrollo de la hipertensión pulmonar predice de forma independiente la reducción en la expectativa de vida. (91) Aunque la HTP usualmente se diagnostica en estados avanzados, los cambios en los vasos pulmonares se encuentran en estados tempranos de la enfermedad, estos cambios incluyen: disfunción endotelial e hiperplasia de la íntima resultado del depósito de tejido elástico y colágeno, además de proliferación de células mesenquimatosas. (92)

2.3.1 Definición

La hipertensión pulmonar se define teniendo en cuenta el valor de la presión media existente en la arteria pulmonar. Algunos autores ponen el límite en 20 mmHg, (93) pero recientemente se han considerado 25 mmHg siempre en condiciones de reposo y al nivel del mar. (94) En los últimos simposios mundiales de HP celebrados en Venecia (Italia)¹ y en Dana Point (Estados Unidos), se clasifica a la HP asociada a las enfermedades pulmonares o a una hipoxemia en el tercer grupo. Aquí, aunque suele ser leve o moderada, la HP también puede ser grave e incluso existir sin necesidad de una obstrucción al flujo aéreo importante. En este último caso, se la ha denominado HTP desproporcionada y ocurre en un subgrupo de pacientes que no encaja con ninguno de los grupos de la última clasificación de Venecia. (95)

En general, se ha considerado como una HTP severa que presenta una PAPm mayor de 35 mmHg, a pesar de un tratamiento óptimo para la EPOC, que incluya la oxigenoterapia continua domiciliaria. (96) El Cor pulmonale se define como el aumento del ventrículo derecho por una hipertrofia o una dilatación, consecuencia de las alteraciones del parénquima pulmonar, de la caja torácica o del control de la respiración. (95)

2.3.2 Clasificación de la Hipertensión Pulmonar

Durante el Quinto Simposio Mundial celebrada en Niza, Francia, el consenso mantiene la clasificación clínica anterior de la hipertensión pulmonar en la que la divide en 5 grupos de la siguiente manera: (97)

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar, que incluye: idiopática, hereditaria, inducida por drogas y tóxicas, asociado con enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, las cardiopatías congénitas y la esquistosomiasis.

Grupo 2. La hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda: disfunción sistólica y diastólica ventricular izquierda, enfermedad valvular, miocardiopatías congénitas

Grupo 3. La hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y / o hipoxia: EPOC, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño e hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud.

Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Grupo 5. La hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claras: trastornos hematológicos como la anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía, trastornos sistémicos como la sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, Trastornos metabólicos como la glucogenosis, enfermedad de Gaucher, trastornos de la tiroides

2.3.3 Prevalencia de Hipertensión Pulmonar en EPOC

La determinación de la prevalencia ha tenido dificultades en obtener datos validos desde una población adecuada, la principal razón es porque el cateterismo cardiaco derecho no puede ser realizado a gran escala y también es conocido que la ecocardiografía sola es sujeto de errores. (98) Weitzenblum *et al.* en un estudio con una muestra de 175 pacientes con limitación severa del flujo del aire (índice promedio FEV1/FCV de 40%) observaron que la prevalencia de hipertensión pulmonar, definida como presión de la arteria pulmonar > 25mmHg, fue del 35%. (99)

En dos estudios conducidos en Francia hechos por Thabut et al. (100) y Chaquat et al encontraron que el 13.5% y el 3.8%, tienen respectivamente hipertensión pulmonar severa. En pacientes hospitalizados por EPOC se encontró que el 38.7% tenían hipertensión pulmonar. (101)

2.3.5 Fisiopatología

Entre los mecanismos comunes citados, se encuentra: la hipoxia crónica con vasoconstricción, (91) comorbilidades cardíacas resultando en la disfunción ventricular izquierda y elevaciones posteriores en las presiones de llenado del corazón izquierdo, el remodelado vascular pulmonar y la destrucción del parénquima pulmonar con pérdida de superficie capilar. (10)

La base estructural de la hipertensión pulmonar incluye tres mecanismos: remodelación, reducción en el número total de vasos pulmonares y trombosis pulmonar. (102)

En la EPOC hay cambios en los vasos pulmonares predominantemente en los vasos de pequeño tamaño; la hiperplasia de la íntima es más esta pronunciada en arterias con diámetro de < 500 μm . (92) es ocasionada por la proliferación de células que expresan marcadores mesenquimales como la vimentina y α -actina del musculo liso. (103) Además hay infiltración de células inflamatorias sobre el tejido adventicio de las arterias constituido por linfocitos T con predominio de CD8+. (104)

Cambios de la función endotelial se asocia con expresión reducida de la sintetasa de oxido nítrico endotelial (eONS) (92), mientras que Seimetz et al. demostró una regulación al alza del oxido nítrico inducible (ONi). (105)

Las arterias pulmonares en pacientes con EPOC, también expresan incremento del factor de crecimiento endotelial y del factor de crecimiento beta transformante del receptor II. (105)

La presión de la arteria pulmonar representa la suma de la presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP) y de la presión en la circulación pulmonar. Este último es el producto del gasto cardiaco (GC) y la resistencia vascular pulmonar (RVP). En consecuencia, se puede escribir: (105)

$PAP = PCP (GC \times RVP)$.

Una proporción relativamente alta (19%) de los pacientes con EPOC tienen una presión en cuña de la arteria pulmonar elevada y la mayoría de estos pacientes tenían una enfermedad del corazón izquierdo asociado. (26)

La hipertensión pulmonar se debe a la hiperinflación dinámica en pacientes enfisematosos y a la disfunción diastólica ventricular izquierda secundaria a comorbilidades cardiovasculares o por la llamada interdependencia ventricular. (106)

Los factores que conducen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar en la EPOC son numerosos, pero la hipoxia alveolar es predominante. Además, informes recientes han sugerido que la inflamación puede contribuir a la remodelación vascular pulmonar en la EPOC. Entre los demás factores se encuentran los siguientes: Enfisema del lecho vascular, vasoconstricción hipoxia alveolar, acidosis hipercápnica, hiperviscosidad por policitemia, inflamación pulmonar y sistémica. (97)

2.3.6 Cuadro clínico

La Hipertensión pulmonar generalmente comienza con disnea progresiva y puede producir síncope cuando hay insuficiencia del ventrículo derecho. (93) El edema y la ascitis son signos tardíos. El paciente puede sufrir angina de pecho y arritmias, especialmente aleteo auricular con descompensación hemodinámica súbita. En la hipertensión pulmonar por tromboembolia, puede haber hemoptisis. (9)

Al examen físico el paciente puede tener cianosis, facies pletóricas, aleteo nasal. Al examinar el cuello el pulso yugular es prominente, que refleja los cambios de presión de la aurícula y ventrículo derechos. (9)

En el examen cardiovascular el choque de la punta se encuentra desplazado y a la auscultación existe un desdoblamiento del segundo tono con el componente pulmonar más acentuado. También puede encontrarse un clic de eyección, así como un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea y frecuentemente se ausculta un cuarto ruido dependiente del ventrículo derecho. (9)

Además, se encuentran los datos relacionados a la EPOC como estertores y datos de hiperinflación pulmonar. En el abdomen se puede encontrar hepatomegalia, rara vez esplenomegalia o ascitis y en las extremidades algunos pacientes tienen hipocratismo digital, así como edema de miembros inferiores. (9)

2.3.7 Estudios complementarios

Se incluye los estudios básicos: electrocardiograma, radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar. El electrocardiograma puede mostrar signos de sobrecarga ventricular derecha y la radiografía de tórax agrandamiento de las arterias pulmonares

o cardiomegalia en el 80-90% de los casos. Sin embargo, el electrocardiograma y la radiografía de tórax normales no excluyen la HTP. (93)

Otro elemento de ayuda es el péptido natriurético cerebral, que también tiene importancia pronóstica. Las concentraciones bajas de este marcador al inicio y la mejoría durante el seguimiento se asocian con mejor evolución. (97)

La prueba ergométrica sobre cinta deslizante tiene valor para evaluar la gravedad de la HTP, el pronóstico y la respuesta terapéutica. (106)

2.3.8 Estudios por imágenes

Se incluye ecocardiografía, que puede estimar la presión arterial pulmonar sistólica, junto con otros hallazgos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar, pero puede sobreestimar el valor de la presión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. (42)

El estudio de perfusión pulmonar con isótopos es de gran sensibilidad para diagnosticar la HTP por tromboembolia crónica y cuando es normal excluye este diagnóstico. La tomografía computarizada pulmonar de alta resolución permite ver el árbol arterial pulmonar y muestra numerosos signos de importancia diagnóstica; algunos de ellos son sutiles y pueden pasar inadvertidos para el radiólogo de poca

experiencia. La tomografía tuvo una sensibilidad del 73% y especificidad del 84% para identificar hipertensión pulmonar. (107)

Las imágenes de resonancia magnética tienen la ventaja de no producir radiación y permiten evaluar cuantitativamente la función y la estructura cardíaca, el pronóstico y la respuesta terapéutica. (108)

2.3.8.1 Cateterismo cardíaco

Si los estudios no invasivos apoyan el diagnóstico de hipertensión pulmonar, es necesario el cateterismo cardíaco para confirmarlo por medición directa de la presión pulmonar. (7) Otro estudio de valor diagnóstico para la HTP por tromboembolia es la arteriografía pulmonar por cateterismo derecho. Este método permite determinar el volumen minuto cardíaco, la presión capilar de enclavamiento, que equivale a la presión de la aurícula izquierda. El aumento de este último parámetro sugiere HTP secundaria a patología en el corazón izquierdo. (106)

Los cambios en la saturación de oxígeno entre las cavidades derechas sugieren un cortocircuito intracardíaco. Las pruebas de vasorreactividad con óxido nítrico inhalado identifican pacientes con HTP idiopática que pueden responder al tratamiento prolongado con bloqueadores de los canales de calcio. Una respuesta positiva es la

reducción de ≥ 10 mm Hg de la presión media de la arteria pulmonar y a menos de 40 mm Hg sin que se produzca caída del volumen minuto. (94)

2.3.9 Pronóstico

La hipertensión pulmonar en la EPOC es un factor pronóstico independiente, de esta manera, pacientes con la misma limitación al flujo aéreo, pero con presión pulmonar en valores por encima de lo normal tienen menor expectativa de vida.

La tasa de progresión de HTP en la EPOC es normalmente lenta (un aumento de la PAP media <1 mm de Hg / año). (8)

La terapia con oxígeno a largo plazo mejora la supervivencia en pacientes con EPOC hipoxémico. Sin embargo aunque el paciente se encuentre con oxígeno suplementario, la presión de la arteria pulmonar sigue siendo un excelente factor pronóstico en estos pacientes (11). En un reciente estudio, los pacientes con PAP > 25 mmHg tenían una tasa significativamente menor de supervivencia a los 5 años en comparación con pacientes sin hipertensión pulmonar (33% frente a 66%; p, 0,001;). (104)

Es importante destacar que, una PAP > 18 mmHg se asoció con un aumento en el riesgo de exacerbación grave en pacientes con EPOC moderada a limitación del flujo aéreo grave. (104)

2.3.10 Tratamiento médico específico

2.3.10.1 Bloqueantes de los canales del calcio

Aproximadamente, el 10% de los pacientes con HTP responden a la prueba de vasorreactividad durante el cateterismo derecho. La mitad de los pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio, como el diltiazem (480-720 mg/día) o la nifedipina ajustada a 60-120mg/día. (8)

Pese a que pueden producir una ligera mejora en la hemodinámica pulmonar, su administración es generalmente acompañada por el empeoramiento del intercambio gaseoso. (8)

2.3.10.2 Prostanoides

El iloprost por inhalación, que posee una vida media de 30 minutos, administrado 7 veces por día mejoró la capacidad funcional y la función hemodinámica. El mismo beneficio se observó en un estudio aleatorio controlado por placebo de gran envergadura con el treprostnil, que posee una vida media de 4 horas. (106)

2.3.10.3 Antagonistas de los receptores de endotelina

Se aprobó el empleo del bosentan y del ambrisentan que se administran por vía oral y mostraron ser eficaces en estudios controlados. El bosentan puede producir daño

hepático reversible y por lo tanto, se deben realizar hepatogramas mensuales. (8)

2.3.10.4 Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

El sildenafil y el tadalafil, inhiben a la 5-fosfodiesterasa, que degrada al óxido nítrico encargado de aumentar la relajación vascular pulmonar y reducir la proliferación celular. (106) La evaluación tomográfica computarizada cuantitativa de las arterias pulmonares centrales reveló un mayor volumen arterial y una mayor área de sección transversal en los lóbulos inferiores de los fumadores, lo que sugiere la ampliación arterial en respuesta al aumento de la resistencia periférica. Después de sildenafil, el área transversal arterial disminuyó en los fumadores, pero no disminuyó en pacientes que no fuman ($P < 0,01$). (108)

2.3.11. Oxígeno suplementario

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la terapia de oxígeno a largo plazo disminuye la hipertensión pulmonar y mejora en gran medida la supervivencia, aunque la corrección de la hipoxia alveolar es sólo parcial. (91) Para que disminuya progresivamente debe ser administrado más de 18 h / día, aunque los valores de presión de la arteria pulmonar rara vez vuelven a la normalidad. (8)

2.4. Fibrilación auricular en EPOC

Es la arritmia cardíaca más frecuente y está asociado con un pronóstico desfavorable, aumentando el riesgo de accidente cerebrovascular y muerte. (109)

En pacientes con EPOC tienen 4.41 veces más riesgo de tener fibrilación auricular (95% CI 4.00-4.87). La presencia de EPOC se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular en los pacientes con fibrilación auricular, pero no se asoció con el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. (110)

En la enfermedad pulmonar con hipoxia crónica, la función cardíaca de cámaras izquierdas es usualmente normal, lo que es demostrado por la fracción de eyección normal, la presión en cuña pulmonar y el gasto cardíaco conservado. (96)

La hipoxemia e hipercapnia que se presenta en la EPOC pueden estar asociados con fluctuaciones del sistema nervioso autónomo, cambios en la presión intratorácica y en la hemodinámica cardíaca, con posible distensión auricular y remodelación, cada una de las cuales conduce a la fibrilación auricular. En particular si la hipercapnia causa significativa disminución en los valores de Ph. (111)

Shan et al (2016) señaló que los pacientes que tienen EPOC secundario a tabaquismo tienen mayor prevalencia de tener fibrilación auricular y concluyo que hay una

respuesta profibrotica a la nicotina, con aumento en la expresión del Factor del Crecimiento Beta (TGF-B1). (112)

Los agentes utilizados para mejorar la función pulmonar, en particular agonistas beta-adrenérgicos y teofilinas pueden causar taquiarritmias y los agentes utilizados en el control de la FA, en particular sotalol, propafenona, y betabloqueantes no selectivos, pueden causar broncoespasmo. (113)

Los síntomas pulmonares en la EPOC pueden llegar a empeorar el desarrollo de la FA, debido al aumento de la frecuencia cardiaca irregular, así como la reducción del llenado diastólico ventricular. (114) El retraso de conducción electromecánica de la aurícula derecha, la despolarización auricular prolongada y no homogénea auricular, pueden ser los mecanismos subyacentes en el desarrollo de FA en pacientes con EPOC. (115)

2.4.1 Progresión a fibrilación auricular persistente

Vos et al, señalo que hay una alta probabilidad que los pacientes hayan tenido FA paroxística progrese a ser persistente. Los factores conocidos causantes de remodelamiento estructural auricular son predictores independientes de progresión, por lo que resulto el score HATCH que incluye: insuficiencia cardiaca, edad, evento

cerebrovascular, EPOC e HTA. Cerca del 50% de los pacientes con HATCH >5 progresa a fibrilación auricular persistente. (116)

2.4.2 Tratamiento.-

El tratamiento de la FA en pacientes con EPOC representa un desafío clínico, especialmente en términos de la terapia antitrombótica. La estratificación de riesgo tromboembólico, tales como las puntuaciones CHADS2 y CHA2DS2 VASc, y las calificaciones de riesgo hemorrágico, al igual que el HAS-BLED y el HEMORR2HAGES score tienen limitaciones cuando se aplica en estas condiciones. (109) Sin embargo se lo debe utilizar, el acrónimo CHA2DS2-VASc incluye: insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular, hipertensión, edad >75 años, diabetes, evento cerebro vascular, sexo femenino. (117) La tasa de eventos isquémicos en el primer año con score = 0 es de 0.84%, score =1 de 1.75%, score = 2 de 2.69% y con score = 3 es de 3.2%. (117)

Nuevos anticoagulantes orales

2.4.2.1 Dabigatran

Es un inhibidor de la trombina, en un estudio de fase III, RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate) encontró que usar dabigatran 150mg dos veces al día era superior a usar de 110mg y también era superior

a la warfarina en prevenir eventos isquémicos. Pero sin diferencia significativa en eventos hemorrágicos mayores. (118)

2.4.2.2 Rivaroxaban

Actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación X (factor Xa), El ensayo aleatorizado, doble ciego ROCKET-AF en pacientes con fibrilación auricular se encontró que rivaroxaban no fue inferior a la warfarina para la prevención del ictus o embolia sistémica. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de hemorragia grave, aunque la hemorragia intracraneal y fatal fue menos frecuente en el grupo de rivaroxaban. (119)

Hay un riesgo significativo de eventos tromboembólicos en exacerbaciones de la EPOC, por lo que se recomienda medidas tromboprolifácticas incluyendo el uso de heparina subcutánea o HBPM. (1)

La ablación con catéter puede ser un método eficaz y seguro los pacientes con EPOC, aunque pueden estar asociados con un aumento de tasa de recurrencia después de la ablación. (OR 1.9, 95% CI 1.07–3.557, $p = 0.029$). (120)

2.5. Embolia pulmonar en EPOC

Es un estado patológico por la formación de trombos en el sistema venoso que migran y embolizan el árbol bronquial. (67)

En pacientes con EPOC es una condición indispensable evaluar la probabilidad de embolismo pulmonar, mediante el cuadro clínico y los factores de riesgo a esto se pueden agregar pruebas fácilmente obtenibles como son: el electrocardiograma, ecocardiograma, gasometría arterial, oximetría de pulso, dímero-D, troponinas y Rx de tórax. Se trata pues de la parte más importante del proceso diagnóstico establecer la probabilidad pretest, existen para esto modelos de evaluación clínica como el de Wells o Geneva. (121)

Choi et al (2013) hizo el estudio más reciente de embolia pulmonar en EPOC, en el cual reporta una prevalencia de 5%. (121) Aunque en estudios previos describen prevalencia más alta de 24.7%. Incluso consideraron que uno de cada cuatro pacientes con EPOC que requieren hospitalización por una exacerbación aguda puede tener embolia pulmonar. (122)

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se ha estimado que ocurre en 0.1-0.5% de los pacientes que sobreviven a una embolia pulmonar (EP), pero los estudios prospectivos más recientes sugieren que su incidencia puede ser mucho mayor. (123)

La identificación y el tratamiento de la hipertensión pulmonar temprana son fundamentales para prevenir progresión de la enfermedad. (124)

La limitación para realizar el diagnóstico diferencial entre TEP y EPOC radica en la similitud del cuadro clínico. El estudio de Tille-Leblond (2006) falló en identificar diferencias significativas en la ocurrencia de disnea, dolor torácico, hemoptisis, tos o palpitations en los dos grupos. (125)

Rutschmann encontró que pacientes con TEP presentaron más frecuentemente dolor torácico, síncope y reportaron menos frecuentemente tos o esputo purulento. En este estudio, aproximadamente el 28% de los pacientes reportaron dolor torácico en el momento del inicio del cuadro clínico (42% en aquellos con TEP y 19% en aquellos sin TEP $P < 0,008$). El dolor torácico fue descrito como pleurítico (50%), opresivo (6%), reproducido con la palpación (2%) y no pleurítico (7%) (126)

2.5.1 Diagnóstico

2.5.1.1 Evaluación de probabilidad clínica

El test más utilizados de predicción es el ofrecido por Wells et al. (127) Propone dos esquemas de clasificación; uno basado en probabilidades (baja, intermedia y alta) y otro dicotomiza la TEP como probable e improbable. (128) (Ver tabla 3)

Tabla 3. Predicción clínica de embolia pulmonar: Escala de Wells

	Puntaje
Signos o síntomas de Trombosis Venosa Profunda:	1,5
Otros diagnósticos son menos probables que TEP:	1,5
Frecuencia Cardíaca mayor o igual que 100:	1,5
Inmovilización > 3 días o Cirugía en las últimas 4 semanas:	1
Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP:	1
Hemoptisis:	3
Enf. Neoplásica en tratamiento en los últimos 6 meses, o cuidados paliativos:	3
Total	12,5

Probabilidad: Baja 0-1, Intermedia 2-6, Alta >7

Tomado de: Wells P, Anderson D, Rodger M, Ginsberg J, Kearon C, Gent M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar; 83(3): p. 416-20

El puntaje de Geneva es otro modelo de predicción que tiene la ventaja de que está basado enteramente en variables clínicas y es independiente de las tendencias o juicio implícito del clínico. Cuenta con ocho variables y cada una tiene un valor. De acuerdo al puntaje obtenido la probabilidad de TEP es baja de cero a tres puntos; intermedia con cuatro a diez puntos y alta con once o más puntos. La probabilidad clínica de tener TEP es de 8%, 28% y 74% respectivamente. (129) (Ver tabla 4)

Tabla 4. Predicción clínica de embolia pulmonar: Escala de Geneva

	Puntaje
Igual o mayor de 65 años:	1
TEP o TVP previos:	1
Cirugía o Fractura de menos de un mes:	1
Malignidad:	1
Dolor unilateral en Extremidad Inferior:	1
Hemoptisis:	1
Frecuencia cardíaca 75 a 94:	1
Frecuencia cardíaca 95 o mayor:	2
Dolor a la palpación profunda de la pierna, y edema unilateral:	1

Probabilidad: Baja 0-3, Intermedia 4 – 10, Alta >11

Tomado de: Le Gal G, Righini M, Roy P, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006 Feb; 144(3): p. 165-71

2.5.1.2 Dímero D

Sohne et al (2006) encontró que la combinación de un pretest de probabilidad baja y un dímero D negativo entre pacientes con edad avanzada, neoplasia previa, insuficiencia cardíaca y EPOC son suficientes para excluir embolia pulmonar en 98% de los casos. (130) El valor límite de dímero D ajustada por la edad recién sugerido, definida como la edad, multiplicado por 10, puede ser utilizado con seguridad para excluir la embolia pulmonar en pacientes con una probabilidad baja o intermedia.

(131)

2.5.1.3 Péptido natriurético tipo B (PNB)

Puede estar elevado en cualquier patología que causa la dilatación del ventrículo derecho incluyendo TEP aguda, EPOC, hipertensión pulmonar con cor pulmonale, y shunt de izquierda a derecha, provocando sobrecarga ventricular. Tales elevaciones son generalmente más pequeñas que las apreciadas en la insuficiencia cardíaca ventricular izquierda. (132) Ha servido más como una herramienta de pronóstico relacionado a la gravedad de la disfunción ventricular derecha como resultado de la presencia de TEP. (133) Los niveles elevados de PNB pueden ayudar a identificar a pacientes con alto riesgo de muerte y de eventos adversos, el valor predictivo negativo de los niveles normales de PNB es sin duda más útil para los clínicos para seleccionar pacientes con una probabilidad de no requerir seguimiento. (134) Un punto de corte superior a 90 pg/ml se asoció con una razón de riesgo de 28,4 para la disfunción ventricular derecha. (135,136)

2.5.1.4 Troponinas

En EPOC sin complicaciones, los valores de troponina son negativos y útil para descartar isquemia cardíaca aguda como causa de la descompensación respiratoria. Giannitsis et al (2000) informaron que la presencia de valores de troponinas superiores a 0,1 ng/ml, era indicativo de disfunción ventricular derecha asociada con una mayor morbilidad y mortalidad. (137) La medición de troponinas a la admisión puede mejorar la evaluación del riesgo de los pacientes que serán sometidos a embolectomía quirúrgica abierta debido a TEP aguda. (138)

2.5.2 Pronóstico

La evaluación pronóstica es importante para el manejo de pacientes con embolia pulmonar aguda, La score de PESI tiene poder discriminatorio para predecir la muerte a corto plazo y eventos adversos, el PESI y la sPESI tienen una precisión similar, pero sPESI es más fácil de usar. (139)

2.6. Otras complicaciones

2.6.1 Hipercapnia

La hipercapnia crónica ocurre en casos de lesión en el control respiratorio combinado con la incapacidad en el manejo del HCO_3 por los riñones, resultando en una presión del dióxido de carbono $> 45\text{mmHg}$. (140)

No ocurre en todos los pacientes con EPOC, cuando hay exacerbaciones y se encuentran hospitalizados revierten a la normocapnia luego de recuperarse. (141)

Algunos estudios reportaron que la hipercapnia fue un indicador de pobre pronóstico en pacientes con EPOC. En pacientes hospitalizados la ventilación con presión positiva no invasiva pueden mejorar el pronóstico de pacientes con hipercapnia. (142)

2.6.2 Policitemia

La presencia de policitemia en enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia claramente con riesgo cardiovascular, (143) puede afectar la función vascular

sistémica mediante la alteración de la viscosidad sanguínea, la tensión de la pared del vaso y la liberación de óxido nítrico derivado del endotelio. (144)

La policitemia se produce en el curso de la enfermedad pulmonar hipoxémica para mantener el suministro de oxígeno a pesar de la alteración de intercambio de gases. El hematocrito se eleva moderadamente en aproximadamente 20% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (145)

Una consecuencia de la policitemia es el aumento de la viscosidad de la sangre, que puede promover alteraciones circulatorias como hipertensión arterial sistémica, eventos trombóticos, y accidente cerebrovascular. (146) Datos convincentes indican que la elevación del hematocrito marcado se asocia con efectos adversos vasculares, incluyendo aumento de la resistencia y la disminución del flujo de sangre al cerebro u otros órganos. (146)

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Justificación

En el país el número de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) alcanza cifras importantes, y resultado de ello, un incremento de la morbilidad sobre el individuo, y de muerte por causas respiratorias. Todo esto conlleva a un importante impacto sanitario, social y económico; secundario al alto costo de la atención médica, mayor estancia hospitalaria y reingresos por cuidado de la enfermedad y sus complicaciones, además de, la incapacidad del individuo de reintegrarse a la sociedad, deteriorando así la calidad de vida del paciente.

Es necesario la identificación del paciente con esta patología que pueda tener complicaciones o eventos adversos para disminuir la morbilidad y la mortalidad, para ello se han descrito varias mediciones y factores que se relacionan con la progresión de la EPOC y el riesgo de exacerbaciones, tales como: la disnea que es un predictor independiente de mortalidad y que se la mide según la escala de la Medical Research Council; también la capacidad del ejercicio valorada por la caminata de los 6 minutos y escalas específicas como el cuestionario de St George's. Sin embargo es poco probable que una sola de estas medidas pueda predecir con precisión la progresión de la enfermedad y de exacerbaciones.

La posibilidad de identificar los pacientes en riesgo de exacerbaciones agudas o complicaciones aumentó a partir de los datos del estudio ECLIPSE sobre la evaluación longitudinal de la EPOC para identificar criterios pronósticos indirectos. En este estudio se mostró la utilidad pronóstico de ciertas características clínicas, como las exacerbaciones previas, duración de la enfermedad. Sin embargo, los factores identificados en el mismo explican sólo una pequeña parte de la variabilidad en el riesgo y son necesarios mejores instrumentos, especialmente para pronosticar las exacerbaciones que exigen hospitalización.

Por lo que se requiere un parámetro indirecto que se relacione con las exacerbaciones de la EPOC, que sea independiente de la clínica del paciente; para lo cual hay avances y biomarcadores nuevos que se usa para determinar el riesgo de exacerbaciones como: la proteína C reactiva (PCR), TNF- α , IL-6, proteína de las células clara (CC16), IL-8. Todos ellos son marcadores útiles pero no son disponibles de manera rutinaria en todos los hospitales.

La tomografía computarizada (TC) se puede emplear para medir el diámetro de la arteria pulmonar y el índice entre el diámetro de la arteria pulmonar y el diámetro aórtico (índice AP: A) que es de fácil realización y no requiere herramientas avanzadas. Ambos coinciden con los resultados de las mediciones invasivas de la presión de la arteria pulmonar. Aunque el cateterismo cardíaco continúa siendo el "gold standard" para el diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar y la ecocardiografía

ha sido utilizada como una alternativa no invasiva para estos fines, tiene algunas limitaciones, es operador dependiente, no está disponible en todos los centros y tampoco de personal capacitado que lo realice.

Se postula que el índice AP: A >1 se asociaría con antecedentes de exacerbaciones agudas de la EPOC en los pacientes incorporados a este estudio, el estudio COPDGene (por las siglas del inglés) y se asociaron independientemente con el riesgo de episodios ulteriores, tanto en la cohorte longitudinal COPDGene como en una cohorte de validación del estudio ECLIPSE.

Por esta razón es importante tener en cuenta el índice de la arteria pulmonar y de la aorta para asociarle a eventos adversos en la EPOC, de esta manera se podría identificar a los pacientes con EPOC que requieren intervenciones clínicas mejoradas y seguimiento más estricto para garantizar un mejor pronóstico.

3.2 Planteamiento del Problema

Según datos del INEC del 2014, las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores constituye una de las diez primeras causas de mortalidad con un total de 1.656 muertes, alcanzando el 2,63% y una tasa de 10.33.

En los servicios de Medicina Interna y Neumología, entre las patologías con mayor número de ingresos esta la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sea relacionado con proceso infeccioso, exacerbación u otra complicación, conociendo el impacto económico en la atención médica y porque se reducen su sobrevida con cada evento adverso que lleguen a tener, por lo que es preocupante el no poder identificar a los pacientes con esta patología que pueden llegar a complicarse.

¿Hay asociación del índice entre la arteria pulmonar y la aorta mayor a 1 con las complicaciones presentadas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo General

Investigar la asociación del índice tomográfico aorto-pulmonar y las complicaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica del Hospital San Francisco de Quito.

3.3.2 Objetivos específicos

1. Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con EPOC que tienen un índice AP: A >1 .
2. Establecer la frecuencia de las diferentes complicaciones en EPOC.
3. Identificar el promedio de estancia hospitalaria en pacientes con índice AP: A >1 .
4. Determinar valores referenciales del diámetro de la arteria pulmonar y aórtica en pacientes con EPOC.

3.4 Hipótesis

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el índice del diámetro entre la arteria pulmonar y la aorta medido por tomografía a nivel de la bifurcación pulmonar y porción ascendente de la aorta mayor a 1 está asociado a mayor presencia de complicaciones características de la enfermedad.

3.5 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte en el Hospital San Francisco de Quito para determinar la asociación del índice tomográfico aorto-pulmonar con las complicaciones que presentan los pacientes con EPOC.

3.6 Definición de Variables

3.6.1 Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
EDAD	Cuantitativa Ordinal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	años cumplidos	Numeral
GÉNERO	Cualitativa Nominal	Condiciones anatómicas, fisiológicas y afectivas que caracterizan cada género.	características físicas	Hombre Mujer

ETNIA	Cualitativa Nominal	Es un conjunto de personas que tienen en común rasgos culturales, nexos históricos y territoriales	Como se considere el paciente.	Mestizo Blanco Indígena Afroecuatoriano
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Cuantitativa nominal	Relación entre el peso y la talla	19.9 - 24.9 normal 25 a 29.9 Sobrepeso > de 30 Obesidad	1 = normal 2 = sobrepeso 3 = obesidad
DIÁMETRO DE LA AORTA	Cuantitativa	línea recta que pasa por el centro del vaso y une las dos paredes opuestas de la aorta	Medición tomográfica	Unidad de medida de longitud (milímetros)
DIÁMETRO DE LA PULMONAR	Cuantitativa	Línea recta que pasa por el centro del vaso y une las dos paredes opuestas de la arteria pulmonar	Medición tomográfica	Unidad de medida de longitud (milímetros)
ÍNDICE ARTERIA PULMONAR / AORTA	Cuantitativa	Relación entre el diámetro de la arteria pulmonar con la aorta	Operación básica: división	>1 <1
EXACERBACIONES GRAVES	Cuantitativa Ordinal	Numero de hospitalizaciones por exacerbación de EPOC durante el periodo de estudio	Ingresos	Numeral
DIAS DE HOSPITALIZACIÓN	Cuantitativa Nominal	Número de días que estuvo hospitalizado por exacerbación de EPOC en los últimos dos años	Fecha de egreso menos fecha de ingreso	<6 días ≥ 6 días
USO DE CORTICOIDES SISTEMICOS	Cualitativa Nominal	Hormonas catabólicas con efecto antiinflamatorio	Prescripción de corticoides	Si No
ARRITMIAS: FIBRILACION AURICULAR	Cualitativa Nominal	Ritmo cardíaco auricular rápido e irregular	Fibrilación auricular documentada	SI NO

NEUMONÍA ASOCIADA	Cualitativa Nominal	Enfermedad ocasionada por germen infeccioso a nivel pulmonar	Neumonía adquirida en la comunidad	SI NO
INFECCIONES NOSOCOMIALES	Cualitativa	Infección adquirida en establecimiento de atención de salud	Presencia de infección nosocomial	SI NO
EMBOLIA PULMONAR	Cualitativa	Obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo	Embolia pulmonar documentada	SI NO
HIPERCAPNIA	Cualitativa	Trastorno que consiste en el aumento de la PaCO ₂ por sobre el límite superior normal	>45 mmHg	SI NO
POLICITEMIA	Cualitativa Nominal	Aumento del número de eritrocitos circulantes	Hcto >52% Hb > 18mg/dl	SI NO
SOPORTE VENTILATORIO	Cualitativa Nominal	Modalidad básica de Ventilación Mecánica	No invasivo Invasivo	Si No
MORTALIDAD	Cualitativa Nominal	Proporción de personas que fallecidas	Muerte	SI

3.6.2 Matriz de Variables

Variables Independientes	Variables Dependientes
<ul style="list-style-type: none"> Índice AP: A 	<ul style="list-style-type: none"> Edad, género, etnia, infecciones, exacerbaciones, días de hospitalización, uso de corticoides sistémicas, oxígeno domiciliario, hipercapnia, policitemia, fibrilación auricular, embolia pulmonar

3.6.3 Criterios de Inclusión y de Exclusión

Durante la recolección de datos se tomó en cuenta a todos los pacientes con EPOC y se incluyó sólo a aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, descartando a los demás.

Criterios de Inclusión:

Edad mayor a 18 años

Pacientes con diagnóstico de EPOC que se encuentren en manejo por Neumología o Medicina Interna.

Pacientes con estudio tomográfico

Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años
- Diagnóstico previo de asma
- Enfermedades reumatológicas, del tejido conectivo y autoinmunitarias
- Estenosis de la válvula pulmonar
- Antecedente de Tuberculosis
- Pacientes con SIDA
- Pacientes con Neoplasias
- Ausencia de estudio tomográfico

3.7 Población y Muestra

3.7.1 Universo de estudio

El estudio se realizará con los pacientes diagnosticados de EPOC y en seguimiento en el Hospital San Francisco de Quito. La población total es de 1677 pacientes, la proporción de pacientes con índice mayor a 1 referido en la literatura es de aproximadamente 30%. Para estimar esta proporción en los pacientes del HSFQ se utilizará un nivel de confianza del 95% con una precisión de $\pm 5\%$.

3.7.2 Muestra de estudio

El tamaño de la muestra está conformada por 301 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La muestra fue calculada con la siguiente fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

Proporción de expuestos con el evento de interés: 0.53

Proporción de no expuestos con el evento de interés: 0.10

Riesgo relativo a detectar: 5.30

Nivel de confianza o seguridad: 0.95

Precisión relativa: 0.3

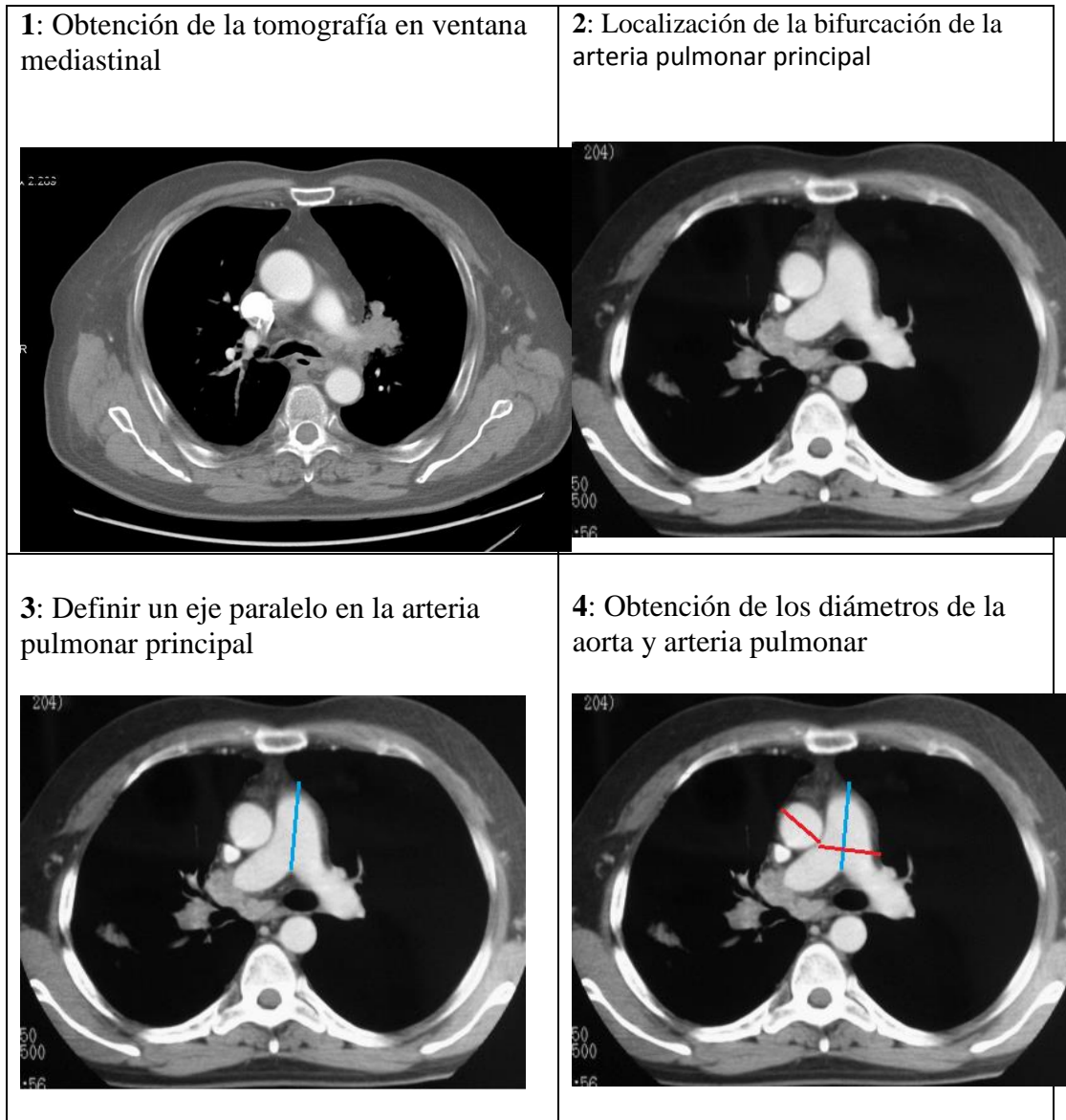
Total de muestra: 301

3.7.3 Metodología

Previa aprobación de la Jefatura de Docencia del Hospital San Francisco de Quito y del Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica, se procedió a la evaluación de 301 tomografías en pacientes con EPOC en quienes se determinó el índice aorto-pulmonar y se analizó si un índice mayor a 1 está asociado a la presencia de eventos adversos o complicaciones mediante la medida estadística de odds ratio.

Para la obtención del índice tomográfico se realizó la medición del diámetro de la arteria pulmonar principal (AP) y el diámetro de la aorta (A) en el nivel de la bifurcación. A continuación se describe la medición de los diámetros de los vasos sanguíneos estudiados en la tomografía axial computarizada según los pasos realizados: (Ver gráfico 2)

Gráfico 2. Pasos para la medición del índice tomográfico



Adaptado de: Lindenmaier, 2015

3.8 Instrumentación

Los datos registrados se obtuvieron de la historia clínica electrónica que se encuentra en el programa informático Xhis 2012 y la medición de las tomografías fueron analizadas en programa Synapse. Los datos fueron recogidos en el formulario elaborado para la investigación en el cual constaran las variables a estudiar. (Ver anexo)

3.9 Análisis de Datos

Para evaluar e interpretar los resultados obtenidos durante esta investigación se llenó la tabla de recolección de datos, elaboración de cuadros estadísticos, análisis e interpretación de resultados.

La información recolectada fue ingresada en una base de datos mediante el programa SPSS versión 21.0; y se procedió a la tabulación de la información.

Para la asociación de variables se utilizó la tabla de 2X2 y se analizó a través de las medidas estadísticas odds Ratio, Chi-cuadrado y coeficientes de correlación con un intervalo de confianza del 95%.

3.10 Aspectos Bioéticos

Para realizar la presente investigación no será necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio, porque estos datos están registrados en la ficha electrónica de la institución. Se garantizará en todo momento la protección de los datos de los pacientes y se contará con la aprobación del departamento de Docencia del Hospital San Francisco de Quito.

El investigador del estudio declara no tener ningún conflicto de interés con la institución hospitalaria, tipo de tratamiento, o prueba diagnóstica que se incluya en este trabajo.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4. Resultados de Variables

4.1. Análisis descriptivo

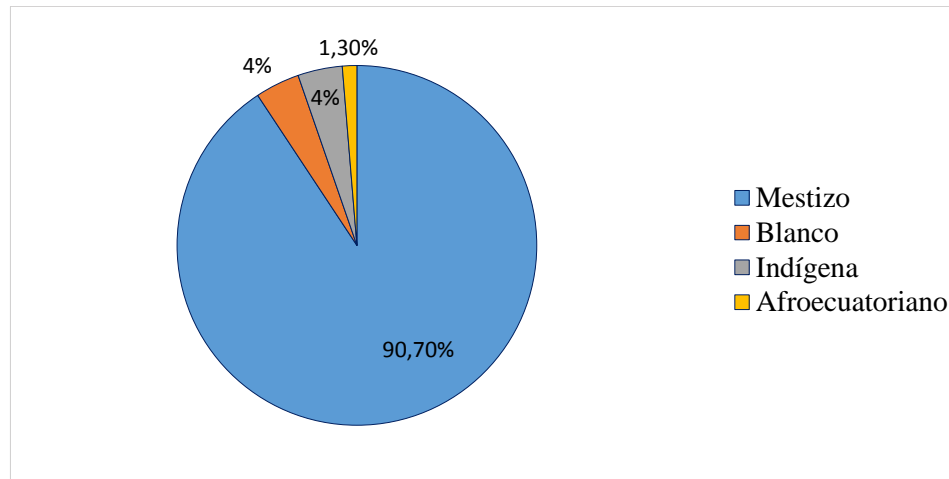
4.1.1. Características de la Población:

Se incluyeron las historias clínicas de 301 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en el Servicio de Neumología y Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para ser admitidos en la investigación, según la base de datos obtenidos del Servicio de Estadística durante el año 2014.

El promedio de edad fue de 76.1 ± 10.7 años, con un mínimo de 37 y un máximo de 101 años; la mayoría de pacientes, el 66.1% (n=199) fueron varones.

La gran mayoría, el 90.7% (n=273) de enfermos se consideraron como mestizos. El 4% fueron indígenas. (Ver gráfico 3)

Gráfico 3. Distribución de 301 pacientes con EPOC según la etnia en el Hospital San Francisco de Quito 2014



Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

4.1.2. Diámetros aórtico y pulmonar

El promedio del diámetro aórtico fue de 35+5.29mm. El promedio del diámetro de la arteria pulmonar fue de 33,7 mm. (Tabla 5).

Tabla 5. Diámetros aórtico y pulmonar en pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014

	Aorta (mm)	Pulmonar (mm)
N = 301		
Media	35,0	33,7
Mínimo	25,8	23,6
Máximo	47,7	51,6
Mediana	34,8	33,1
Moda	34,5	31,0
Desv. típica	3,9	5,3
Percentiles 25	32,4	30,0
50	34,8	33,1
75	37,7	37,3

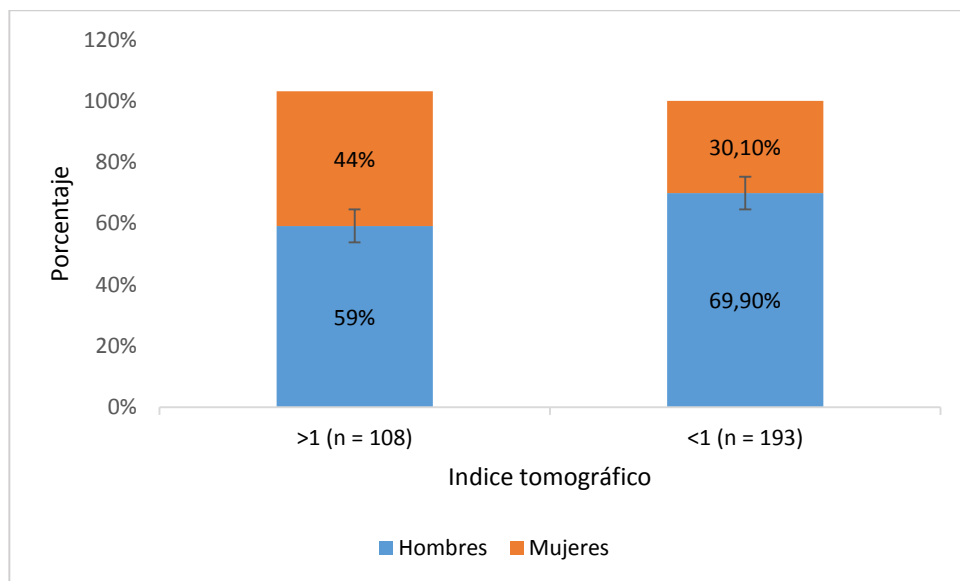
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

4.1.3. Índice tomográfico y género

El 35.9% (n=108) de los pacientes tuvo un índice tomográfico entre la arteria pulmonar y la aorta mayor a 1, con un promedio de edad de 76.8 años, de los cuales el 66% fueron hombres. (Ver gráfico 4)

Gráfico 4. Distribución según el género e índice tomográfico de 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



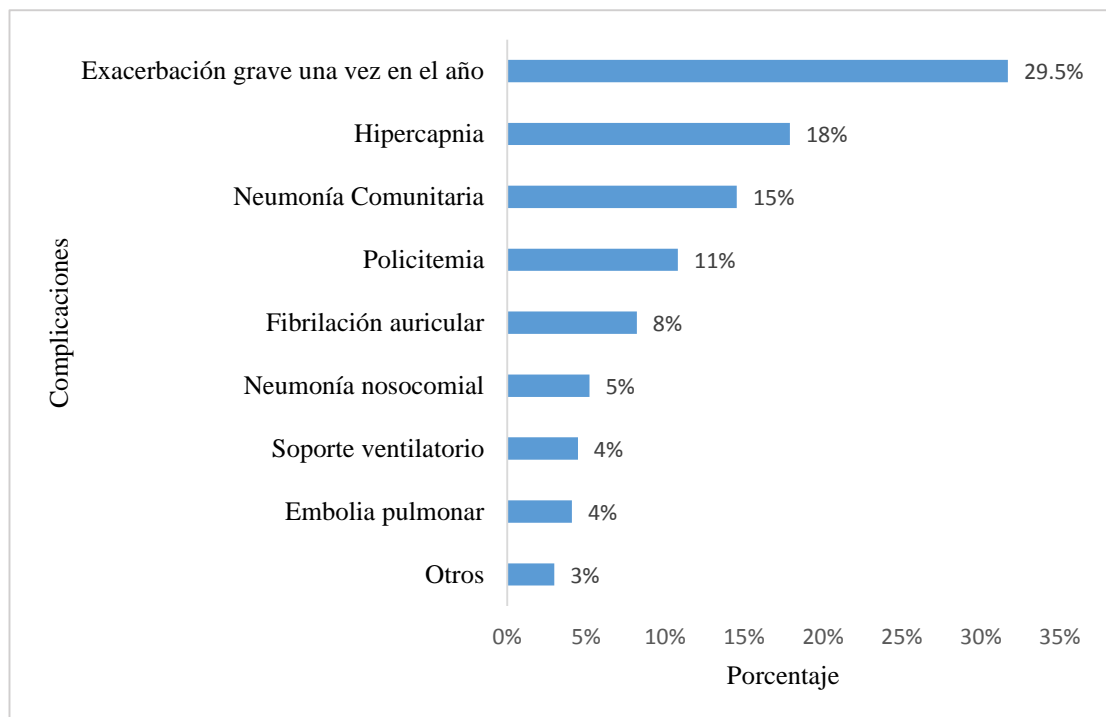
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanny Jácome V.

4.1.4. Descripción de las Complicaciones

La exacerbación grave que requirió hospitalización al menos una vez en el año, fue la complicación más frecuente con 29.5% (n=89) seguida de hipercapnia con 18 % (n=48) y luego neumonía comunitaria con 14%. (Ver gráfico 5)

Gráfico 5. Presencia de complicaciones en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

4.2. Análisis inferencial

4.2.1. Asociación de Características demográficas con el índice tomográfico

Ninguna variable poblacional incluyendo la edad, sexo y etnia tuvo relación significativa con un índice tomográfico mayor a 1. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Características demográficas según el índice tomográfico de los pacientes con EPOC en el Hospital San Francisco de Quito, 2014

N = 301	Índice >1	Índice < 1	Chi-cuadrado	Grados de libertad(gl)	Significancia (p)
Edad (promedio)	77.2	76.5	51.3	51	0.46
Genero	H = 64 M = 44	H = 135 M = 58	3.53	1	0.75
Etnia	Mestizo = 96 Blanco=3 Indígena = 7 Negro = 2	Mestizo=177 Blanco = 9 Indígena = 5 Negro = 2	3.63	3	0.31

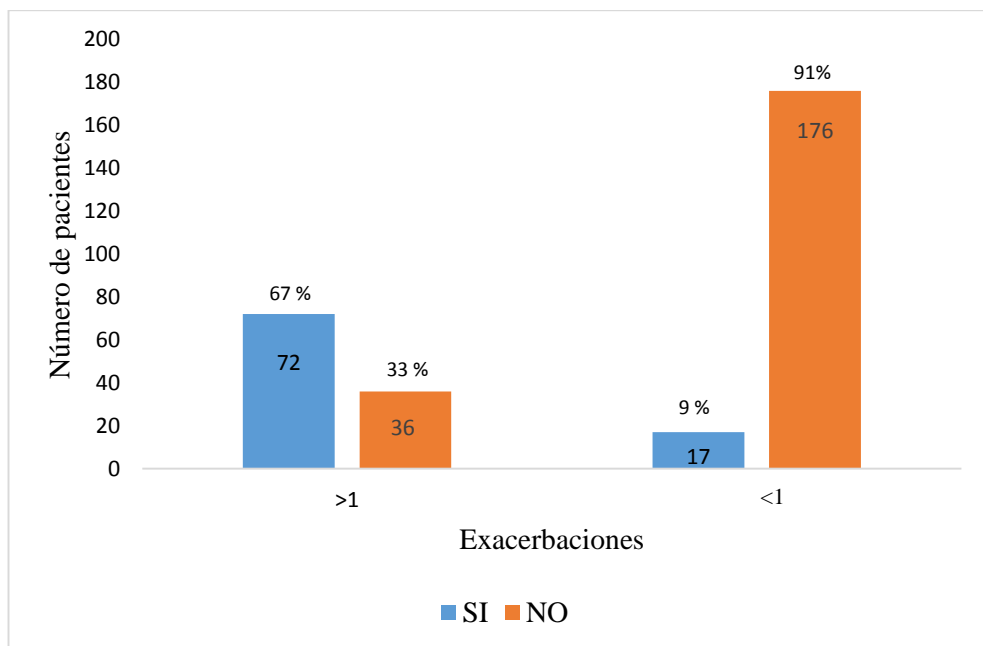
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

4.2.2. Exacerbaciones e índice tomográfico aorto pulmonar

Del 89 pacientes que tuvieron ingreso hospitalario por exacerbación, el 80.9% (n=72) pacientes tuvieron un índice tomográfico aorto-pulmonar alterado (>1), con un Odds Ratio de 15,3 (IC 95% 8.3 – 28.0), $p < 0,00001$. (Ver Gráfico 6)

Gráfico 6. Presencia de exacerbaciones según el Índice tomográfico AP/A de 301 pacientes con EPOC en el Hospital San Francisco de Quito, 2014



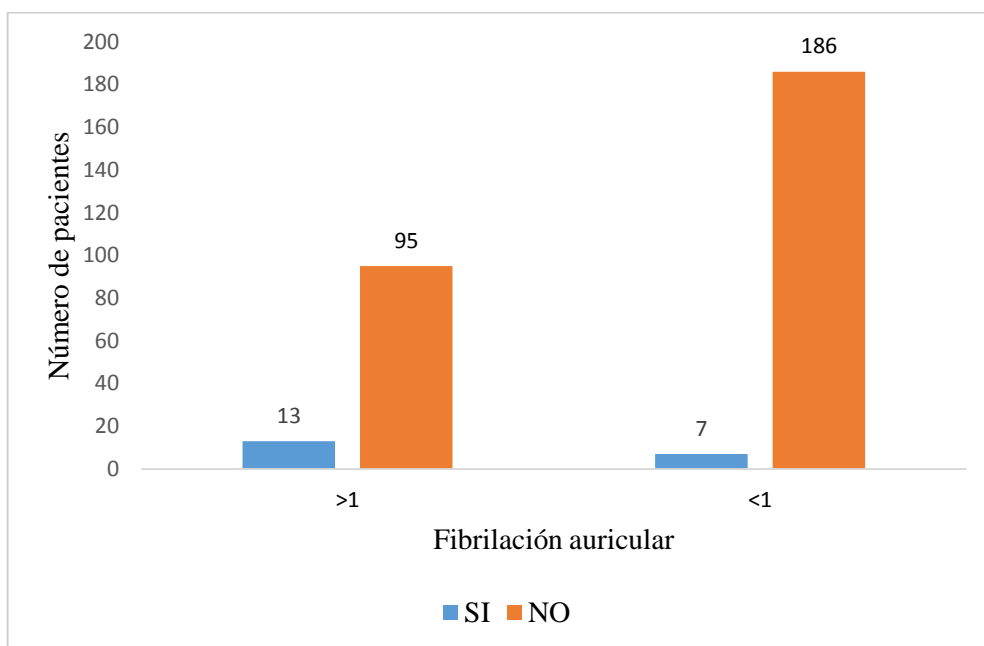
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome

4.2.3. Fibrilación auricular e índice tomográfico

Los pacientes con EPOC que tuvieron fibrilación auricular fue del 8%, los que tuvieron índice tomográfico >1 fueron 13 (59%) y los que tuvieron un índice menor a uno fueron 7 (40.9%), que tiene un Odds Ratio de 2,7 con intervalo de confianza de (1,15 a 6,7), con valor p según Fisher de 0,01. (Ver Gráfico 7)

Gráfico 7. Presencia de fibrilación auricular según el Índice tomográfico aorto-pulmonar en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



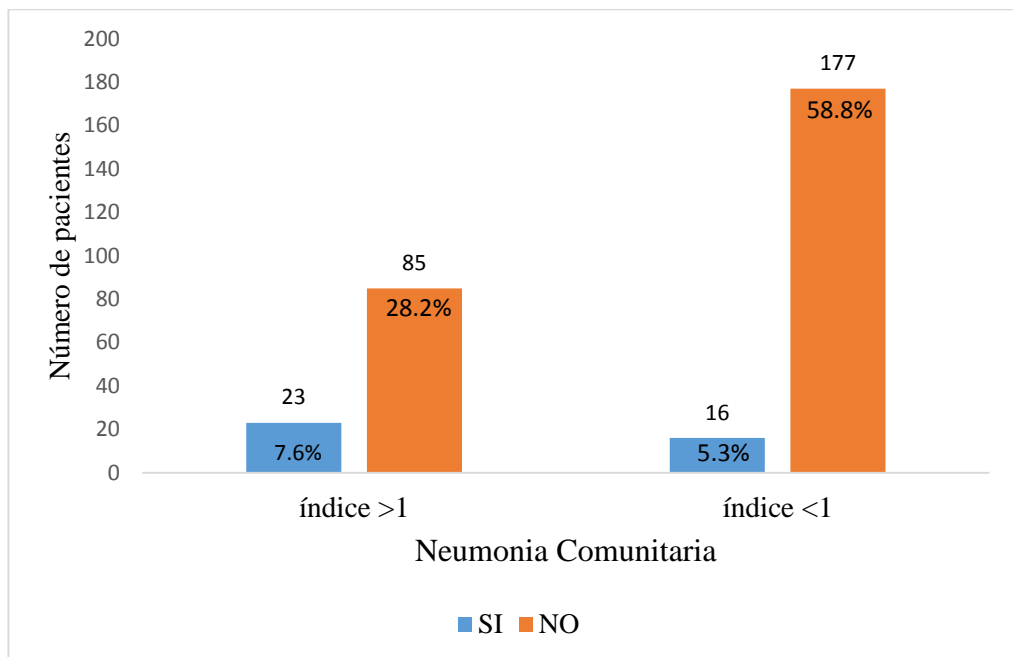
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

4.2.4. Asociación entre Neumonía comunitaria e índice tomográfico

Hubo 39 pacientes con infección pulmonar por neumonía comunitaria que tuvieron la necesidad de hospitalizarse, de aquellos 23 pacientes tenían el índice tomográfico >1 correspondiente al 58,9% del total de pacientes que tuvieron neumonía. Y tiene un Odds Ratio 2,9 (IC 95% 1,5 - 5,9) con un valor de $p < 0,001$. (Ver gráfico 8)

Gráfico 8. Presencia de neumonía comunitaria según el Índice tomográfico aorto-pulmonar en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome

4.2.5. Complicaciones en pacientes exacerbados según el índice tomográfico

De los 89 pacientes con exacerbación pulmonar, se encontró que los que tienen un índice AP/A >1 tienen más riesgo de necesitar soporte ventilatorio, OR 9.8 (IC 95% 2.5 -37.6). 11 pacientes presentaron embolia pulmonar, lo que le da una prevalencia del 12.35%. De los cuales el 59.1% (n=7) tenían el índice tomográfico aorto-pulmonar >1, resultando en un OR 4.4 (IC 95% 1,2 a 15). El resto de complicaciones no fueron estadísticamente significativas. (Ver tabla 6)

Tabla 7. Presencia de complicaciones en pacientes con exacerbación de EPOC según el índice AP/A del Hospital San Francisco de Quito, 2014.

Complicación N=89	Índice AP: A <1	Índice AP: A >1	OR	Intervalo de confianza
Neumonía nosocomial	4	10	0.96	0.60 – 4.70
Estancia hospitalaria Prolongada >6 Dias	9	40	1.1	0.38 - 3.20
Soporte Ventilatorio	4	8	9.8	2.5 - 37.6
Edema pulmonar	1	5	1.2	0.1 - 11.5
Derrame pleural	5	4	0.14	0.03 - 0.6
Embolia pulmonar	4	7	4.4	1.2 - 15

Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

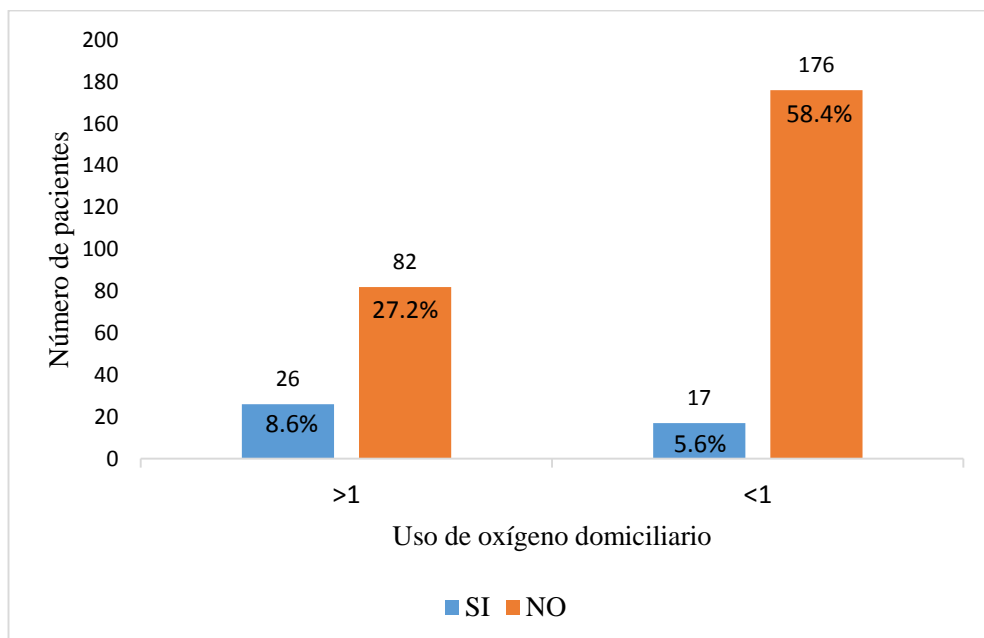
4.2.6. Mortalidad

La mortalidad total fue del 0.1 % (n =3), todos los pacientes que fallecieron tenían un índice tomográfico mayor a 1

4.2.7. Oxígeno Domiciliario

El número de pacientes que usan oxígeno domiciliario son en total de 33 que corresponde al 11% del total de pacientes en estudio, 26 de ellos tienen un índice tomográfico >1. Chi-cuadrado de Pearson 13.17 (p = 0.001)

Gráfico 9. Uso de oxígeno domiciliario en pacientes con EPOC según el Índice tomográfico en el Hospital San Francisco de Quito, 2014



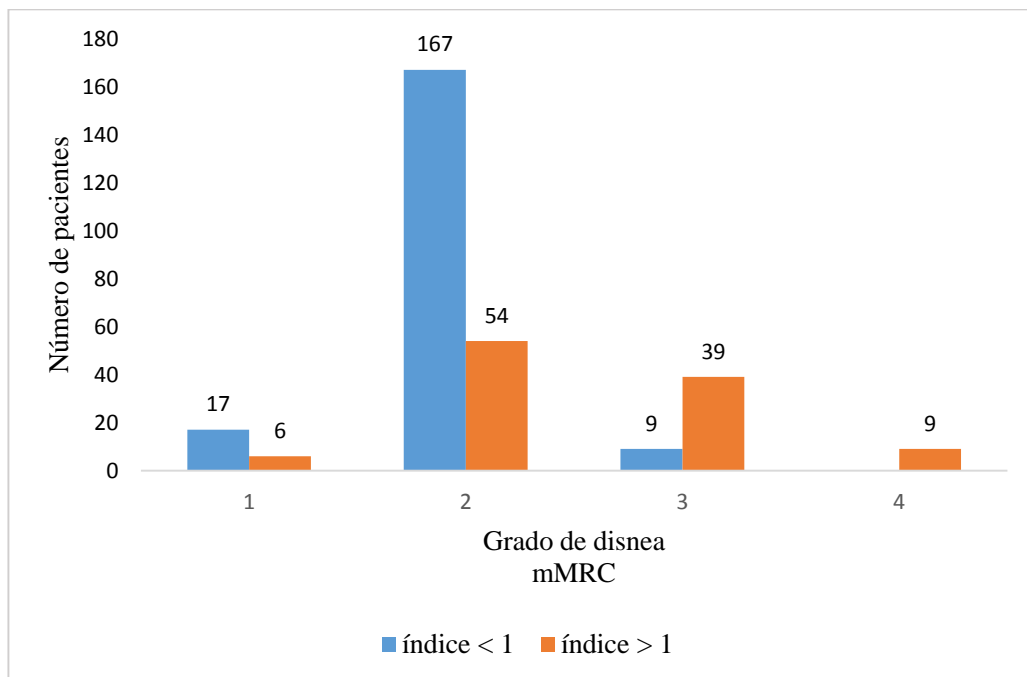
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome

4.2.8. Disnea según la escala mMRC (modified Medical Research Council)

De los 89 pacientes que se exacerbaron, 48 pacientes tuvieron un índice tomográfico >1 con disnea clase funcional de 3 o 4 y 24 pacientes tuvieron disnea de 1-2. De los pacientes con índice <1, 10 tuvieron clase funcional de 1-2 y 7 pacientes con disnea entre 3 y 4. Llegando a obtener una correlación de Pearson de 0.4 ($p = 0.01$) (ver gráfico 10)

Gráfico 10. Presencia de disnea según escala mMRC e índice tomográfico en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



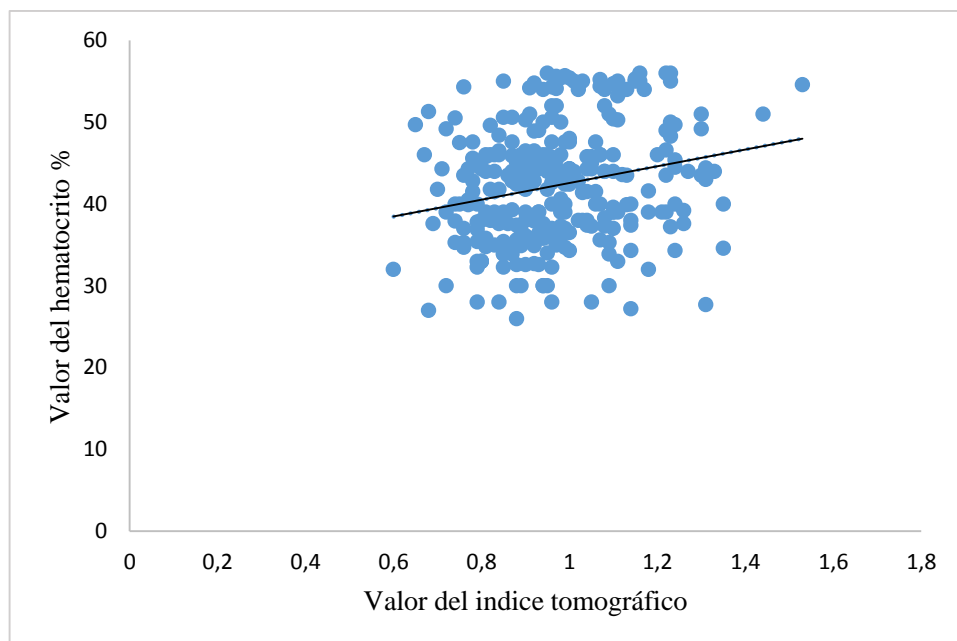
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome V.

4.2.9. Correlación entre el índice tomográfico con el hematocrito y el CO2

Al correlacionar el valor del índice tomográfico aorto pulmonar con el hematocrito se encontró una correlación positiva, a medida que aumenta el índice también aumenta el hematocrito, siendo esta asociación estadísticamente significativa, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.18, $p= 0.04$. (Ver gráfico 11)

Gráfico 11. Correlación entre valor de índice tomográfico y valor de hematocrito en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014

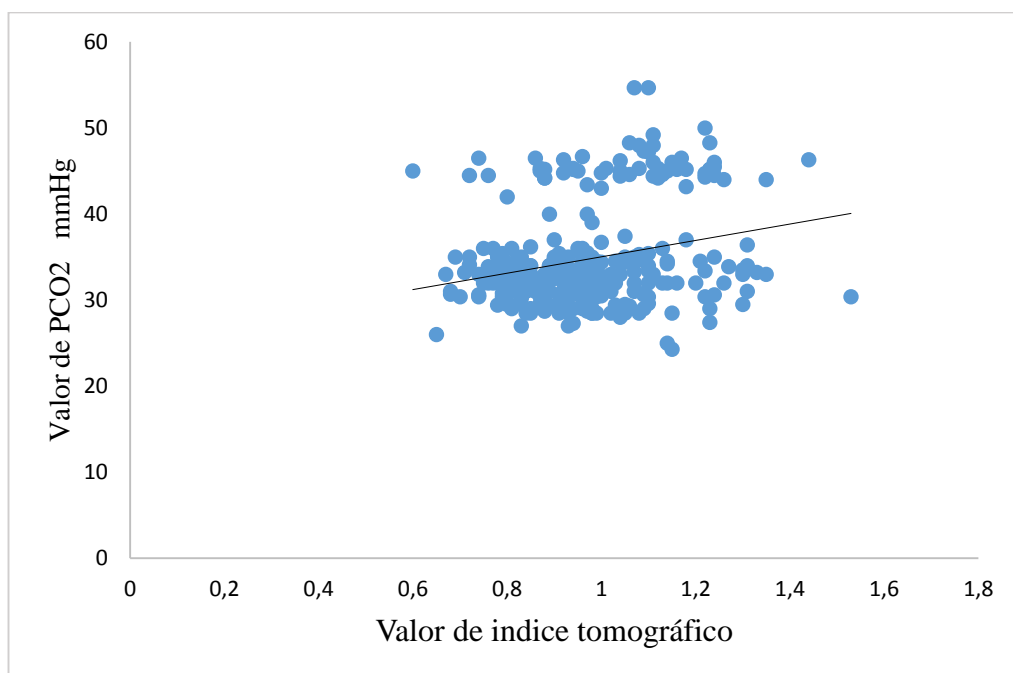


Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome

Correlacionando el valor del índice tomográfico con la presión de CO₂ se encuentra una correlación positiva, siendo una asociación estadísticamente significativa, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.188, p=0.001. (Ver gráfico 12)

Gráfico 12. Correlación entre valor de índice tomográfico y valor de PCO₂ en 301 pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



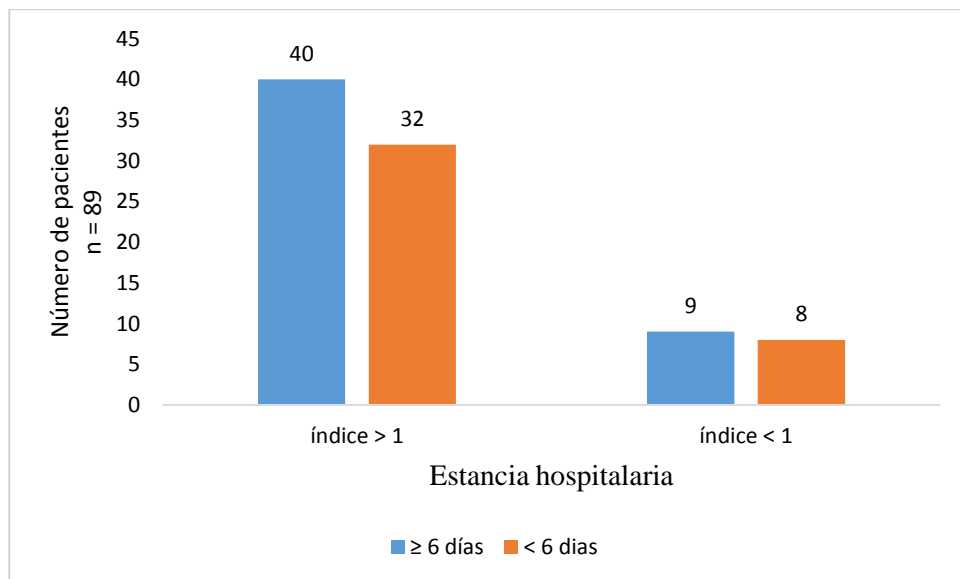
Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome

4.2.10. Estancia hospitalaria prolongada

De los 89 pacientes con exacerbación de EPOC, el 56% tuvo una estancia prolongada, considerada como hospitalización mayor a 6 días. Los paciente que fallecieron por la exacerbación permanecieron con estancia hospitalaria prolongada, Chi-cuadrado de Pearson de 2.54, aunque no fue estadísticamente significativo $p = 0.24$. (Ver gráfico 13)

Gráfico 11. Presencia de estancia hospitalaria prolongada según el índice tomográfico en pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito, 2014



Fuente: Hospital San Francisco de Quito

Elaborado por: Giovanni Jácome

4.2.11. Uso de corticoides intravenosos

El 50.5% (n=45) de paciente que fueron hospitalizados por exacerbación, se utilizó corticoides intravenosos. De los cuales, el 71% tuvieron índice tomográfico AP/A >1 (n=32) OR 5.8 (IC 95%, 2.9 – 11.7) P = 0.000001

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1 Aspectos metodológicos

El presente estudio de investigación determinó la asociación del índice tomográfico aorto-pulmonar con las complicaciones propias de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica del Hospital San Francisco de Quito.

Es el primer estudio del país y en América latina que incluye la medición de estructuras vasculares en pacientes con EPOC y lo asocian a las complicaciones de esta patología, sobre todo a las exacerbaciones que tienen un alto costo su manejo.

Las tomografías analizadas fueron de excelente calidad lo que garantizo una adecuada medición, además el programa Synapse tiene herramientas necesarias para obtener datos fiables. Para ilustrar la calidad del proceso de selección de la muestra, se destaca que los datos fueron tomados del propio sistema Xhis, según la dirección y registro en estadística.

Un punto fundamental para fue la participación de la radióloga Dra. Fabiola Larriva quien asesoro sobre la evaluación tomográfica y ayudo en la medición de casos con duda.

5.2 Principales Resultados

El promedio del diámetro de la arteria pulmonar fue de 33.7 mm, el valor de mayor diámetro fue de 51.6mm que se constató en dos formas de medición tomográficas tanto axial como sagital. En los datos de Wells et al (16) tuvieron un promedio del diámetro de la pulmonar de 33.7mm por lo que se constata que hay consistencia en los datos obtenidos y que los pacientes con EPOC tienen un mayor diámetro de la arteria pulmonar que incluso ayuda inicialmente al diagnóstico de EPOC.

Realizando la medición de la aorta se encontró que el promedio del diámetro era de $35+5.29$ mm; con un diámetro máximo de 47.7mm, este valor no fue excluido del estudio porque se constató que el paciente no tenga síntomas atribuibles a aneurisma o compresión de estructuras vecinas, además que para considerar como aneurisma se requiere un diámetro de la aorta torácica > 55 mm.

Se encontró una frecuencia alta (28.2%) en pacientes con EPOC, de exacerbaciones pulmonares durante el periodo de un año y el 1.3% tuvo una segunda exacerbación en el mismo periodo. Aunque estudios previos han demostrado correlaciones entre la hipertensión pulmonar y exacerbaciones agudas de la EPOC, se examinó la asociación entre las exacerbaciones y un estudio de imagen tomográfico fácilmente disponible.

El índice tomográfico AP/A es más alto en pacientes con EPOC que tienen hipertensión pulmonar. (147) Según el estudio de Wells et al el índice >1 se consideró indicativo de dilatación relativa de la arteria pulmonar, aunque en un estudio coreano realizado por Soo Chung et al toman el valor > 0.8 . (148) Nosotros encontramos una asociación estadísticamente significativa con exacerbaciones de EPOC que requirieron hospitalización teniendo un OR de 15.3 entre (IC 95% 8,3 a 28,0); por lo que supera otros factores de riesgo establecidos para la exacerbación incluyendo: SGRQ score, FEV 1, Escala de disnea mMRC modificada. Wells et al (2012) obtuvo un OR de 3.44 (2.78–4.25). (16) La relación del valor del índice A/AP con riesgo de exacerbación es debido a que tiene la capacidad de identificar a los pacientes con enfermedad vascular pulmonar.

Lindenmaier et al (2015) observó que la dilatación de la arteria pulmonar se presenta incluso en los ex fumadores sin obstrucción al flujo aéreo, por esta razón no se consideró como variable en este estudio la espirometría, para relacionar el índice AP/A con los valores de FEV1/FVC, aparte que no todos los pacientes tenían una espirometría basal. (53)

La mortalidad en pacientes con exacerbación fue baja, en total tres pacientes fallecieron y todos ellos tuvieron un índice A/AP >1 teniendo un valor de $p = 0.045$ según test de Fisher, aunque este valor es significativo no se puede concluir por el número reducido de pacientes fallecidos. Ersoy (2016) encontró que la tasa de

mortalidad en pacientes con EPOC críticamente enfermos con índice A/AP > 1 fue alta (50% de pacientes) con relación a los pacientes con índice A/AP < 1 (36.4%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.17) (149) Żyłkowska et al (2012) encontró que la dilatación de la arteria pulmonar es un factor de riesgo independiente de mortalidad debido a insuficiencia ventricular derecha o por comorbilidades en pacientes con hipertensión pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (150)

EL EPOC es una patología que se encuentra presente conjuntamente con otras comorbilidades. A pesar de que la insuficiencia cardíaca, apnea del sueño y enfermedad tromboembólica no tienen asociación independiente con las exacerbaciones del EPOC, los trastornos hemodinámicos que tienen estas patologías resultan en enfermedad vascular pulmonar, traducida por cambios morfológicos en los vasos pulmonares y por lo tanto asociados a riesgo de exacerbaciones.

De esta manera, el aumento del tamaño de la arteria pulmonar en la TAC podría ser el resultado de varios procesos patológicos, incluyendo la hipertensión pulmonar en reposo, enfermedad vascular subyacente, enfermedad cardiovascular no diagnosticada o una combinación de estos mecanismos.

En un modelo logístico multivariado, la presión media de la arteria pulmonar tuvo una asociación independiente con el índice AP:A> 1 (OR 1.44; 95% IC, 1.02-2.04; P = .04). El índice PA:A> 1 tuvo una sensibilidad del 73% y especificidad del 84% para identificar hipertensión pulmonar. (107)

Recientemente Jairam et al (2015) encontró de manera incidental otros hallazgos tomográficos que se asocian con riesgo de exacerbación del EPOC, tales como, enfisema grave (puntuación ≥ 7), engrosamiento de las vías respiratorias grave (puntuación ≥ 3) y bronquiectasia severa (puntuación ≥ 3). Aunque no fue el objetivo del presente estudio buscar más asociaciones tomográficas, se debería tomar en cuenta para futuras investigaciones. (151)

EPOC es un factor de riesgo independiente de arritmias, especialmente de fibrilación auricular. En el estudio ARITOTLE (110) se determinó que la presencia de fibrilación auricular en pacientes con EPOC fue del 10.8% y en la guía de la sociedad europea de cardiología tiene una prevalencia del 10 – 15%. Se encontró en el presente estudio 22 pacientes con este tipo de arritmia, teniendo una prevalencia de 7.3%; pero es un dato que puede ser más alto, posiblemente debido a la omisión de este diagnóstico en las historias clínicas, manejo en otras casas de salud y ausencia de disponibilidad física de historia clínica del paciente, incluyendo el electrocardiograma.

Según las guías CHEST, los pacientes con EPOC tienen 4.41 veces más riesgo de presentar fibrilación auricular. En el presente estudio se halló que los pacientes con índice tomográfico aorto-pulmonar mayor a 1 tienen mayor riesgo de tener fibrilación auricular (OR 2.7, 95%, IC 1,15 - 6,7). Wells et al (2015) también encontró que en los pacientes con exacerbación pulmonar con índice $AP / A > 1$ tienen injuria cardíaca ya que encontraron valores de troponina más altas y que también incrementa la insuficiencia respiratoria aguda, la admisión de cuidados intensivos, o la mortalidad de pacientes hospitalizados en comparación con los que no tienen el índice alterado ni la elevación de enzimas cardíacas ($p = 0,0028$). (152) Esto puede ser secundario a que se ha encontrado que el aumento del diámetro de la arteria pulmonar ocasiona compresión de la coronaria izquierda. (153)

Se encontró que los pacientes con índice tomográfico >1 tiene 4.4 veces más riesgo de desarrollar embolia pulmonar (IC 1.2 - 15). Rutschman et al. (2007) halló 4 casos con embolia pulmonar de 123 paciente que tuvieron exacerbación de EPOC, representando una prevalencia del 3.3%. (126) En el presente estudio se encontró un total de 11 pacientes que corresponden a 12.3%, de los cuales 7 pacientes tuvieron índice $AP:A >1$. Aunque hay estudios anteriores con prevalencia más alta de pacientes con embolia pulmonar asociada a EPOC; por ejemplo, Tillie-Leblond et al (2006) reporto embolia pulmonar en el 25% de pacientes con exacerbación de EPOC no infecciosa. (125) Cuando se estudia trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con EPOC la prevalencia aumenta llegando al 50%, pero no fue un objetivo del presente estudio por lo que la TVP no fue considerada.

La prevalencia de embolia pulmonar en pacientes con EPOC es necesario considerarla porque tiene su importancia, ya que al estar combinadas aumenta la morbilidad y la mortalidad. En el Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis study (PIOPED), Carson et al. (1996) estimó la mortalidad a un año en 53.3% en pacientes que tuvieron EPOC y embolia pulmonar comparado con el 15% en pacientes que tuvieron embolia pulmonar sola.

Los pacientes con HTP son especialmente susceptibles a la neumonía, que es la causa de la muerte en un 7% de los casos. (154) Aunque no hay ensayos controlados al respecto, se recomienda la vacunación contra la influenza y la neumonía neumocócica. (155) En el presente estudio se encontró que los pacientes de EPOC con índice tomográfico > 1 tienen más riesgo de presentar neumonía comunitaria (OR 2,9 IC 1,5 a 5,9). Carpio et al (2011) encontró asociación de hipertensión pulmonar con neumonía intersticial no específica. (156) Los antibióticos macrólidos tienen efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y antibacteriano. (157) En un estudio prospectivo indicaron que la azitromicina cuando se añade al tratamiento habitual en toma de 250mg diario durante 1 año, disminuye la frecuencia de las exacerbaciones y mejora la calidad de vida, pero causó alteraciones auditivas en un pequeño porcentaje de sujetos. Aunque esta intervención podría cambiar los patrones de resistencia microbiana, el efecto de este cambio no es conocido. (158)

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. Conclusiones

- El índice entre el diámetro de la aorta y la pulmonar > 1 se asocia de forma independiente con complicaciones propias de la EPOC e identifica una subpoblación en alto riesgo de hospitalización.
- El índice A/AP es un método que requiere la mínima capacitación en tomografía computarizada y permite encontrar cambios en el diámetro de vasos pulmonares para predecir exacerbaciones en pacientes con EPOC.
- El índice entre el diámetro de la aorta y la pulmonar > 1 identifica a pacientes con en EPOC en riesgo de hipercapnia, neumonía comunitaria, embolia pulmonar, policitemia y fibrilación auricular.
- La complicación más frecuente en pacientes con EPOC del Hospital San Francisco de Quito es la exacerbación.
- Los pacientes masculinos son los que tienen mayor proporción de EPOC y tienen mayor frecuencia del índice tomográfico >1 .

7.2 Recomendaciones

7.2.1. Recomendaciones generales

- Realizar la medición del índice tomográfico AP/A en pacientes con EPOC para predecir e identificar pacientes en riesgo de exacerbación.
- Considerar un seguimiento por consulta externa frecuente a pacientes con índice tomográfico AP/A >1, con exámenes de laboratorio que incluya biometría hemática, gasometría y ekg en busca de policitemia, hipercapnia y fibrilación auricular.
- Se aconseja la prescripción diaria de macrólidos en pacientes con índice tomográfico AP/A >, ya que de acuerdo al presente estudio tienen mayor frecuencia de presentar infección pulmonar tipo neumonía comunitaria, teniendo presente la tolerancia al medicamento y vigilando los efectos adversos.
- Considerar al índice tomográfico AP/A >1 entre las variables de pronóstico en estudios posteriores como predicción de mortalidad en pacientes con exacerbación de la EPOC.

- Se recomienda continuar con mediciones tomográficas, tales como el score de enfisema, score de engrosamiento de vía aérea y score de bronquiectasias que actualmente son consideradas como hallazgos incidentales de exacerbaciones en EPOC.

7.2.2. Recomendaciones metodológicas

- Se recomienda hacer un estudio prospectivo y analizarlo con regresión logística multivariada.
- Considerar el índice tomográfico en estudios posteriores como un predictor significativo de la exacerbación de la EPOC con seguimiento de 3 años.

CAPÍTULO VII

LIMITACIONES

1. Se pudo haber logrado mayores expectativas de haber sido posible tomar en cuenta variables, tales como el índice de masa corporal, índice tabáquico, caminata de los 6 minutos, VEF1/CVF, nivel de instrucción, tipo de tratamiento, lugar de residencia habitual, sin embargo no fue posible la recolección por falta de información completa en el sistema Xhis usado en el HSFQ.
2. No hubo como relacionar el índice tomográfico entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta con valores de presión de la arteria pulmonar porque no todos los pacientes con EPOC cuentan con ecocardiograma.

REFERENCIAS

1. Vestbo J, Agusti A, Anzueto A, Decramer M, Fabbri L. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: Updated 2015. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. 2015.
2. Vestbo J, Anderson W, Coxson H, Crim C, Dawber F, Edwards F. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008 Enero; 31(4).
3. Soriano J, Rodríguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Aug; 4(4): p. 363-7.
4. Un Anzueto , Sethi S, Martinez F. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Oct; 4(7): p. 554-64.
5. Hurst J, Vestbo J, Anzueto A, Lacantore N, Müllerova H, Tal-Singer R. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *n engl j med*. 2010 september; 363(12).
6. Regan E, Hokanson J, Murphy J, Make B, Lynch D, Beaty T. Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Study Design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011 Mar; 7(1): p. 32-43.
7. Miravittles M, Soler-Cataluña J, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintanos J. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(1): p. 1-16.
8. Barberà J, Blanco I. Management of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Lung Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Aug; 17(8).
9. Villegas J. Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *REV INST NAL ENF RESP MEX*. 2004 Enero-Marzo; 17(1): p. 71-82.
10. Barberà J. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2013 January-March; 3(1): p. 160-164.
11. Montes de Oca M, Lopez M, Acuña A, Schiavi E, Rey M, Jardim J. Guía Latinoamericana de EPOC. Asociación Latinoamericana de Tórax; 2015.

12. Wells M, Dransfiel M. Pathophysiology and clinical implications of pulmonary arterial enlargement in COPD. *International Journal of COPD*. 2013; 8: p. 509–52.
13. Lee S, Kim Y, Lee H, Kim H, Kang Y, Park M. Comparison of CT-Determined Pulmonary Artery Diameter, Aortic Diameter, and Their Ratio in Healthy and Diverse Clinical Conditions. *PLoS One*. 2015 May; 10(5).
14. Truong Q, Massaro J, Rogers I, Mahabadi A, Kriegel M, Fox C. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan; 5(1).
15. Perez-Enquix D, Morales P, Tomás J, Vera F, Lloret R. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Sep; 39(7): p. 2405-8.
16. Wells J WGHMANNHMA. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. 2012; n engl j med 367;10 nejm.org september 6,(22).
17. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz J. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: p. 388-401.
18. Casanova C, de Torres J, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin J, Cordoba E. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov; 189(9): p. 1015-21.
19. Buist A, Vollmer W, McBurnie M. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jul; 12(7): p. 703-8.
20. Menezes A. PROYECTO LATINOAMERICANO DE INVESTIGACIÓN EN OBSTRUCCIÓN PULMONAR (PLATINO). Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT); 2006.
21. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013; 107: p. 10-22.
22. Hogg J, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot W, Buzatu L. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun; 350(26): p. 2645-53.
23. Freeman C, Martinez C, Todt J, Martinez F, Han M, Thompson A. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation

- factor-15 (GDF-15) in peripheral blood. *BioMed Central*. 2015 February; 16(94).
24. Sapey E, Stockley A. COPD exacerbations: Aetiology. *Thorax*. 2006 Mar; 61(3): p. 250-258.
 25. Marin A, Garcia-Aymerich J, Sauleda J, Belda J, Millares L, Garcia-Nuñez M. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. *COPD*. 2012 Apr; 9(2).
 26. Celli B, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun; 23(6): p. 932-46.
 27. Durheim M, Smith P, Babyak M, Mabe S, Martinu T, Welty-Wolf K. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Mar; 12(3): p. 349-56.
 28. Morélot-Panzini C, Gilet H, Aquilaniu B, Devillier P, Didier A, Perez T. Real-life assessment of the multidimensional nature of dyspnoea in COPD outpatients. *Eur Respir J*. 2016 Apr.
 29. Jones P. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005 Mar; 2(1): p. 75-9.
 30. Vargas C, Gochicoa L, Velazquez M, Mejía R, Vázquez J, Pérez R. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? *Neumol Cir Torax*. 2011 Abril-junio; 2: p. 101-117.
 31. Macintyre N, Crapo R, Viegi G, Johnson D, van der Grinten C, Brusasco V. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct; 26(4): p. 720-35.
 32. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: p. 111-117.
 33. Grobois J, Riquier C, Chehere B, Coquart J, Béhal H, Bart F. Six-minute stepper test: a valid clinical exercise tolerance test for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar; 29(11): p. 657-63.
 34. Coquart J, Lemaitre F, Castres I, Saison S, Bart F, Grosbois J. Reproducibility and Sensitivity of the 6-Minute Stepper Test in Patients with COPD. *COPD*. 2015; 12(5): p. 533-8.

35. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002 May; 121(5): p. 1434-40.
36. Casanova C, Marin J, Martinez-Gonzales C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015 Jul; 148(1): p. 159-68.
37. Jones P, Quirk F, Baveystock C, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jun; 145(6): p. 1321-7.
38. Rivadeneira M. VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO RESPIRATORIO ST. GEORGE PARA EVALUAR CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ECUATORIANOS CON EPOC. *Rev Cuid*. 2015; 6(1): p. 882-91.
39. Martin A, Marvel J, Fahrback K, Cadarette S, Wilcox T, Donohue J. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. *Respir Res*. 2016 Apr; 17(1).
40. da Silva S, Paschoal I, De Capitani E, Moreira M, Palhares L, Pereira M. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar; 16(11): p. 503-11.
41. Xie X, de Jong P, Oudkerk M, Wang Y, Hacken T, Zhang G. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012 Oct; 10: p. 2085-93.
42. Graham B, Bluemke D, Ahmed F, Carr J, Enright P, Hoffman E. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *N Engl J Med*. 2010 January; 362: p. 217-227.
43. Matsuoka S, Washko G, Dransfield M, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A. Quantitative CT measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation. *Acad Radiol*. 2010 Jan; 17(1): p. 93-9.
44. Washko G, Parraga G, Coxson H. Quantitative pulmonary imaging using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Respirology*. 2012 Apr; 17(3): p. 432-44.

45. Estépar R, Kinney G, Black-Shinn J, Bowler R, Kindlmann G, Ross J. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul; 15(188): p. 231-9.
46. Tan R, Kuzo R, Goodman L, Siegel R, Haasler G, Presberg K. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest*. 1998 May 1250-6; 113(5).
47. Mahammedi A, Oshmyansky A, Hassoun P, Siegelman S. Pulmonary artery measurements in pulmonary hypertension: the role of computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2013 Mar; 28(2): p. 96-103.
48. Lin F, Devereux R, Roman M, Meng J, Jow V, Simprini L. The right sided great vessels by cardiac multidetector computed tomography: normative reference values among healthy adults free of cardiopulmonary disease, hypertension, and obesity. *Acad Radiol*. 2009 Aug; 16(8): p. 981-7.
49. Lin F, Devereux R, Roman M, Meng J, Jow V, Jacobs A. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2008 Sep; 2(5): p. 298-308.
50. Ng C, Wells A, Padley S. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999 Oct; 14(4): p. 270-8.
51. Boerrigter B, Mauritz G, Marcus J, Helderma F, Postmus P, Westerhof N. Progressive dilatation of the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension and is not related to changes in pressure. *Chest*. 2010 Dec; 138(6): p. 1395-401.
52. Devaraj A, Wells A, Meister M, Corte T, Hansell D. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2008 Dec; 249(3): p. 1042-9.
53. Lindenmaier T, Kirby M, Paulin G, Mielniczuk L, Cunningham I, Mura M. Pulmonary Artery Abnormalities in Ex-smokers with and without Airflow Obstruction. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015 Apr; 13(2): p. 224-34.
54. Zisman D, Karlamangla A, Ross D, Keane M, Belperio J, Saggar R. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary

hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007 Sep; 132(3): p. 773-9.

55. Alhamad E, Al-Boukai A, Al-Kassimi F, Alfaleh H, Alshamiri M, Alzeer A. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology*. 2011 Sep; 260(3): p. 875-83.
56. Sertogullarindan B, Bora A, Yavuz A, Ekin S, Guntabar H, Arisoy A. Utility of computed tomography in assessment of pulmonary hypertension secondary to biomass smoke exposure. *Med Sci Monit*. 2014; 20: p. 368-373.
57. Nakanishi R, Rana J, Shalev A, Gransar H, Hayes S, Labounty T. Mortality risk as a function of the ratio of pulmonary trunk to ascending aorta diameter in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013 May; 111(9): p. 1259-63.
58. Baptista R, Santiago I, Jorge E, Texeira R, Mendes P, Curvo-Semedo L. One-shot diagnostic and prognostic assessment in intermediate- to high-risk acute pulmonary embolism: the role of multidetector computed tomography. *Rev Port Cardiol*. 2013 Jan; 32(1): p. 7-13.
59. Asakura K, Mitsuboshi S, Tsuji M, Sakamaki H, Otake S, Matsuda S. Pulmonary arterial enlargement predicts cardiopulmonary complications after pulmonary resection for lung cancer: a retrospective cohort study. *Asakura et al. Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015; 10(113).
60. Crapo J. *Neumologia de Baum's Madrid*: Marban Libros; 2007.
61. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012 Nov; 67(11): p. 957-63.
62. Pasquale M, Sun S, Song F, Hartnett H, Stemkowski S. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012 Nov; 7: p. 757-64.
63. Burge S, Wedzicha J. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003. 2003 Jun; 41: p. 46-53.
64. Sethi S, Murphy T. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008 November; 359: p. 2355-2365.

65. Beghé B, Verduri A, Roca A, Fabbri L. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*. 2013 april; 41(4): p. 993-996.
66. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania N. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *The Adv Chronic Dis*. 2014 Sep; 5(5): p. 212-227.
67. Alcocer M, Gonzáles F, León S, Montes E, Romero M, Loarca L. Tromboembolia pulmonar, un enfoque multidisciplinario. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2006; 65(2): p. 88-100.
68. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini E, Fabbri L, Beghé B. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013 May; 5(5): p. 510-521.
69. Pavord I, Jones P, Burgel P, Rabe K. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Feb; 19(11): p. 21-30.
70. Jones P, Chen W, Wilcox T, Sethi S, Leidy N, EXACT-PRO Study Group. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest*. 2011 Jun; 139(6): p. 1388-94.
71. Mackay A, Donaldson G, Patel A, Singh R, Kowlwssar B, Wedzicha J. Detection and severity grading of COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014; 43(3): p. 735–744.
72. Baty F, Putora P, Isering B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2013 May; 8(5).
73. Trigueros J. How should we define and classify exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev. Respir. Med*. 2013; 7(2): p. 33-41.
74. Steer J, Gibson G, Bourke S. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *Q J Med*. 2010; 103: p. 817-829.
75. Steer J, Gibson J, Bourke S. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012 August; 67: p. 970-976.
76. Ramaraju K, Kaza A, Balasubramanian N, Chandrasekaran S. Predicting Healthcare Utilization by Patients Admitted for COPD Exacerbation. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb; 10(2).

77. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M. Causes of Early Death in Patients Hospitalized With COPD Exacerbation. *CHEST*. 2009 AUGUST; 136(2): p. 376–380.
78. Chang C, Sullivan G, Karalus N, Mills G, McLachlan J, Hancox R. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology*. 2011; 16: p. 146-51.
79. Tobak Y, Sun X, Johannes R, Gupta V, Shorr A. Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score. *Arch Intern Med*. 2009; 169: p. 1595-1602.
80. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009; 14: p. 969-974.
81. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers J. Predictors of Mortality in Hospitalized Adults with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 April; 10(2): p. 81–89.
82. Seemungal T, Donaldson G, Bhowmik A, Jeffries D, Wedzicha J. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000; 161(5): p. 1608-13.
83. Wilkinson T, Donaldson G, Hurst J, Seemungal T, Wedzicha J. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jun; 169(12): p. 1298-303.
84. Busch R, Han M, Bowler R, Dransfield M, Wells M, Regan E. Risk factors for COPD exacerbations in inhaled medication users: the COPDGene study biannual longitudinal follow-up prospective cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016 February; 16(28).
85. Butorac-Petanjek B, Parnham M, Popovic-Grle S. Antibiotic therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Chemother*. 2010 Oct; 22(5): p. 291-7.
86. Targowski T, Jahnz-Rózyk K. [The role of macrolides in treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Apr; 28(166): p. 311-14.

87. Brill S, Wedzicha J. Oxygen therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2014; 9: 1241-1252.
88. Quintana J, Esteban C, Unzurrunzaga A, Garcia-Gutierrez S, Gonzales N, Barrio I. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments. *BMC Med*. 2014 Apr; 12(66).
89. Parola D, Romani S, Petroianni A, Locorriete L, Terzano C. Treatment of acute exacerbations with non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with pulmonary hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Feb; 16(2): p. 183-9.
90. Messer B, Griffiths J, Baudouin S. The prognostic variables predictive of mortality in patients with an exacerbation of COPD admitted to the ICU: an integrative review. *Q J Med*. 2012; 105: p. 115-126.
91. Rowan S, Keane M, Gaine S, McLoughlin P. Hypoxic pulmonary hypertension in chronic lung diseases: novel vasoconstrictor pathways. *Lancet Respir Med*. 2016 Mar; 4(3): p. 225-36.
92. Barberà J, Peinado V, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: p. 709-13.
93. Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12): p. 5-12.
94. Fisher M, Criner G, Fishman A, Hassoun P, Minai O, Scharf S. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2007; 30: p. 914-21.
95. Salisbury J, Grignola J, Pascal G, Domingo E, Parma G, Trujillo P. Hipertensión pulmonar en la EPOC: puesta al día. *Rev Urug Cardiol*. 2013; 28: p. 163-176.
96. Scharf S, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler H. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *AmJ Respir Crit Care Med*. 2002; 166: p. 314-22.
97. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec; 62(25): p. 34-41.

98. Arcasoy S, Christie J, Ferrari V, Sutton M, Zisman D, Blumenthal M. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Dec; 165(5): p. 735-740.
99. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013; 81(4): p. 390-8.
100. Thabut G, Dauriat G, Stern J, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005 May; 127(5): p. 1531-6.
101. Gologanu D, Stanescu C, Ursica T, Balea M, Ionita D, bogdan M. Prevalence and Characteristics of Pulmonary Hypertension Associated with COPD -A Pilot Study in Patients Referred to a Pulmonary Rehabilitation Program Clinic. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2013; 8(3): p. 243-248.
102. Gologanu D, Stanescub C, Ursica T, Balea M, Ionita D, Bogdan M. Prevalence and Characteristics of Pulmonary Hypertension Associated with COPD -A Pilot Study in Patients Referred to a Pulmonary Rehabilitation Program Clinic. *A Journal of Clinical Medicine*. 2013; 8(3): p. 243-24.
103. Santos S, Peinado V, Ramirez J, Melgosa T, Rodriguez-Roisin R, Barberà J. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002 Apr; 19(4): p. 632-8.
104. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008 November; 32(5): p. 1371-1385.
105. Seimetz M, Parajuli N, Pichi A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel F. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell*. 2011; 147(2): p. 293-305.
106. Seeger W, Adir Y, Barberà J, Champion H, Coghlan J, Cottin V. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(25).
107. Iver A, Wells M, Vishin S, Bhatt S, Willie K, Dransfield M. CT Scan-Measured Pulmonary Artery to Aorta Ratio and Echocardiography for Detecting Pulmonary Hypertension in Severe COPD. *CHEST*. 2014 April; 145(4): p. 824-832.
108. Iyer K, Newell J, Jin D, Fuld M, Saha P, Hansdottir S. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-

- induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Mar; 15(193): p. 652-61.
109. Ferreira C, Providencia R, Ferreira M, Goncalves L. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Apr; 105(5): p. 519-526.
 110. Durheim M, Cyr D, Lopes R, Thomas L, Tsuang W, Gersh B. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *International Journal of Cardiology*. 2016; 202: p. 589-594.
 111. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: p. 2908-2917.
 112. Shah V, Desai T, Agrawal A. Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Atrial Fibrillation: A Review. *iMedPub Journals*. 2016; 1(1).
 113. Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Aug; 33(21): p. 2719-47.
 114. Lopez C, House-Fancher M. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2005 May-Apr; 20(2): p. 133-140.
 115. Caglar I, Dasli T, Turhan F, Teber M, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol*. 2012 Aug; 101(8): p. 599-606.
 116. de Vos C, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins M, Tieleman R, Coelen R. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb; 55(8): p. 725-31.
 117. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb; 137(2): p. 263-72.

118. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Oldgren J, Parekh A, Poque A. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep; 361(12): p. 1139-51.
119. Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 sep; 365(10): p. 883-91.
120. Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Jiang W, Wang Y. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Feb; 24(2): p. 148-54.
121. Choi K, Cha S, Shin K, Lee J, Hwangbo Y, Yoo S. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2013 Feb; 85(3): p. 203-9.
122. Rizkallah J, Man S. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009 Mar; 135(3): p. 786-93.
123. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M, Gillaizeau F, Planquette B. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014 sep; 112(3): p. 598-605.
124. Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Xhang S. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2015 Nov; 7(11): p. 1927-38.
125. Tillie-Leblond I, Marquette C, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel A. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006 Mar; 144(6): p. 390-6.
126. Rutschmann O, Cornuz J, Poletti P, Bridevaux P, Hugli O, Qanadii S. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007 Feb; 62(2): p. 121-5.
127. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014 September.
128. Wells P, Anderson D, Rodger M, Ginsberg J, Kearon C, Gent M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary

- embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar; 83(3): p. 416-20.
129. Le Gal G, Righini M, Roy P, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006 Feb; 144(3): p. 165-71.
 130. Sohne M, Kruip M, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes S. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2006 May; 4(5): p. 1042-6.
 131. Fuchs E, Asakly S, Karban A, Tzoran I. Age-Adjusted Cutoff D-Dimer Level to Rule Out Acute Pulmonary Embolism A validation cohort study. *Am J Med.* 2016 Apr; 16.
 132. Moua T, Wood K. COPD and PE: A clinical dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008 Jun; 3(2): p. 277-284.
 133. Kucher N, Pritzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003 May; 107(20): p. 2545-7.
 134. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care.* 2008; 12(4).
 135. Krüger S, Graf J, Merx M, Koch K, Kunz D, Hanrath P. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2004 Jan; 147(1): p. 60-5.
 136. Yordan T, Altintop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract.* 2008 Aug; 62(8): p. 1177-82.
 137. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000 Jul; 102(2): p. 211-7.
 138. Thielmann M, Pasa S, Wendt D, Price V, Marggraf G, Neuhäuser M. Prognostic significance of cardiac troponin I on admission for surgical treatment of acute pulmonary embolism: a single-centre experience over more than 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Dec; 42(6): p. 951-7.

139. Zhou X, Ben S, Chen H, Ni S. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012 Dec; 4(13).
140. Berger K, Norman R, Ayappa I, Oppenheimer B, Rapoport D, Goldring R. Potential mechanism for transition between acute hypercapnia during sleep to chronic hypercapnia during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 605: p. 431-6.
141. Yan H, Xiang P, Zhang E, Guo W, Shi Y, Zhang S. Is hypercapnia associated with poor prognosis in chronic obstructive pulmonary disease? A long-term follow-up cohort study. *BMJ Open.* 2015 October; 5: p. 1-8.
142. Budweiser S, Hitzl A, Jörres R, Schmidbauer k, Heinemann F, Pfeifer M. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res.* 2007 Dec; 17(8): p. 92.
143. Calverley P, Anderso J, Celli B, Ferguson G, Jenkins C, Jones P. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *Engl J Med.* 2007; 356: p. 775–789.
144. Boyer L, Char V, Pelle G, Maitre B, Chouaid C, Covali-Noroc A. Effects of polycythemia on systemic endothelial function in chronic hypoxic lung disease. *Journal of Applied Physiology Published.* 2011 May; 110(5): p. 1196-1203.
145. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2005; 128: p. 1201-1208.
146. Sin D, Man S. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *CIRCULATION.* 2003; 107: p. 1514-1519.
147. Dournes G, Laurent F, Coste F, Dromer C, Blanchard E, Picard F. Computed Tomographic Measurement of Airway Remodeling and Emphysema in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2015; 191(1): p. 65.
148. Soo Chung K, Sam Kim Y, Kyu kim S, Yan Kim H, Min Lee S, Beom Seo J. Functional and Prognostic Implications of the Main Pulmonary Artery Diameter to Aorta Diameter Ratio from Chest Computed Tomography in Korean COPD Patients. *PLOS ONE.* 2016 May; 11(5).

149. Ortaç Ersoy E, Durusu Tanriover M, Öcal S. Measurement of pulmonary artery to aorta ratio in computed tomography is correlated with pulmonary artery pressure in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Crit Care*. 2016 Jan; 16.
150. Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J. Pulmonary Artery Dilatation Correlates With the Risk of Unexpected Death in Chronic Arterial or Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*. 2012 DECEMBER; 142(6): p. 1406-1414.
151. Jairam P, van der Graaf Y, Lammers J, Mali W, de Jong P, PROVIDI Study group. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax*. 2015 Aug; 70(8): p. 725-31.
152. Wells J, Morrison J, Bhatt S, Nath H, Dransfield M. Pulmonary artery enlargement is associated with cardiac injury during severe exacerbations of COPD. *Chest*. 2015 Oct; 15.
153. Shareen J, Ariff B, Howard L, O'Regan D, Gin-Sing W, Davies R. Left main bronchus compression due to main pulmonary artery dilatation in pulmonary hypertension: two case reports. *Pulmonary Circulation*. 2015 December; 5(4).
154. Galiè N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(6): p. 708-24.
155. Savio E, Celi A, Pérez G, Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Segunda ed.: Asociación Panamericana de Infectología; 2015.
156. Carpio C, Ascolea S, Ríos J, Gómez-Carrera L, Bonilla G, Álvarez-Sala R. Hipertensión arterial pulmonar en paciente con neumonía intersticial no específica y con test de vasorreactividad positivo. *Revista de Patología Respiratoria*. 2011; 14(4): p. 143-6.
157. Martinez F, Curtis J, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3(3): p. 331-50.
158. Albert R, Connett J, Bailey W, Casaburi R, Cooper A, Criner G. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 August; 365: p. 689-698.
159. Joan B. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease associated pulmonary hypertension, *Pulmonary Circulation*. 2013.

ANEXO: B**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

	2015				2016			
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Revisión de Bibliografía	X	X	X	X	X			
Elaboración del Protocolo		X						
Autorización en el HSFQ		X						
Entrega del protocolo a la PUCE			X					
Aprobación de protocolo			X					
Recolección de Muestra			X	X				
Tabulación				X	X			
Análisis estadístico					X	X		
Resultados y conclusiones						X	X	
Informe Final							X	X

ANEXO C.

RECURSOS ECONÓMICOS

Ordinal	Concepto	Valor (USD)
1	Plan de titulación	\$ 1400
2	Equipos / Insumos	\$ 300
3	Programas / Tecnología	\$ 200
4	Impresiones / Empastes	\$ 150
5	Internet	\$ 200
6	Bibliografía	\$ 200
7	Transporte	\$ 300
	Total	\$ 2750