

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR



FACULTAD DE MEDICINA

**PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES INTERNADOS
CON EXACERBACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN EL HOSPITAL SAN FRANCISCO
DE QUITO DURANTE EL 2013**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DEL
PREGRADO**

IVÁN MARCELO CANTUÑA VALLEJO

DIRECTOR: Dr. PAUL HERRERA

DIRECTOR METODOLÓGICO: Dr. MARCELO PLACENCIA

QUITO 2015

AGRADECIMIENTO

A toda mi familia, padres, hermanos, tíos tías, que su consejo de ser una persona de bien, llevo a que culmine con éxitos, aunque con tropiezos, la carrera.

A mis amigos, que son mi segunda familia, ya que con el apoyo incondicional, consejos, filosofía, y aporte personal de cada uno de ellos en la vida, no hubiera sido posible culminar o empezar nada.

A mis amigos de Quito que tuve la suerte de encontrar en 2do. Semestre, y una al culminar la carrera, les agradezco por todo el apoyo moral y científico que aportaron en mi formación y por su compañía cuando más me sentía aleado de mi hogar.

A mi universidad ya que llena las expectativas de una formación integral de un profesional.

DEDICATORIA

A todas las personas; amigos, familias, doctores y profesores, que un día me apoyaron, con unas palabras, un consejo, o un favor.....

Pero agradezco, más que nada, a las personas que hicieron difícil esta ardua carrera de sacrificio y constancia; porque, para mostrarles que se equivocan, me obligaron a ampliar mi sabiduría en todos los aspectos científicos de la medicina, y más que nada, enriquecieron día a día mi conocimiento sobre la vida.

Gracias...

Tabla de Contenido

| | |
|--|----------|
| CAPÍTULO I | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 3 |
| CAPÍTULO II | 4 |
| 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 4 |
| 3.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) | 4 |
| 3.1.1 <i>Historia</i> | 4 |
| 3.1.2 <i>Definiciones</i> | 4 |
| 3.1.3 <i>Epidemiología</i> | 6 |
| 3.1.3.1 Prevalencia | 6 |
| 3.1.3.2 Morbilidad | 8 |
| 3.1.3.3 Mortalidad | 8 |
| 3.1.4 <i>Etiología y factores de riesgo</i> | 9 |
| 3.1.4.1 Tabaco | 9 |
| 3.1.4.2 Ocupación | 10 |
| 3.1.4.3 Infecciones de las Vías Aéreas Bajas | 11 |
| 3.1.4.4 Contaminación del aire dentro de casa | 12 |
| 3.1.4.5 Factores de riesgo genético/hereditario | 12 |
| 3.1.4.5 Deficiencia de alfa 1-antitripsina | 14 |
| 3.1.4.5 Hiperreactividad de la vía aérea | 15 |
| 3.1.5 <i>Patogénesis</i> | 16 |
| 3.1.5.1 Inflamación | 16 |
| 3.1.5.2 Desequilibrio proteinasas-antiproteinasas | 17 |
| 3.1.5.3 Desequilibrio oxidantes- antioxidantes | 18 |
| 3.1.5.4 Apoptosis | 19 |
| 3.1.6 <i>Fisiopatología</i> | 20 |
| 3.1.6.1 Limitación del flujo aéreo y secuestro de aire | 20 |
| 3.1.6.2 Anormalidades del intercambio gaseoso | 20 |
| 3.1.6.3 Hipersecreción de moco | 21 |

| | |
|---|----|
| 3.1.6.4 Disnea..... | 21 |
| 3.1.6.5 Correlaciones fisiológico-patológicas..... | 22 |
| 3.1.6.6 Hipertensión pulmonar | 22 |
| 3.1.6.7 Características sistémicas | 22 |
| 3.1.7.1 Enfisema centrolobular | 24 |
| 3.1.7.2 Enfisema panlobular | 24 |
| 3.1.7.3 Enfisema paraseptal..... | 25 |
| 3.1.7.4 Enfisema irregular | 26 |
| 3.1.7.5 Lesiones de las vías respiratorias grandes..... | 26 |
| 3.1.7.6 Lesiones de las vías respiratorias pequeñas | 27 |
| 3.1.8 <i>Sintomatología y cuadro clínico</i> | 27 |
| 3.1.9 <i>Examen físico</i> | 29 |
| 3.1.10 <i>Diagnóstico y clasificación</i> | 30 |
| 3.1.10.1 Espirometría | 31 |
| 3.1.10.2 Clasificación | 31 |
| 3.1.11 <i>Diagnóstico diferencial</i> | 33 |
| 3.1.11.1 Asma crónica obstructiva..... | 34 |
| 3.1.11.3 Estenosis de vías respiratorias centrales..... | 34 |
| 3.1.11.4 Bronquiectasias..... | 35 |
| 3.1.11.5 Insuficiencia cardíaca | 35 |
| 3.1.11.6 Tuberculosis | 35 |
| 3.1.11.7 Bronquiolitis constrictiva | 36 |
| 3.1.11.8 Panbronquiolitis difusa | 36 |
| 3.1.12 <i>Exámenes complementarios</i> | 36 |
| 3.1.12.1 Gasometría arterial..... | 37 |
| 3.1.12.2 Química sanguínea | 39 |
| 3.1.12.3 Alfa 1-antitripsina | 39 |
| 3.1.12.4 Gram y cultivo de esputo..... | 39 |
| 3.1.12.5 Péptido natriurético cerebral..... | 40 |
| 3.1.12.6 Radiografías de tórax | 40 |
| 3.1.12.7 Tomografía de tórax | 40 |
| 3.1.12.8 Ecocardiograma | 40 |

| | |
|---|----|
| 3.1.13 Tratamiento y manejo..... | 41 |
| 3.1.13.2 Glucocorticoides..... | 45 |
| 3.1.13.3 Farmacoterapia por severidad de la enfermedad | 46 |
| 3.1.13.4 Otros tratamientos farmacológicos | 48 |
| 3.1.13.5 Rehabilitación pulmonar | 49 |
| 3.1.13.6 Oxigenoterapia | 53 |
| 3.1.13.7 Bulectomía | 54 |
| 3.1.13.8 Cirugía de reducción de volumen pulmonar | 54 |
| 3.1.13.9 Trasplante de pulmón..... | 54 |
| 3.1.14 Pronóstico..... | 55 |
| 3.2 EXACERBACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) ... | 56 |
| 3.2.1 Definición..... | 56 |
| 3.2.2 Epidemiología..... | 56 |
| 3.2.2.1 Incidencia hospitalaria | 56 |
| 3.2.2.2. Mortalidad hospitalaria | 57 |
| 3.2.3 Fisiopatología y factores de riesgo..... | 57 |
| 3.2.3.1. Exacerbaciones propiamente tales..... | 57 |
| 3.2.3.2. Agravaciones por comorbilidad agregada..... | 58 |
| 3.2.4 Anatomía patológica..... | 58 |
| 3.3.5 Sintomatología y cuadro clínico..... | 58 |
| 3.2.6 Pruebas complementarias..... | 59 |
| 3.2.6.1 Oximetría de pulso y gasometría arterial | 59 |
| 3.2.6.2 Rayos X de tórax y electrocardiograma | 60 |
| 3.2.6.3 Otros estudios | 61 |
| 3.2.7 Tratamiento..... | 62 |
| 3.2.7.1 Centro de admisión | 62 |
| 3.2.7.2 Oxigenoterapia controlada..... | 63 |
| 3.2.7.3 Broncodilatadores | 63 |
| 3.2.7.4 Glucocorticoides..... | 63 |
| 3.2.7.5 Antibióticos..... | 64 |
| 3.2.7.6 Soporte ventilatorio | 67 |
| 3.2.7.7 Otras medidas | 68 |

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO III | 69 |
| 4. MATERIALES Y MÉTODOS | 69 |
| 4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 69 |
| 4.2. OBJETIVOS | 69 |
| 4.2.1 <i>Objetivo general</i> | 69 |
| 4.2.2 <i>Objetivos específicos</i> | 69 |
| 4.3. HIPÓTESIS..... | 69 |
| 4.4. METODOLOGÍA..... | 69 |
| 4.4.1. <i>Operacionalización de variables de estudio</i> | 69 |
| 4.4.2. <i>Operacionalización de variables de control</i> | 71 |
| 4.4.3. <i>Tipo de estudio</i> | 72 |
| 4.4.4. <i>Universo y muestra</i> | 72 |
| 4.4.5. <i>Criterios de inclusión y exclusión</i> | 73 |
| 4.4.6 <i>Procesamiento de recolección de los datos</i> | 73 |
| 4.4.7. <i>Plan de análisis de datos</i> | 74 |
| 4.4.8. <i>Aspectos bioéticos</i> | 74 |
| 4.4.9. <i>Aspectos administrativos</i> | 75 |
| 4.4.9.1. <i>Recursos necesarios</i> | 75 |
| 4.4.8.2. <i>Presupuesto</i> | 75 |
| 4.4.10. <i>Cronograma de trabajo</i> | 76 |
| CAPÍTULO IV..... | 77 |
| 5. RESULTADOS | 77 |
| 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN | 77 |
| 5.2. VARIABLES PREDICTORAS ANALIZADAS..... | 80 |
| 5.2.1 <i>Proteína C reactiva (PCR)</i> | 80 |
| 5.2.2 <i>APACHE II</i> | 83 |
| 5.2.3 <i>Creatinina</i> | 87 |
| 5.2.4 <i>pH Arterial</i> | 90 |
| 5.2.5 <i>Presión parcial de O2 arterial (PO2)</i> | 94 |
| 5.2.6 <i>Presión parcial de CO2 arterial (PCO2)</i> | 96 |

| | |
|---|------------|
| 5.2.7. Bicarbonato..... | 100 |
| 5.2.8. Relación Presión parcial de O ₂ arterial/Fracción inspiratoria de O ₂ (Pa/Fi) | 103 |
| CAPÍTULO V..... | 106 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 106 |
| CAPÍTULO VI..... | 115 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 115 |
| 7. RECOMENDACIONES..... | 116 |
| 7.1. Recomendaciones metodológicas..... | 116 |
| 7.2. Recomendaciones generales..... | 116 |
| ANEXOS..... | 117 |

Índice de cuadros

| | |
|--|----|
| Cuadro 1: Clasificación de la severidad de la limitación del flujo aéreo con test posbroncodilatador y con cociente FVC/FEV1 <0.70 | 31 |
| Cuadro 2: Clasificación clínica de la severidad de la EPOC | 32 |
| Cuadro 3: Clasificación clínico-funcional del grado de severidad de la EPOC | 32 |
| Cuadro 4: Tratamiento para cada estadio de severidad de EPOC | 47 |
| Cuadro 5. Indicaciones de ingreso hospitalario a cuidados intermedios y cuidados intensivos | 62 |
| Cuadro 6. Lista de bacterias involucradas y elección de antibioticoterapia | 65 |

Índice de tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1: Descriptores de la edad de los pacientes con EPOC | 78 |
| Tabla 2: Variables descriptoras del PCR | 81 |
| Tabla 3: Distribución de los pacientes entre PCR y desenlace de la EPOC..... | 83 |
| Tabla 4: Relación y significancia estadística entre PCR y desenlace de la EPOC | 83 |
| Tabla 5: Variables descriptoras del APACHE II | 84 |
| Tabla 6: Distribución de pacientes según los rangos de puntaje del APACHE II..... | 86 |
| Tabla 7: Relación y significancia entre APACHE y desenlace de la EPOC..... | 87 |
| Tabla 8: Variables descriptoras de la creatinina..... | 88 |
| Tabla 9: Distribución de los pacientes entre Creatinina y desenlace de la EPOC | 90 |
| Tabla 10: Relación y significancia estadística entre creatinina y desenlace de la EPOC | 90 |
| Tabla 11: Variables descriptoras del pH | 91 |
| Tabla 12: Distribución de los pacientes entre pH y desenlace de la EPOC..... | 93 |
| Tabla 13: Relación y significancia estadística entre pH y desenlace de la EPOC | 93 |
| Tabla 14: Variables descriptoras de la PO2..... | 94 |
| Tabla 15: Distribución de los pacientes entre PO2 y desenlace de la EPOC | 96 |
| Tabla 16: Relación y significancia estadística entre PO2 y desenlace de la EPOC..... | 96 |
| Tabla 17: Variables descriptoras de la PCO2 | 97 |
| Tabla 18: Distribución de los pacientes entre PCO2 y desenlace de la EPOC..... | 99 |
| Tabla 19: Relación y significancia estadística entre PCO2 y desenlace de la EPOC .. | 99 |
| Tabla 20: Variables descriptoras del bicarbonato..... | 100 |
| Tabla 21: Distribución de los pacientes entre HCO3 y desenlace de la EPOC | 102 |
| Tabla 22: Relación y significancia estadística entre HCO3 y desenlace de la EPOC . | 102 |
| Tabla 23: Variables descriptoras de la relación Pa/FiO2..... | 103 |
| Tabla 24: Distribución de los pacientes entre PCO2 y desenlace de la EPOC..... | 105 |
| Tabla 25: Relación y significancia estadística entre HCO3 y desenlace de la EPOC . | 105 |

Índice de ilustraciones

| | |
|---|-----|
| Ilustración 1: Mortalidad hospitalaria por exacerbación de la EPOC | 77 |
| Ilustración 2: Proporción de comorbilidad en pacientes con exacerbación de la EPOC | 79 |
| Ilustración 3: Frecuencias de las comorbilidades investigadas. | 80 |
| Ilustración 4: Dispersión de los valores de PCR por resultado del desenlace | 82 |
| Ilustración 5: Dispersión de los valores de APACHE II por resultado del desenlace | 85 |
| Ilustración 6: Distribución de pacientes según los rangos de puntaje del APACHE II .. | 86 |
| Ilustración 7: Dispersión de los valores de creatinina por resultado del desenlace | 89 |
| Ilustración 8: Dispersión de los valores de pH por resultado del desenlace | 92 |
| Ilustración 9: Dispersión de los valores de PO ₂ por resultado del desenlace..... | 95 |
| Ilustración 10: Dispersión de los valores de PCO ₂ por resultado del desenlace | 98 |
| Ilustración 11: Dispersión de los valores de HCO ₃ por resultado del desenlace | 101 |
| Ilustración 12: Dispersión de los valores de la relación Pa/FiO ₂ por resultado del desenlace | 104 |

Resumen:

La exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad creciente en incidencia en los departamentos de urgencias de todo el mundo; cada vez en aumento por la relación que tiene sobre el tabaquismo y su creciente consumo mundial. Se define como exacerbación como aumento de los síntomas, a pesar de las variaciones diarias, que necesita el cambio de la medicación habitual. Su etiología, en gran parte, son las infecciones sobreañadidas a los que los pacientes son propensos. Los factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria de la exacerbación de le EPOC; son controversiales, además de su escasa información en el país. Existen escalas pronosticas para la enfermedad pero, no precisamente para predecir supervivencia o mortalidad en el episodio de exacerbación. Algunas de las pruebas rutinarias de de los pacientes con exacerbación de la EPOC son: creatinina, proteína C reactiva (PCR), y gasometría (pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato), estas además de la relación PaO₂/FiO₂ y del predictor de mortalidad APACHE II, son las variables estudiadas como predictores de mortalidad. Además de recolectara la las comorbilidades y la edad para describir las características poblacionales. Las variables cuantitativas se transformaron en dicotómicas, excepto el APACHE II, para analizar los principales trastornos prevalentes en la EPOC. Se analizaron las historias clínicas de los pacientes de manera retrospectiva en el 2013. Para su análisis se uso como mediada de asociación el Odds Ratio y de significancia chi cuadrado o test de Fisher todos ellos con intervalos de confianza del 95%; para el APACHE II, se uso diferencia de medias y prueba T. Se analizo 111 historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, la mortalidad hospitalaria fue de 10. 83%. S encontró asociación en todos los paramentaros analizados, estadísticamente significativos se encontró que son predictores de mortalidad la proteína C reactiva > 100 ng/dL, el APACHE II y el bicarbonato > 16 mEq/L. Conclusiones: Los pacientes que entran por exacerbación de la EPOC están subdiagnosticados, el APACHE II, el PCR y bicarbonato son predictores de mortalidad estadísticamente significativos.

Abstract:

The exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a growing entity impact on emergency worldwide departments; ever rising by the relationship has with smoking and its increasing global consumption. It is defined as exacerbation as increased symptoms despite daily variations, which requires changing of the usual medication. Etiology, largely concurrent infections are those who are prone patients. Prognostic factors for hospital mortality in COPD exacerbation; are controversial, besides its limited information in the country. There are prognostic scales for the disease, but not precisely predict survival or mortality in the acute exacerbation. Some the routine testing of patients with exacerbation of COPD are: creatinine, C-reactive protein (CRP) and blood gases (pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonate), these besides the PaO₂ / FiO₂ and the predictor of mortality APACHE II, are the variables studied as predictors of mortality. Besides from collecting the comorblities and age to describe the population characteristics. Quantitative variables were transformed into dichotomous except the APACHE II, to analyze the main prevalent disorders in COPD. The medical records of patients retrospectively in 2013. For analysis was used as mediated association Odds Ratio and for significance chi square test or Fisher all with confidence intervals of 95%; were analyzed APACHE II, mean difference test was used and T. 111 medical records that met the inclusion and exclusion criteria was analyzed, hospital mortality was 10. 83%. Association was found in all parameters analyzed, statistically significant were found to be predictors of mortality CRP <100ng / dL, the APACHE II and bicarbonate > 16 mEq/L Patients entering exacerbation of COPD are undiagnosed; APACHE II, bicabonate and CRP are predictors of mortality.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad crónica y mortalidad en todo el mundo. Muchas personas sufren de esta enfermedad por años y mueren prematuramente por ella o por una de sus complicaciones. La EPOC es la cuarta causa de muerte en el mundo, y se puede predecir un aumento en su prevalencia y mortalidad en las próximas décadas.

Existe una actitud negativa entre algunos sistemas de atención de salud sobre la EPOC, porque existe un éxito relativamente limitado en la prevención primaria y secundaria (es decir, la corrección de los factores que causan la EPOC o su progresión); por lo que es, en gran medida, una enfermedad auto-infligida, con decepcionantes opciones de tratamientos disponibles.

El consumo de tabaco sigue siendo la principal causa de EPOC, así como de muchas otras enfermedades. En todas las personas, la disminución del consumo de tabaco, tendría como resultado un beneficio en la salud sustancial y una disminución en la prevalencia de EPOC y otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo. Hay una necesidad urgente de mejorar las estrategias para reducir el consumo de tabaco. Sin embargo, el fumar tabaco no es la única causa de EPOC, y que incluso puede no ser la causa principal en algunas partes del mundo. Además, no todos los fumadores desarrollan EPOC clínicamente significativa, lo que sugiere que hay factores adicionales que están involucrados en la determinación de la susceptibilidad del individuo. Así que, las investigaciones de los factores de riesgo de la EPOC, las maneras de reducir la exposición a estos factores, y los mecanismos moleculares y celulares implicados en la patogénesis de la EPOC siguen siendo importantes áreas de investigación; para desarrollar tratamientos más efectivos o detener el curso de la enfermedad.

Una exacerbación de la EPOC es un episodio agudo caracterizado por el empeoramiento de los síntomas respiratorios más allá de la variación diaria y que amerita un cambio en la medicación (GOLD, 2010), que puede llevar al agravamiento de la insuficiencia respiratoria, presente en algunos pacientes

La exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha asociado a un incremento de la mortalidad en estos pacientes. Además, el grado de severidad de la propia exacerbación se relaciona con diferentes tasas de supervivencia durante el proceso de hospitalización, de forma que los pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria hipercápnica, con acidosis respiratoria o que requieran intubación e ingreso en unidades de cuidados intensivos presentan tasas de mortalidad superiores a 21-50%; según informan los estudios de: Afessal, Seneff Wagner, Ai-Ping, Breen, Wildman, Añon y colaboradores. (Aburto M, 2011)

Existen varios estudios que analizan la asociación entre mortalidad con varios predictores intrahospitalarios, muchos de los cuales son analizados aisladamente y no en conjunto. Un estudio realizado por: Archibald R, Chalmers J, Fardon T y col en el 2012; demostraron que las variables que se relacionaron al aumento de la mortalidad estadísticamente significativa fueron: acidosis, edad mayor a 70 años, confusión, grado de disnea según el Medical Research Council mayor a 4, albumina, urea mayor a 7 mmol/L, edema de miembros inferiores, glucosa mayor a 7 mmol/L, sodio menor a 135 mmol/L, frecuencia cardíaca mayor a 125/min y hemoglobina menor a 10.5 g/dL. (Archibald R, 2012)

Existe falta de concordancia entre estudios sobre escalas tradicionales de mortalidad como el APACHEII en estos pacientes, además de los valores de gasometría y su relación con el aumento de mortalidad.

2. JUSTIFICACIÓN

El aumento del tabaquismo, principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conlleva al aumento de la incidencia y prevalencia, tanto en el Ecuador como en el mundo, de la enfermedad. Al ser esta una enfermedad no curable, obliga al personal de salud a encontrar medidas de pronóstico útiles desde que el paciente permanece en la sala de emergencia de los centros de salud. La gasometría, el APACHE II han ido tomando relevancia en los últimos años como factores pronósticos de esta enfermedad, especialmente la gasometría; ya que el APACHE II es usado como pronóstico de mortalidad en enfermedades en general.

La información sobre factores pronósticos en los pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha sido muy variable en los últimos años ya que existen estudios que demuestran controversia en relación a la utilidad de varios índices y pruebas, en este caso, el APACHE II que es uno de los índices más usados en la medicina crítica, parecería no ser un predictor fiable de la mortalidad en estos pacientes. Los sistemas de pronóstico tradicionales como el BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dysnea and Exercise capacity) y Charlson no son útiles de manera intrahospitalaria ya que su pronóstico de mortalidad es a largo plazo, por lo que se encontraría útil la valoración del estado de gravedad del paciente hospitalizado con los datos clínicos que rutinariamente se realizan a los pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, además de encontrar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y la epidemiología hospitalaria de estos pacientes.

CAPÍTULO II

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

3.1.1 Historia

La palabra enfisema se deriva del griego y significa "soplar dentro de," por lo tanto significa "contiene aire" o "inflados".

Aunque "pulmones voluminosos" y pulmones "turgentes particularmente de aire" se describieron respectivamente por Bonet en 1679 y Morgagni en 1769, la primera descripción de los espacios aéreos ampliados en el enfisema, junto a sus dibujos, fueron proporcionados por Ruysh en 1721, seguido por Matthew Baillie en 1807, que no sólo reconoció e ilustró el enfisema, sino también señaló su carácter esencialmente destructivo. Laennec lo describió a principios de 1800 e hizo una serie de contribuciones a las descripciones básicas de los cambios patológicos en la EPOC. Él fue el primero en hacer una distinción clara entre enfisema intersticial y enfisema propiamente dicho. También reconoció el atrapamiento de aire y halló un aumento en la ventilación colateral en los pulmones enfisematosos, y que las vías respiratorias periféricas eran el sitio primario de la obstrucción en el enfisema. Por otra parte, señaló los espacios aéreos agrandados con la edad, y distinguió estos cambios del enfisema. Él fue el primero en describir una asociación del enfisema con bronquitis crónica.

El inicio de los conocimientos modernos de la anatomía patológica del enfisema pulmonar fue propuesto por J. Gough en 1952 cuando describió el enfisema centrolobulillar y lo distinguió del enfisema panlobular. (Fishman, 2008)

3.1.2 Definiciones.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica según la guía GOLD (Global Initiative Obstructive Lung Disease) se define como: una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación del flujo aéreo persistente, generalmente progresiva y asociada a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos. (GOLD, 2010)

La limitación del flujo aéreo, está causada por una mezcla de enfermedad de las pequeñas vías respiratorias (bronquiolitis obstructiva) y de la destrucción del parénquima (enfisema), las cuales varían de persona a persona según su idiosincrasia.

Muchas definiciones anteriores de la EPOC han enfatizado los términos "enfisema" y "bronquitis crónica" que se incluyen en la definición de EPOC. El enfisema, o la destrucción de la superficie de intercambio gaseoso de los pulmones (alvéolos), es un término patológico utilizado clínicamente y describe sólo una de varias anomalías estructurales presentes en pacientes con EPOC. La bronquitis crónica o la presencia de tos y producción de esputo durante al menos 3 meses en cada uno de dos años consecutivos, sigue siendo clínica y epidemiológicamente, útil. Sin embargo, no refleja el importante impacto de la limitación del flujo aéreo sobre la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con EPOC. Es también importante reconocer que la tos y la expectoración pueden preceder al desarrollo de la limitación del flujo aéreo; por el contrario, algunos pacientes desarrollan limitación del flujo aéreo significativo, sin tos crónica y producción de esputo. (GOLD, 2010)

El término EPOC comprende tres patologías específicas: bronquitis crónica, enfermedad de las vías respiratorias periféricas y enfisema; no incluye la obstrucción crónica de las vías respiratorias debido al asma. La bronquitis crónica se suele definir como: tos con expectoración crónica con una duración superior a 3 meses al año, durante 2 años consecutivos.

La bronquitis crónica se acompaña de hipertrofia e hiperplasia de las células secretoras de moco presentes normalmente en las vías respiratorias grandes, y signos de inflamación. La enfermedad de las vías respiratorias periféricas lleva a la obstrucción de los bronquiolos con inflamación, fibrosis y taponamiento; puede estar aumentado el músculo liso de las vías respiratorias tanto grandes como pequeñas. El enfisema se define como la destrucción de las unidades pulmonares periféricas con pérdida de áreas de intercambio gaseoso

Estas 3 están fuertemente relacionados con el tabaco y los tres existen en muchos pacientes con EPOC grave aunque en proporciones variadas. (Crapo J, 2007)

3.1.3 Epidemiología

En el pasado, las definiciones imprecisas y variables de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica han hecho que sea difícil de cuantificar la prevalencia, morbilidad y mortalidad. Además, la falta de reconocimiento y el infradiagnóstico de la EPOC conducen a una omisión en su registro. La extensión de este varía según los países y depende del nivel de conciencia y la comprensión de la EPOC entre los profesionales de la salud, la organización de los servicios de salud para hacer frente a las enfermedades crónicas, y la disponibilidad de medicamentos para el tratamiento de esta enfermedad (GOLD, 2010)

3.1.3.1 Prevalencia

Según la página OMS (Organización Mundial de la Salud) en estimaciones (2004), unas 64 millones de personas estaban diagnosticadas de EPOC, y 3 millones de personas fallecieron. La OMS vaticina que la EPOC se habrá convertido en la cuarta causa de muerte en todo el mundo en 2030. (Salud, 2014)

En los registros nacionales de salud Estadounidense reporta que únicamente 6% ha sido diagnosticada con EPOC, siguiendo la clínica. Datos de las encuestas de prevalencia realizadas en una serie de países, utilizando métodos estandarizados, incluyendo la espirometría, estiman que hasta cerca de un cuarto de los adultos de 40 años o más; pueden tener una limitación al flujo de aire (Estadio I de la EPOC), o estadios mayores.

Debido a la gran diferencia entre la prevalencia de la EPOC definida por espirometría y la prevalencia de la EPOC definida clínicamente por enfermedad significativa, continúa el debate sobre cuál de estos es mejor utilizar en la estimación de la prevalencia de la EPOC. El diagnóstico precoz y la intervención puede ayudar a identificar el número de personas que progresan a una etapa de la enfermedad con clínica significativa, pero hay pruebas suficientes en este momento para recomendar la espirometría en sospecha de EPOC (GOLD, 2010)

El estudio BOLD liderado por la Dra. Sonia Buist, es un estudio multicéntrico realizado en el año 2007, tras evaluar a 9.425 personas de 40 o más años procedentes de 12 países de distintas zonas del planeta, los resultados muestran que la incidencia

general de EPOC es del 10% (11,8% en los varones y 8,5% en las mujeres). Los datos obtenidos en este trabajo duplican la cifra de otros estudios, los cuales habían registrado una incidencia del 4,3%.

También se observa que la enfermedad es más frecuente a medida que aumenta la edad. Así, en personas de 70 años la incidencia oscila entre un 19% y un 47% en hombres y entre el 6% y el 33% en mujeres. (Buist S, 2007)

El Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (PLATINO) examinó la prevalencia de la limitación del flujo aéreo post-broncodilatador (Estadio I o mayor) en mayores 40 años de edad en cinco grandes ciudades de América Latina de diferente país - Brasil, Chile, México, Uruguay, y Venezuela. Encontraron que la prevalencia general era de 14.5% de la población estudiada; siendo la menor en Ciudad de México con 7.8 % y la mayor en Montevideo con 19.7% (Velez H, 2007). En cada país, la prevalencia del Estadio I o mayor, aumentó considerablemente con la edad, con la prevalencia más alta entre las personas con más de 60 años, que van desde un mínimo de 18,4% en la ciudad de México, y un máximo de 32,1% en Montevideo. En todas las ciudades la prevalencia fue apreciablemente mayor en los hombres que en las mujeres. Aun no se encuentran las razones de la diferencia de prevalencias. (GOLD, 2010)

El estudio PREPOCOL realizado en 5 ciudades colombianas, con la misma base poblacional que PLATINO, tuvo una prevalencia general del 8.9%; la más baja en la ciudad de Barranquilla con 6.2 %, la más alta en la ciudad de Medellín con 13.5 %. La ciudad de Bogotá, con altura similar a la sierra ecuatoriana, presenta una prevalencia de 8.5% (Velez H, 2007)

En el Ecuador el Ministerio de Salud Pública o el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, no nos reporta la real prevalencia de esta enfermedad en la población; pero según un estudio realizado en la provincia del Guayas en el hospital "Dr. Abel Gilbert Pontón", la EPOC representa el 27% de la consulta externa de Neumología del año 2008, segunda patología después de la tuberculosis que representa 33%. Siendo el 58 % de los pacientes con EPOC mujeres y el 42% hombres. (Arroyo S, 2008)

3.1.3.2 Morbilidad

La morbilidad por EPOC puede verse afectada por una comorbilidad crónica (por ejemplo, las enfermedades musculoesqueléticas, diabetes mellitus), que no están directamente relacionadas con la EPOC pero pueden tener un impacto en el estado de salud del paciente, o puede interferir negativamente con la EPOC. En los pacientes con enfermedad más avanzada (Estadio III y Estadio IV), la morbilidad por EPOC se atribuye por error a otra comorbilidad. (GOLD, 2010)

En la mayoría de los países, las consultas por EPOC son superadas en número por consultas de asma, neumonía, cáncer de tráquea y pulmón, y tuberculosis. En los Estados Unidos en el 2000, había 8 millones de consultas externas para la EPOC, 1,5 millones de emergencia y 673.000 hospitalizaciones (Hubbard R, 2003)

3.1.3.3 Mortalidad

La falta de reconocimiento e infradiagnóstico de la EPOC siguen afectando la exactitud de los datos de mortalidad. Aunque la EPOC es a menudo una primera causa de muerte, es más probable que sea catalogado como causa contribuyente de la muerte o se omite de la muerte por completo; y la muerte ser atribuida a otras condiciones tales como la enfermedad cardiovascular.

A pesar de los problemas con la exactitud de la mortalidad por EPOC, es evidente que la EPOC es una de las causas más importantes de muerte en la mayoría de los países. el Global Burden of Disease Study ha proyectado que la EPOC, que ocupó el sexto lugar como causa de muerte en 1990, se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo en el 2020. Este aumento de la mortalidad es impulsado por la expansión de la epidemia del tabaquismo y los cambios demográficos en la mayoría de los países donde la población vive más tiempo. De estas dos razones, la demográfica es el conductor más fuerte de esta tendencia.

Las tendencias en las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para las seis causas principales de muerte en los Estados Unidos desde 1970 al 2002 indican que mientras la mortalidad de varias de estas condiciones crónicas disminuyeron durante ese período, la mortalidad por EPOC aumentó. Las tasas de mortalidad por EPOC en Canadá, también han ido en aumento desde 1997. En Europa, sin embargo, las

tendencias son diferentes, con la disminución de la mortalidad por EPOC. No existe razón obvia por la diferencia entre las tendencias entre Norteamérica y Europa, aunque presumiblemente factores tales como la conciencia, la terminología cambiante, y el sesgo de diagnóstico contribuyen a estas diferencias. (GOLD, 2010)

En el Ecuador el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC) nos reporta una mortalidad de: enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores, que también incluyen los diagnósticos de: asma, estado asmático y bronquiectasia; además de las patologías incluyentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Así nos reporta que en el 2011 ocupaba la 15ta. ubicación de causas de mortalidad con un 2.02% de mortalidad general y una tasa de 8.25% por cada 100000 habitantes. Siendo en hombres mayor que en mujeres con un 2.08% de mortalidad, contra un 1.95% en mujeres. (Varios, Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2011)

Siendo cifras bajas en relación a las encontradas en otros países, nos da la idea del índice de infradiagnosticados que existen con esta enfermedad y mortalidad atribuibles a otras causas, en nuestro país.

3.1.4 Etiología y factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC pueden ser ampliamente divididos en los relacionados con la exposición ambiental y los que están basados en el paciente. Fumar y la alfa 1-antitripsina (α 1-AT) son factores de riesgo con evidencia científica más convincente, pero incluso para estos factores de riesgo aún queda mucho por determinar sobre los mecanismos específicos involucrados. Algunos de los factores indicados pueden ser una sumatoria de otros factores de riesgo individuales. Un bajo nivel socioeconómico, por ejemplo, es un ejemplo de este aspecto, ya que podría estar asociado a una escasa atención médica para las infecciones respiratorias, la exposición ocupacional a las partículas inhaladas, y la exposición a los alérgenos del hogar. (Fishman, 2008)

Factores Ambientales

3.1.4.1 Tabaco

En la población ecuatoriana de 20 a 59 años, la prevalencia actual de tabaco es del 31.5% siendo para hombres el 38.2% y en mujeres el 15%. El promedio de tabacos al

día es de 2.5 unidades, además el 5% de la población consume 10% unidades o más a diario, y el 1% consume 20 unidades o más a diario; según la encuesta de ENSANUT-ECU del 2013 (Freire W, 2013)

El tabaco cuenta con el 80 al 90% del riesgo de desarrollar EPOC en los Estados Unidos. Es común entre los fumadores el deterioro acelerado de la función ventilatoria. Sin embargo, su prevalencia es relativamente pequeña en la mayoría de los fumadores. En los hombres que fuman, la pérdida de Volumen de Espiración Forzada al primer segundo (FEV1) es superior al descenso normal con el envejecimiento. Este es de 9 ml por cada año que fume un paquete de tabaco a diario; en las mujeres, la velocidad del descenso es de 6 ml. Es decir si: un hombre que ha fumado un paquete al día durante 30 años tendrá un FEV1 que es de 270 ml menos de lo que tendría si no hubiera fumado. Sin embargo, la relación entre cantidad de tabaco y el riesgo de la EPOC es impredecible de manera individual. Muchas personas con un alto número de paquetes al año todavía tienen un FEV1 normal o casi normal, mientras que algunos tienen un FEV1 reducido con una historia modesta de tabaco.

El Lung Health Study reveló que entre los fumadores de mediana edad con un FEV1 entre 55 y 90% de lo previsto, se desarrolló una diferencia de unos 200 ml en el FEV1 dentro de 5 años entre los que dejaron y los que no dejaron de fumar, y esta diferencia se duplicó durante los próximos 6 años entre estos 2 grupos. Por lo tanto, en fumadores que han demostrado susceptibilidad a los efectos del tabaco sobre la función ventilatoria, la tasa de disminución del FEV1 es mucho mayor que el de un fumador de mediana edad que tiene la función ventilatoria normal o casi normal. Otra prueba de los efectos nocivos del consumo de tabaco en los fumadores susceptibles es evidente a partir de las tendencias de la función ventilatoria entre los que dejan de fumar. Su tasa de disminución del FEV1 se revierte a la de los continúan fumando. (Fishman, 2008)

3.1.4.2 Ocupación

El hecho de que la ocupación se relacione a la inhalación crónica de partículas y gases, y esto conlleve al riesgo para la EPOC; ha ido ganando una lenta aceptación. El retraso es comprensible, ya que la determinación del riesgo de desarrollo de EPOC en relación a la ocupación puede ser difícil por varias razones. La alta prevalencia del

tabaquismo entre los trabajadores de ciertas ocupaciones ha sido un importante factor de confusión, Además, los trabajadores con trabajos de alto riesgo de enfermedad pulmonar, suelen tener una mejor función pulmonar de lo normal (el fenómeno del "trabajador sano"), oscureciendo los efectos relacionados con el trabajo entre los trabajadores sanos.

A pesar de estas dificultades, los estudios de diferentes grupos de todo el mundo, urbanos y rurales, basada en la fuerza de trabajo y en la comunidad, claramente implican ocupaciones que producen exposición a polvos, gases y humos como factores de riesgo para EPOC. La American Thoracic Society estima que el 15% de los pacientes con EPOC se debe al riesgo ocupacional

El polvo parece ser el más significativo. El riesgo está dado en general a la intensidad de la exposición, pero depende de cada individuo, que apunta a la importancia de los factores del huésped y su susceptibilidad. Aparte del riesgo conocido en ocupaciones con exposición a polvos orgánicos e inorgánicos, muchas ocupaciones menos evidentemente "de riesgo" pueden llevar a un mayor riesgo de EPOC. Un análisis reciente de los datos de NHANES III, en el que el tabaquismo y otros factores de confusión se tuvieron en cuenta, aumentando ligeramente la incidencia de la EPOC en muchas ocupaciones, incluyendo la construcción, fabricación de plásticos, y obreros. El impacto de una ocupación adversa es probable que sea particularmente importante en personas que tienen otros factores que aumentan el riesgo de EPOC. Un ejemplo de esta ocurrencia se encontró entre los agricultores con deficiencia de α 1-AT que nunca habían sido fumadores habituales. Estos individuos mostraron significativamente un FEV1 reducido en comparación con los no fumadores con deficiencia de 1-AT pero que no participan en las labores agrícolas. (Fishman, 2008)

3.1.4.3 Infecciones de las Vías Aéreas Bajas

Dado que el crecimiento y el desarrollo alveolar pulmonar continúan en la etapa temprana de la infancia, es posible, que las infecciones vías respiratorias inferiores puedan producir daño permanente o poner en peligro el crecimiento y desarrollo de los pulmones. Sin embargo, aunque se han encontrado correlaciones entre infecciones tempranas (hasta alrededor de los 2 años) y la función pulmonar reducida posteriormente en la vida, no hay una correlación con la obstrucción al flujo aéreo; a

juzgar por el ratio FEV1 / capacidad vital forzada (FVC). En las exacerbaciones de la EPOC el Lung Health Study se asoció con una pérdida adicional de FEV1 de 7 ml por año, en los fumadores, que tienen una exacerbación por año. Entre los no fumadores las exacerbaciones no tuvieron ningún efecto aparente sobre el FEV1 (Fishman, 2008)

3.1.4.4 Contaminación del aire dentro de casa

La calidad del aire ambiente es el determinante de la calidad del aire dentro de las casas; entre los demás factores contribuyentes incluyen: el humo del tabaco, tipo y cantidad de combustible usado para cocinar, la cantidad de residentes y el tipo y la calidad del sistema de ventilación

Los datos procedentes de países subdesarrollados sugieren que la exposición al humo de madera puede ser una causa importante de obstrucción del flujo aéreo. En revisiones de zonas rurales de Nepal se halló tasas elevadas de bronquitis crónica (18.3%), aproximadamente la mitad de los individuos afectados tenían obstrucción del flujo aéreo; la prevalencia fue tan alta en las mujeres como en los varones. En un estudio del tipo casos y controle, con base en el hospital del estado en Colombia, 104 mujeres con EPOC documentada, fueron comparadas con controles sin EPOC. Las pacientes con EPOC han estado expuestas con frecuencia 3.9 veces mayor que los controles al humo de madera. En la India se revisaron 3608 mujeres no fumadoras que usaban biomasa en estufas para cocinar, las cuales tienen valores medios más bajo de FEV1 (Crapo J, 2007)

Factores del Huésped

3.1.4.5 Factores de riesgo genético/hereditario

Al ver que únicamente se desarrolla EPOC del 15 al 20% de los fumadores, indica susceptibilidad genética. Se han encontrado más casos de la enfermedad en los familiares de casos con EPOC, que los esperados al azar; sin embargo, ha sido difícil separar el presumido efecto hereditario de las exposiciones medio ambientales y el estilo de vida.

Tecumseh, Higgins y Keller examinaron a 9226 personas, el 64% tenían por lo menos un padre o hermano participante en el estudio. Los valores del FEV1 de los progenitores se relacionan de forma significativa con la de los hijos menores de 40

años. Las correcciones de los valores del FEV1 fueron más fuertes entre los hermanos del mismo sexo que entre los hermanos de sexo opuesto. Chen y cols. estudiaron 214 familias nucleares en Humboldt, una ciudad rural no contaminada de Canadá, y encontraron una correlación significativa entre padres e hijos y entre hermanos para el FEV1 después de controlar el tabaquismo y la constitución corporal. De modo similar Gilvelber y cols. Estudiaron 1408 familias en Framingham y hallaron que el FEV1 de los descendientes guarda relación con la de padres, madres o hermanos.

El único factor genético fuertemente relacionado con el desarrollo de EPOC es el fenotipo homocigoto ZZ de deficiencia de alfa 1-antitripsina, este fenotipo conduce a obstrucción importante y esperanza de vida reducida sobretodo en los fumadores, los individuos con este fenotipo que no han fumado nunca y no expuestos a peligros medioambientales son relativamente pequeños. Así pues incluso las variantes genéticas fuertes deben tener relación a la exposición medio ambiental para producir enfermedad puesto que el fenotipo ZZ es raro sólo explica una pequeña proporción de los casos de EPOC. Entre los fenotipos heterocigotos de deficiencia de alfa 1-antitripsina sólo los fenotipos MZ y SZ, más comunes, pueden interactuar con el tabaquismo y la exposición medioambiental para producir la enfermedad; sin embargo las pruebas de intervención no son consistentes. La ausencia del tabaquismo o exposición medio ambiental en estos fenotipos no conducen a EPOC

La susceptibilidad a EPOC no se debe solo a un gen ya que no es una enfermedad homogénea en cuanto a la clínica, fisiopatología y anatomía patológica; lleva a pensar de que exista más de un gen involucrado para que interactúe sobre los factores medioambientales.

Los genes involucrados al desarrollo de la EPOC han ido aumentando; los grupos sanguíneos ABO parecen tener un papel importante en la adherencia de las partículas del medio ambiente, así facilitando la exposición. La deficiencia de alfa 1 antitripsina y alfa 1 antitripsina e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, pueden facilitar el daño proteolítico del parénquima. Las anomalías de la epóxido hidrolasa microsomal y la hemoxidasa pueden disminuir la capacidad frente al estrés oxidativo. Otras variantes genéticas pueden favorecer al proceso inflamatorio (Crapo J, 2007)

3.1.4.5 Deficiencia de alfa 1-antitripsina (AAT)

El gen que codifica la AAT se expresa fundamentalmente en los hepatocitos. La AAT es el inhibidor de proteasas más abundante que hay en el suero humano, donde circula en concentraciones de 120-220 mg/dl. La AAT existente en el suero representa solamente el 40% del total de la proteína y el 60% restante se encuentra en el espacio extracelular impregnando los tejidos corporales. Además de su capacidad inhibitoria de la tripsina, la AAT es capaz de inhibir la mayoría de las serinproteasas de los neutrófilos, aunque su blanco específico es la elastasa del neutrófilo, que es capaz de digerir la elastina, las membranas basales y otros componentes de la matriz extracelular. .

La AAT modula la adhesión de la elastasa del neutrófilo al receptor de membrana del neutrófilo, proceso inicial necesario para la apoptosis, y en este sentido la AAT podría desempeñar un papel importante en la resolución de la inflamación. Además tiene una importante capacidad antioxidante.

Estas funciones en conjunto, indican que la AAT es una molécula antiinflamatoria natural de amplio espectro, cuya función sería modular las reacciones inflamatorias. El gen de la AAT se transmite por herencia mendeliana simple de manera autosómica codominante mediante 2 alelos, que se expresan independientemente en los hijos al 50%. Este gen se caracteriza por su gran polimorfismo. Se han identificado hasta la fecha más de 70 variantes. Los primeros investigadores denominaron M (inicial de médium) a las de velocidad media en la electroforesis, F (inicial de fast) a las de velocidad rápida, y S (inicial de slow) a las de migración lenta. Las demás se nombraron según la migración al ánodo o cátodo con las otras letras del alfabeto. El alelo normal, presente en más del 90% de los sujetos normales, se denomina M. Los alelos deficientes más frecuentes son S (que expresa aproximadamente un 50-60% de AAT) y Z (que expresa aproximadamente un 10-20% de AAT). Los alelos S y Z codifican proteínas anormales, que polimerizan en el hígado, de modo que el 80-90% de las moléculas de AAT-Z y el 40-50% de las AAT-S son retenidas dentro del hepatocito

El déficit de AAT confiere una predisposición para desarrollar enfermedades a lo largo de la vida, principalmente enfisema pulmonar y diversos tipos de hepatopatías

(incluidas colestasis neonatal, hepatitis juvenil, cirrosis hepática en niños y adultos, y hepatocarcinoma), por lo que se debe considerar como una enfermedad sistémica. Mientras que las hepatopatías se relacionan con la acumulación intrahepática de polímeros anómalos, el desarrollo del enfisema es favorecido por las bajas concentraciones plasmáticas y tisulares de AAT, insuficientes para proteger el tejido conectivo del pulmón de los efectos destructivos de las proteasas. En la práctica clínica, el riesgo de presentar enfermedades se limita a los fenotipos ZZ (96%) y el 4% restante a variantes deficientes raras, denominadas genéricamente M-like y S-like, y a los rarísimos fenotipos nulos. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo y el factor de riesgo más importante será el grado de tabaquismo.

De acuerdo con los resultados de un meta-análisis reciente, las frecuencias alélicas de S y Z (expresadas en tanto por mil) serían en España: 104 para S y 17 para Z. Extrapolando estos datos al total de la población española, se calcula que habría un total de 9.173.181 individuos con fenotipos heterocigotos de AAT (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9.167.966- 9.178.398), con la siguiente distribución: MS, 7.358.263; MZ, 1.222.041; SS, 436.023; SZ, 144.827, y ZZ, 12.026. Los números estimados de sujetos ZZ en diversos países europeos para establecer comparaciones. España tendría unas 12.000 personas con fenotipo deficiente ZZ, y es tras Italia el país con mayor número de déficit grave de AAT de Europa (Vidal R, 2006)

3.1.4.5 Hiperreactividad de la vía aérea

Se refiere a una disminución aguda en el flujo de aire máximo en respuesta a la inhalación de potenciales agentes broncoconstrictores tales como metacolina o histamina. En la EPOC, se asocia con disminución acelerada del FEV1 y por lo tanto es un marcador pronóstico negativo. Dejar de fumar se asocia con una reducción de la hiperreactividad.

La hiperreactividad de la vía aérea lleva a la consideración de la "hipótesis holandesa" que describe un papel de la alergia en el riesgo de desarrollar EPOC. Lo que hace esta área problemática es si la hiperreactividad, que es común en la EPOC, precede o prosigue al desarrollo de EPOC. Una observación que argumenta en contra de una relación causal es que los fumadores típicamente no muestran la hiperreactividad

hasta que su FEV1 basal ya se reduce. Confundiendo un análisis de la relación en que fumar es común entre los asmáticos de modo que los asmáticos son susceptibles de ser incluidos en los grupos considerado como de EPOC. (Fishman, 2008)

3.1.5 Patogénesis

La EPOC representa una expresión clínica de alteraciones complejas en la estructura y función del tejido alveolar y de las pequeñas vías aéreas. Muchos procesos en los niveles tisulares y celulares pueden estar implicados, incluyendo la inflamación, proliferación celular, apoptosis, fenotipo alterado de las células pulmonares, y la remodelación de los matriz extracelular. Muchos mediadores, en especial las proteinasas, oxidantes y citoquinas, están involucrados en estos procesos. (Fishman, 2008)

3.1.5.1 Inflamación

La inflamación ocupa un papel central en la patogénesis de la EPOC. El paradigma de la inflamación es que el tabaquismo y otros tipos de irritantes inhalados conducen al reclutamiento de células inflamatorias en los pulmones y las vías respiratorias y que los productos de estas células lesionan el tejido pulmonar y perturban los mecanismos normales de reparación de pulmón. De hecho, la inflamación es prominente en las vías aéreas y en las biopsias del parénquima pulmonar, especímenes quirúrgicos, y material de autopsia. Otros indicadores de inflamación aumentan en las células inflamatorias en el fluido de lavado broncoalveolar y esputo; Inclusive hay un aumento de los productos volátiles de células inflamatorias en el aliento. Las células inflamatorias asociadas con la EPOC incluyen neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos. Una vez que el proceso inflamatorio se inicia por el tabaco, puede persistir mucho después de dejar el tabaco.

A diferencia de los no fumadores, en los fumadores contienen gran acumulación de macrófagos en los bronquiolos respiratorios, y en el fluido del lavado broncoalveolar. Además la liberación de proteinasas que podrían degradar la matriz extracelular del pulmón, los macrófagos alveolares en EPOC fabrican factores quimiotácticos que reclutan otras células inflamatorias. Del mismo modo, las células estructurales de los pulmones de los pacientes con EPOC producen proteinasas y factores quimiotácticos

para las células inflamatorias. La expresión de la interleucina-8, proteína inflamatoria de macrófagos-1 α , y proteína quimiotáctica de monocitos -1, por ejemplo, están sobre producidos en el epitelio bronquial en pacientes con EPOC. Las células T de los pulmones con EPOC producen citocinas que estimulan la producción de metaloproteinasas de la matriz por los macrófagos. Los péptidos de elastina son quimiotácticos para las células inflamatorias y, en algunos modelos experimentales de enfisema los péptidos de elastina presentes en el pulmón son cruciales para el proceso inflamatorio, lo que sugiere que la destrucción de la matriz extracelular del pulmón puede ser un proceso que se autoperpetúa.

La inmunidad celular y humoral puede estar implicada en la patogénesis del enfisema. Las células T CD4 + y CD8 + y células B se acumulan el tejido alveolar y de las vías respiratorias en la EPOC y forman el tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT) en las paredes de las vías respiratorias pequeñas, y un BALT creciente en las vías respiratorias pequeñas se correlaciona con el aumento del estadio GOLD. Las especulaciones sobre la existencia de antígenos que conduzca inmunológicamente al enfisema, incluyen: patógenos microbianos, el material contenido en el humo del tabaco, y péptidos liberados de la matriz extracelular de pulmón. (Fishman, 2008)

3.1.5.2 Desequilibrio proteinasas-antiproteinasas

Las proteinasas y sus diferentes inhibidores, están implicadas en la patogénesis del enfisema. Las proteinasas, serina especialmente la elastasa de los neutrófilos, y varias metaloproteinasas de la matriz (MMPs), especialmente MMP-1 (colagenasa), MMP-9 (gelatinasa B), MMP-12 (elastasa de macrófagos) y MMP-14 (MT1-MMP, MMP membrana tipo 1), han sido las mas estudiadas y relacionadas a EPOC

Durante muchos años los neutrófilos y macrófagos fueron considerados como fuentes exclusivas de proteinasas que participan en la EPOC. Ahora se aprecia que otros tipos de células inflamatorias y células, incluso estructurales, de los pulmones pueden producir proteinasas que promueven el enfisema. Además de la degradación de las proteínas de matriz, las proteinasas pueden ejercer otros efectos que se relacionan con la patogénesis de la EPOC, tales como la liberación de quimioquinas que unidas a células y unidas a la matriz, llevan la activación de factores de crecimiento, y la inducción de la expresión de genes de mucina. Sin embargo, la deficiencia de α 1-AT es

todavía la única situación de desequilibrio proteinasa-antiproteinasa que tanto la proteinasa (elastasa de neutrófilos) y su inhibidor (α 1-AT) se han establecido definitivamente desarrollan la enfermedad. Hay que subrayar que se sabe poco acerca de proteasas en la patogenia de la patología de pequeña vía aérea de la EPOC. Prácticamente toda la información acerca de proteinasas en la EPOC se refiere al enfisema. (Fishman, 2008)

3.1.5.3 Desequilibrio oxidantes- antioxidantes

Especies reactivas del oxígeno que hayen el humo del cigarrillo o son liberadas por las células inflamatorias y células estructurales de los pulmones en respuesta al tabaco pueden provocar una lesión pulmonar. Hasta 20 mg de alquitrán pueden depositarse en los pulmones de un fumador por cigarrillo fumado. Este alquitrán contiene más de 1.017 radicales estables, de larga vida por gramo. El humo del tabaco parece "obligar" a los neutrófilos y los macrófagos alveolares para generar cantidades elevadas de especies reactivas del oxígeno, tales como peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, y los radicales superóxido. El tejido pulmonar de los fumadores también contiene significativamente más hierro que la de los no fumadores, proporcionando un catalizador para la producción de radicales hidroxilo a partir de H₂O₂. Además, los fumadores muestran una mayor producción de la mieloperoxidasa de neutrófilos, que es capaz de producir halógenos oxidados tales como el ácido hipocloroso (HOCl). Los oxidantes pueden modificar e inactivar proteínas inhibidoras de las proteasas (como α 1-AT y el inhibidor de la leucoproteasa secretora [SLPI]), y la histona desacetilasa 2 (HDAC2), que están implicados en la mediación de los anti-inflamatorios mediados por glucocorticoides. Los oxidantes también pueden afectar a los lípidos y el ADN, y algunos productos finales específicos, tales como-4-hidroxi-2 nonenal (4-HNE) y 8-hidroxi-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), pueden ser marcadores de la EPOC.

En relación directa con la hipótesis inflamatoria de la EPOC, los oxidantes pueden estimular la inflamación y la expresión de proteinasas a través de vías de señalización intracelular que involucran proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), factor nuclear (NF) - κ B, y otras moléculas de señalización pro inflamatorias. Los oxidantes pueden inducir apoptosis. También pueden facilitar la degradación de la matriz extracelular. En animales de experimentación la combinación del humo del cigarrillo y

la elastasa conduce a un mayor enfisema que cualquiera de ellos solo, lo que sugiere que estos agresores no provocan respuestas idénticas

Un número de enzimas antioxidantes protegen contra daño oxidativo. Las concentraciones de oxidantes intracelulares son mediadas por la superóxido dismutasa dependiente de cobre o de zinc, en el citoplasma y una forma dependiente de manganeso en las mitocondrias. La H₂O₂ se elimina por la catalasa y la glutatión peroxidasa. Los antioxidantes adicionales incluyen al α -tocoferol y ascorbato, que se encuentran en el líquido de revestimiento epitelial. Los perfiles genéticos del epitelio de las vías respiratorias de los fumadores de largo plazo sugieren que las vías de glutatión son inducidas por el tabaco, pero la catalasa y superóxido dismutasa no lo son. La evidencia experimental para la importancia del sistema antioxidante en la protección contra el daño inducido por humo de cigarrillo es evidente en los ratones que carecen del regulador antioxidante maestro, el factor relacionado con el factor nuclear E2 (Nrf-2). Cuando estos ratones son expuestos al humo de cigarrillo, desarrollan enfisema; mientras que los ratones idénticos que tienen normal de Nrf-2 son resistentes a su desarrollo. Parece que Nrf-2 protege contra el desarrollo de enfisema no sólo por la regulación del equilibrio oxidante / antioxidante, sino también por influir en la inflamación y el equilibrio proteasa / antiproteasa.

Aunque el sistema de defensa antioxidante puede verse comprometida por el estrés oxidativo impuesto por fumar, esto no ha sido probado. De hecho, algunas evidencias sugieren que los mecanismos de protección mejoran. La capacidad antioxidante de los macrófagos alveolares de los fumadores se incrementa y los niveles de glutatión en el fluido de recubrimiento alveolar se elevan. Los niveles de ascorbato y α -tocoferol en los fumadores son difíciles de interpretar, hay un aumento de los niveles en los macrófagos, mientras los niveles observados en suero y líquido de revestimiento alveolar disminuyeron. (Fishman, 2008)

3.1.5.4 Apoptosis

Una primera teoría del enfisema era que la destrucción vascular alveolar precedía a la pérdida de tejido alveolar. Datos recientes sugieren que esta teoría puede tener mérito porque el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) produce apoptosis y enfisema no inflamatorio en los roedores. El mismo resultado se puede

lograr mediante la instilación de la proteína caspasa-3 pro-apoptótica en los pulmones. In vitro, el humo del cigarrillo induce la apoptosis de varios tipos de células de pulmón. Los mecanismos por los que la apoptosis conduce al enfisema aún no se comprenden bien, pero en el estudio de la caspasa-3 mencionado anteriormente las células apoptóticas alveolares tipo II degradaron elastina. Una característica importante de los modelos experimentales de enfisema debido a la apoptosis es que hay una inflamación mínima. (Fishman, 2008)

3.1.6 Fisiopatología

Ahora existen buenos conocimientos sobre el proceso de la EPOC que lleva a las anormalidades fisiológicas características y síntomas de la enfermedad

3.1.6.1 Limitación del flujo aéreo y secuestro de aire

La extensa inflamación, fibrosis y exudados bronquiales en las vías aéreas pequeñas están relacionadas con la reducción del FEV1 y del ratio FEV1/FVC (capacidad vital forzada), probablemente relacionado con el descenso en el FEV1. Esta obstrucción de la vía aérea periférica captura aire durante la inspiración lo que resulta en hiperinflación. Aunque el enfisema se asocia más con disminución del intercambio gaseoso que con la reducción del FEV1, aunque contribuye a la retención de aire durante la espiración. Esto se ve especialmente en los alveolos adjuntos a las pequeñas vías aéreas que se destruyen cuando la enfermedad se vuelve más grave. La hiperinflación reduce la capacidad inspiratoria porque la capacidad residual funcional aumenta, particularmente durante el ejercicio (cuando esta anomalía se conoce como la hiperinflación dinámica), y esto se traduce en disnea y la limitación del ejercicio. Se piensa que la hiperinflación se desarrolla temprano en la enfermedad y es el principal mecanismo para la disnea de esfuerzo. Los broncodilatadores actúan sobre las vías aéreas periféricas reducen el atrapamiento de aire, reduciendo así los volúmenes pulmonares y mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio. (GOLD, 2010)

3.1.6.2 Anormalidades del intercambio gaseoso

Resulta en hipoxemia e hipercapnia, y tiene varios mecanismos en la EPOC. En general el intercambio de gas empeora a medida que la enfermedad progresa. La gravedad del enfisema se correlaciona con la PO₂ arterial y otros marcadores como

desequilibrio de la relación ventilación-perfusión (VA / Q). La obstrucción de las vías respiratorias periféricas también da lugar a desequilibrio VA / Q, y se combina con la disfunción de los músculos respiratorios en la enfermedad grave lo que reduce aun mas la ventilación, y conducirá a la retención de dióxido de carbono. Las anomalías en la ventilación alveolar y la reducida trama vascular pulmonar empeora aún más las relación VA / Q. (GOLD, 2010)

3.1.6.3 Hipersecreción de moco

Lo que resulta en una tos productiva crónica, es una característica de la bronquitis crónica y no está necesariamente asociado con la limitación del flujo aéreo. Por el contrario, no todos los pacientes con EPOC tienen hipersecreción de moco sintomático. Cuando está presente, es debido a una metaplasia de la mucosa, aumento del número de células caliciformes y por las glándulas submucosas agrandadas en respuesta a la irritación crónica de las vías respiratorias por el humo del tabaco y otros agentes nocivos. Varios mediadores y proteasas estimulan la hipersecreción de moco y muchos de ellos ejercen su efecto a través de la activación del factor receptor de crecimiento epidérmico (EGFR). (GOLD, 2010)

3.1.6.4 Disnea

Las personas con EPOC buscan atención médica debido a la disnea que compromete sus actividades diarias y calidad de vida. La disnea es rara vez una queja hasta que el FEV1 ha caído por debajo del 60% del valor de referencia; Sin embargo, la correlación entre el FEV1 y la limitación del ejercicio no es fuerte. Algunos individuos con EPOC no presentan disnea con niveles de FEV1 impresionantemente bajos. Los mecanismos de la disnea en la EPOC no están completamente entendidos. Se cree que el aumento del esfuerzo de los músculos respiratorios para lograr su máxima capacidad de generación de presión, es un factor en la producción de la disnea. Además, los impulsos nerviosos de las vías respiratorias sometidas a una compresión anormal durante la exhalación también parecen tener relación. La hipercapnia e hipoxemia juegan sólo un pequeño papel, excepto en situaciones agudas. La administración de oxígeno puede disminuir la disnea mediante la reducción de la ventilación durante el esfuerzo y a través de efectos directos poco conocidos no asociados con los cambios en la ventilación. (Fishman, 2008)

3.1.6.5 Correlaciones fisiológico-patológicas

Hogg y colaboradores descubrieron que las vías respiratorias de 2 mm o menos de diámetro normalmente contribuyen sólo en una pequeña parte a la resistencia total de las vías respiratorias, pero se vuelven los principales sitios de aumento de la resistencia en la EPOC. Así pues, parece que la obstrucción del flujo de aire en la EPOC es especialmente asociada con anomalías estructurales de las vías respiratorias pequeñas.

Las vías respiratorias pequeñas en las personas con EPOC muestran múltiples anomalías que incluyen aumento de células caliciformes, metaplasia, sustitución de las células de Clara por células secretoras de moco, y la infiltración de las paredes por células inflamatorias que, en la enfermedad grave, pueden incluir folículos linfoides. (Fishman, 2008)

3.1.6.6 Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar leve a moderada se puede desarrollar tarde en el curso de la EPOC y es debido a la vasoconstricción hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares, lo que implicaría los cambios estructurales que incluyen hiperplasia de la íntima y después hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, respuesta inflamatoria similar a la observada en las vías respiratorias y se evidencia de disfunción de las células endoteliales. La pérdida de la trama capilar pulmonar en el enfisema también puede contribuir a una mayor presión en la circulación pulmonar. La hipertensión pulmonar progresiva puede llevar a la hipertrofia del ventrículo derecho y, finalmente, la insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale). (GOLD, 2010)

3.1.6.7 Características sistémicas

Se reconoce cada vez más que la EPOC tiene varias características sistémicas, especialmente en pacientes con enfermedad severa, y que éstos tienen un impacto importante en la supervivencia y comorbilidades. La caquexia es comúnmente vista en los pacientes con EPOC grave. Ya que está puede ser una pérdida de la masa muscular esquelética y la debilidad como resultado del aumento de la apoptosis y / o desuso muscular. Los pacientes con EPOC también aumentan el riesgo de tener osteoporosis, depresión y anemia crónica. El aumento de las concentraciones de los

mediadores inflamatorios, incluyendo radicales libres TNF alfa, y derivados de oxígeno-IL-6, pueden mediar algunos de estos efectos sistémicos. Hay un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que esta correlacionado con un aumento de la proteína C-reactiva (CRP). (GOLD, 2010)

3.1.7 Anatomía patológica

La parte del pulmón implicada en el enfisema es el acino, que se define como la unidad de funcional del pulmón; bronquiolo terminal (generación final membranosa del bronquiolo) y que consiste en tres órdenes de los bronquiolos respiratorios: una sola orden de los conductos alveolares, seguido de los sacos alveolares, y finalmente los alvéolos. Los conductos alveolares contienen alveolos y musculo liso alrededor de la boca de su alveolo. Mientras las paredes de los sacos alveolares también se forman íntegramente por alvéolos, pero carecen de músculo. Los poros alveolares de Kohn (también conocidos como respiraderos, estomas, o fenestras) son componentes normales de los alvéolos en adultos, responsable de la ventilación colateral. Sin embargo, pueden también ser un sitio inicial de destrucción en el desarrollo de enfisema.

El acino es una estructura tridimensional, pero no se puede identificar fácilmente por examen macroscópico. Los lóbulos varían enormemente en tamaño, pero son generalmente de 2 a 4 cm en un lado, y contienen entre tres y cinco acinos. El bronquiolo terminal y subsiguientes bronquiolos respiratorios tienden a estar situados en el centro del lóbulo. Por esta razón el enfisema "centrolobulillar" y el enfisema "panlobular" son sinónimos utilizados y para el enfisema "centroacinar" y "panacinar"

Las formas en que los acinos están involucrados determinan la clasificación de enfisema. Hay cuatro patrones reconocidos. El acino (y lóbulo) pueden estar más o menos involucrados de manera uniforme; esto es panacinar (panlobulillar). La porción proximal del acino (centro del lóbulo) puede estar involucrado; el mejor término para esta lesión es enfisema acinar proximal, aunque el término habitual es el enfisema centrolobulillar o centroacinar. Alternativamente, la porción proximal del acino puede ser normal, y la distal (sacos alveolares y conductos) pueden ser involucrados; este es el enfisema acinar distal, más comúnmente conocido como paraseptal ya que la lesión se acentúa a lo largo de los septos lobulares en las partes periféricas de los acinos.

Finalmente, el acino puede ser irregular, produciendo un enfisema irregular o enfisema paracicatricial, llamado así ya que por lo general se asocia con cicatrices evidentes. (Fishman, 2008)

3.1.7.1 Enfisema centrolobular

Los bronquiolos respiratorios que están dilatados y destruidos se unen en serie y en paralelo para producir espacios enfisematosos demarcadas, separados de la periferia acinar (los septos lobulares), por conductos alveolares intactos y alvéolos sin dilatar. Las paredes de los espacios de enfisema y tejido adyacente contienen cantidades de pigmento negro.

Las lesiones varían incluso dentro del mismo pulmón. Las lesiones son más comunes y graves en: el lóbulo superior, particularmente la parte posterior y segmentos apicales, y el segmento superior del lóbulo inferior. En los casos graves, la destrucción procede hacia la periferia del lóbulo, y la distinción con el enfisema perilobular se vuelve borrosa.

Los poros de Kohn son anormales en tamaño y forma, y ocasionalmente contienen restos epiteliales y macrófagos. Aunque existen numerosos poros de tamaño variable en las áreas de enfisema, también se incrementan el número de poros en las áreas normales. Por lo tanto, parece que en los poros de Kohn son, posiblemente, el sitio inicial de destrucción.

Hay un aumento de la celularidad en las paredes alveolares de los fumadores, y cuando esto se ha cuantificado, en el parénquima del enfisema grave se ha incrementado el número de neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, y linfocitos CD4 y CD8. También hay un infiltrado inflamatorio significativo en los espacios aéreos, con el aumento del mismo tipo de células. El colágeno está aumentado tanto en el enfisema centrolobulillar y panlobular.

3.1.7.2 Enfisema panlobular

El reconocimiento de enfisema panlobular leve es muy difícil. En el enfisema panlobular la distinción entre conductos alveolares y alvéolos se pierde, los alvéolos pierden sus ángulos agudos, y luego pierden su contraste en tamaño y forma con los conductos, lo que resulta en la simplificación de la arquitectura de pulmón, con la

formación de pequeñas estructuras en forma de caja. El desarreglo de arquitectura se torna más evidente, con borramiento progresivo y pérdida de la disposición de los pulmones hasta que queda la estructura de soporte formada únicamente por vasos, tabiques y los bronquios. En contraste con enfisema centrolobular, el enfisema panlobular es generalmente peor en los lóbulos inferiores. El examen histológico es un método sensible de reconocer enfisema panlobular. El patrón es de nuevo uno de simplificación pulmonar con el contraste cada vez menor entre los alvéolos y conductos alveolares. A pesar de la mayor destrucción del tejido, en el enfisema panlobular los poros de Kohn son un poco más reconocibles que los encontrados en el enfisema centrolobulillar.

El enfisema panlobular es la lesión característica de la deficiencia de α -1-antitripsina. También puede ocurrir como consecuencia de la destrucción permanente de las vías respiratorias (bronquiolitis obliterante, bronquiolitis constrictiva). Muy a menudo, la obliteración de las vías respiratorias se traduce en el colapso del parénquima distal pulmonar y dilatación de los bronquios proximales a las vías aéreas obliteradas. Esta es la secuencia de eventos en las bronquiectasias post-infección. (Fishman, 2008)

3.1.7.3 Enfisema paraseptal

Se caracteriza por colecciones de bullas subpleurales que pueden extenderse en la sustancia de los pulmones, donde permanecen a lo largo de los tabiques. Dado que la parte distal del acino (sacos alveolares y conductos) están predominantemente implicados, el enfisema es más llamativo en la zona adyacente a la pleura (enfisema superficial), a lo largo de los septos lobular (paraseptal), en los márgenes de los lobulillos y los acinos (periacinar), y a lo largo de los vasos y las vías respiratorias, que, cuando se cortan longitudinalmente, se visualiza un patrón lineal. La morfología característica es la de múltiples espacios aéreos, agrandados contiguos, variando de <0,5 mm a> 2 cm de diámetro.

El enfisema paraseptal está generalmente limitado en extensión, y se encuentra con más frecuencia a lo largo de la parte anterior y posterior partes del lóbulo superior y a lo largo de la superficie posterior de la lóbulo inferior. Cuando se extiende, es generalmente más severa en la parte media superior del pulmón. (Fishman, 2008)

3.1.7.4 Enfisema irregular

Nombrado así porque los acinos están irregularmente envueltos en ellos mismos. Esta casi siempre al lado de una cicatriz, dando nombre a los sinónimos cicatricial o enfisema paracatricial. La mayoría de las cicatrices dentro del pulmón suelen ser pequeñas y limitadas. La gravedad del enfisema irregular depende de la extensión del daño al tejido pulmonar, y múltiples cicatrices a través del pulmón pueden conducir a múltiples focos de enfisema irregular.

3.1.7.5 Lesiones de las vías respiratorias grandes

Las lesiones macroscópicas en las vías respiratorias son pocas. Aparecen aperturas dilatadas de una o más glándulas mucosas en el epitelio. A menudo se encuentran en los márgenes de los anillos cartilagosos y en las bifurcaciones de las vías respiratorias. Al examen de las muestras de pulmón mostrará que los bronquios no se estrechan a medida que se acercan a la pleura, y también se muestran crestas circulares prominentes, probablemente debido a las bandas de músculo liso hipertróficas. El moco puede estar presente en el lumen de las vías respiratorias, particularmente en sujetos con bronquitis crónica.

Microscópicamente el moco intraluminal contiene una población mixta de células epiteliales y células inflamatorias agudas y crónicas; gran número de neutrófilos que se pueden encontrar durante una exacerbación. Un análisis microscópico detallado de las vías respiratorias grandes revela cambios epiteliales que son leves en grado y no son necesariamente consistentes de paciente a paciente. El epitelio está generalmente intacto y muestra sólo las células caliciformes con metaplasia leve de células escamosas, ambos de los cuales parecen estar más marcados si el sujeto tiene síntomas de la bronquitis crónica. El engrosamiento de la pared interior (área interna de la capa muscular) parece ser el componente más consistente de engrosamiento de la pared de las vías respiratorias. Este aumento en el grosor puede ser parcialmente atribuido al edema y la hiperemia de los bronquios, pero también es debido a un aumento en el tejido fibroso u otras proteínas de la matriz. Las vías respiratorias grandes muestran un leve infiltrado inflamatorio. Los tejidos linfoides asociados a los bronquios (BALT) no se encuentran constantemente, pero aparece con frecuencia. (Fishman, 2008)

3.1.7.6 Lesiones de las vías respiratorias pequeñas

Las vías respiratorias pequeñas se refieren a las vías respiratorias con un diámetro interno de 2 mm o menos. El moco intraluminal se puede encontrar en las vías respiratorias pequeñas, y no parece haber una relación entre el grado de obstrucción y el FEV1. La metaplasia de epitelio cubico es un hallazgo frecuente. Similar a las vías respiratorias grandes, hay alteración de todos los pequeños compartimentos de la pared de las vías respiratorias en estos pacientes. Estos cambios resultan en una disminución global en el diámetro interno y bronquial. Las mediciones de las paredes de las vías respiratorias muestran el aumento del espesor de la pared debido al aumento epitelial, aumento en la submucosa, lamina propia, músculo liso, y adventicia.

La primera anomalía histológica que puede ser detectada es la presencia de macrófagos en el lumen de los bronquiolos respiratorios. Sin embargo, un infiltrado inflamatorio se puede identificar dentro de las paredes. El lumen contiene moco y restos inflamatorios. Hay una metaplasia de células del epitelio. La submucosa aumenta en grosor debido a un aumento en el tejido fibroso y células inflamatorias. Tanto de los bronquiolos membranosos y respiratorios

Los neutrófilos aumentan en estadios GOLD 2 a 4, y los macrófagos muestran un incremento progresivo desde la etapa GOLD 0 a 4, mientras que no parece haber ninguna alteración en el porcentaje de eosinófilos y CD4 en las vías respiratorias. Los linfocitos CD8 y B también aumentan según la etapa. (Fishman, 2008)

3.1.8 Sintomatología y cuadro clínico

Los pacientes a menudo ignoran los síntomas porque comienzan gradualmente y progresan en el transcurso del año. Los pacientes a menudo modifican sus estilos de vida para reducir la disnea y que la tos y la expectoración no los afecten.

Los pacientes suelen presentar una combinación de los signos y síntomas de bronquitis crónica, enfisema y enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Estos incluyen tos, disnea progresiva, intolerancia al ejercicio, producción de esputo y alteración del estado mental.

Las manifestaciones sistémicas son: disminución de la masa muscular, deterioro de la función muscular, osteoporosis, anemia, depresión, hipertensión pulmonar, cor pulmonale, insuficiencia cardíaca izquierda

La tos productiva es común. La tos suele ser peor en las mañanas y produce una pequeña cantidad de esputo incoloro.

La disnea es el síntoma más significativo, pero por lo general no se produce hasta la sexta década de la vida (aunque puede ocurrir mucho antes). En el momento en el FEV1 ha caído al 50% de lo predicho, el paciente compensa generalmente haciendo esfuerzos mínimos.

Las sibilancias se pueden producir en algunos pacientes, especialmente durante el esfuerzo y las exacerbaciones.

Una historia de más de 40 paquetes-años de tabaquismo fue el mejor predictor de la obstrucción del flujo de aire; sin embargo, la predicción mas acertada de obstrucción del aire estaría dada una combinación de los siguientes 3 signos: la percepción subjetiva de tabaquismo de más de 55 paquetes-año, sibilancias en la auscultación, percepción subjetiva de sibilancias. Si los 3 signos están ausentes, la obstrucción del flujo de aire puede ser casi descartada.

La EPOC es conocida por ser una enfermedad con manifestaciones sistémicas, y la cuantificación de estas manifestaciones han demostrado ser un mejor predictor de mortalidad que la función pulmonar. Muchos pacientes con EPOC pueden tener disminución del índice de masa muscular, función muscular deteriorada, osteoporosis, anemia, depresión, hipertensión pulmonar, cor pulmonale e insuficiencia cardíaca incluso del lado izquierdo.

Además, la EPOC parece aumentar el riesgo de deterioro cognitivo leve. Los investigadores del Estudio de Mayo Clinic of Aging un estudio transversal de 1.927 participantes, informaron una asociación entre la EPOC y un mayor riesgo de tener deterioro cognitivo leve y pérdida de memoria en pacientes de edad avanzada. También observaron una relación dosis-respuesta entre la duración de la EPOC y un mayor riesgo de problemas cognitivos. La prevalencia del deterioro cognitivo leve fue

significativamente mayor en los pacientes con EPOC (27%) que en aquellos sin EPOC (15%) (Monsenifar, 2014)

El estudio ARAPOC realizado por la doctora Bruscas M. y col. en España obtuvo las tasas de prevalencia de los principales síntomas respiratorios; siendo las prevalencias de: tos en un 12,6%, expectoración un 12,3%, sibilancias 29,2% y disnea de un 14,7%. El 58,6% de la población refirió tener algún síntoma respiratorio. Estos síntomas se modifican con el sexo, la edad, el índice de masa corporal, el nivel de estudios, según el hábito tabáquico y según la intensidad de consumo de tabaco. Se encontraron diferencias significativas en la presencia de esputos, más frecuente en hombres, y en la disnea, más prevalente en mujeres, en mayores de 70 años, en la población con niveles de estudios primarios y conforme aumenta el IMC. Apareció significativamente más tos, más expectoración y más sibilantes en los fumadores, Aumentó la prevalencia de expectoración, de sibilantes o de algún síntoma conforme se incrementaba el consumo de tabaco. (Bruscas M. Naber K, 2014)

3.1.9 Examen físico

Los hallazgos de la exploración física varían de acuerdo con la evolución de la enfermedad y pueden ser normales en los estadios iniciales. La inspección física debe ir dirigida a documentar el grado de disnea o de hiperinsuflación y el funcionamiento de la musculatura respiratoria. La taquipnea en reposo es frecuente y su intensidad es proporcional a la gravedad de la enfermedad. Algunos pacientes con disnea intensa espiran con los labios fruncidos. La hiperinsuflación torácica se manifiesta por aumento del diámetro anteroposterior del tórax (tórax en tonel), hay hundimiento de la tráquea y de los espacios intercostales durante la inspiración y se acorta la distancia entre el cartílago cricoides y la horquilla esternal.

Debe prestarse especial atención al uso de los músculos respiratorios accesorios, los pacientes con obstrucción intensa al flujo aéreo incrementan la actividad de los músculos accesorios, sentándose e inclinándose hacia delante y sujetando un objeto con los brazos, para fijar la cintura escapular en la que se insertan los músculos inspiratorios. Algunos patrones respiratorios pueden indicar fatiga muscular respiratoria inminente. La respiración paradójica y el signo de Hoover, movimiento hacia dentro del tórax inferior durante la inspiración, son indicativos de contracción diafragmática débil o

ineficaz. En la alternancia respiratoria, la inspiración del diafragma (movimiento del abdomen hacia fuera) sigue respiraciones paradójicas (movimiento del abdomen hacia dentro durante la inspiración).

La cianosis es poco frecuente y sólo se detecta en estadios muy avanzados o en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda. La acropaquía no es característica de la EPOC y su presencia debe sugerir bronquiectasias o carcinoma broncopulmonar.

La percusión torácica revela timpanismo en los campos pulmonares cuando hay hiperinsuflación. En la auscultación respiratoria, el murmullo vesicular está disminuido y la espiración prolongada. También es frecuente auscultar roncus y sibilancias. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que puede existir una obstrucción intensa del flujo aéreo sin que se ausculte sonido alguno. Los estertores también son frecuentes. Suelen ser de escasa duración y al inicio de la inspiración, se auscultan más en las bases pulmonares. Estos estertores representan el paso de aire a través de bronquios con secreciones, por lo que pueden modificarse con la tos.

Debe prestarse atención a los signos de sobrecarga o insuficiencia del ventrículo derecho, como el refuerzo del segundo tono y los soplos de insuficiencia tricúspide o pulmonar. Los pacientes con EPOC presentan con frecuencia hernias inguinales, relacionadas con el aumento de la presión abdominal por la espiración forzada y la tos. Por último, debe prestarse atención a la presencia de signos indicativos de cor pulmonle, como ingurgitación yugular, hepatomegalia y el edema periférico. (Farreras, 2012)

3.1.10 Diagnóstico y clasificación

Un diagnóstico clínico de la EPOC se debe considerar en pacientes con disnea, tos crónica con expectoración, y / o una historia de exposición a factores de riesgo. El diagnóstico debe ser confirmado por espirometría. La presencia de un test posbroncodilatador con un FVC/FEV1 <0,70 y FEV1 <80% del valor predicho confirma la presencia de limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. (GOLD, 2010)

3.1.10.1 Espirometría

La espirometría debe llevarse a cabo en todos los pacientes con sospecha clínica de EPOC. Esta es necesaria para hacer un diagnóstico fiable de la EPOC y para excluir otros diagnósticos. Aunque la espirometría no capta el impacto de la EPOC en la salud de un paciente, sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad y su progresión. La espirometría medirá el volumen de aire exhalada desde el punto de inspiración máxima (vital forzada de capacidad, FVC) y el volumen de aire exhalado durante el primer segundo (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV1), y la relación de estas dos mediciones (FVC/FEV1). Las mediciones se evalúan por comparación con el valor referencial que está basado en la edad, estatura, sexo y raza

El flujo espiratorio máximo se utiliza a veces como una medida de limitación del flujo aéreo, pero en la EPOC puede subestimar el grado de la obstrucción de las vías respiratorias. Los datos estadounidenses sugieren que el flujo espiratorio máximo tiene una buena sensibilidad (90%), pero debido a su especificidad no puede ser elegido como único test diagnóstico.

3.1.10.2 Clasificación

La espirometría también se puede usar para la determinación de la severidad de la limitación del flujo aéreo con test posbroncodilatador y con la relación FVC/FEV1 <0.70; para los siguientes valores:

Cuadro 1: Clasificación de la severidad de la limitación del flujo aéreo con test posbroncodilatador y con cociente FVC/FEV1 <0.70

| | | |
|----------------|-----------|--|
| 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 |

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC [Internet] Revisado 2011

También se puede clasificar de acuerdo a las correlaciones clínicas o funcionales de los pacientes con EPOC. (Casas A, 2008)

Cuadro 2: Clasificación clínica de la severidad de la EPOC

| Característica clínica | Leve | Moderado | Severo |
|--|--------------|----------------|---------|
| Edad (años) | <65 | >65 | >65 |
| Disnea de esfuerzo basal | Grado I a II | Grado III a IV | Grado V |
| Tabaquismo activo | No | Si | Si |
| Comorbilidad | No | Si | Si |
| Oxígeno domiciliario | No | No | Si |
| Agudizaciones en el año anterior | <4 | >4 | >4 |
| Hospitalizaciones en el año anterior | 0 | 1 | >1 |
| Antibióticos en los 15 días anteriores | No | Si | Si |

Fuente: Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) Recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC [citado Julio 2008].

Cuadro 3: Clasificación clínico-funcional del grado de severidad de la EPOC

| Severidad | Cuadro clínico | Exámenes |
|-------------|---|--------------------------------|
| Leve | Tos “del fumador” | FEV1/FVC < 70% |
| | No hay disnea (disnea leve u ocasional) | FEV1 post broncodilatador <80% |
| | Examen físico normal | |

| | | |
|--|---|---|
| Moderado | <p>Disnea (+ sibilancias) con el ejercicio</p> <p>Tos (+ expectoración)</p> <p>Algunos signos al examen físico</p> | <p>FEV1/FVC < 70%</p> <p>VEF1 40-59%</p> <p>Aumento de la CFR</p> <p>Disminución de la capacidad de difusión del dióxido de carbono (DLCO) y la DLCO/VA</p> <p>Hipoxemia sin hipercapnia</p> |
| Severo | <p>Disnea con cualquier esfuerzo</p> <p>Tos y sibilancias</p> <p>Hiperinflación.</p> <p>Cianosis.</p> <p>Eritrocitemia</p> <p>Edema periférico</p> <p>Pérdida de peso</p> <p>Debilidad muscular</p> | <p>FEV1/FVC < 70%</p> <p>FEV1 < 40%</p> <p>Aumento de la CPT el VR y/o la relación VR/CPT</p> <p>Disminución de la DLCO y la relación DLCO/VA</p> <p>Hipoxemia.</p> <p>Hipercapnia</p> |
| <p>FEV1= Volumen de espiración forzada al primer segundo, FVC= Capacidad vital forzada, CRF= Capacidad residual forzada, CPT= Capacidad pulmonar total, DLCO= Capacidad de difusión del dióxido de carbono, VA= Volumen alveolar</p> | | |

Fuente: British Thoracic Society. Chronic Obstructive Lung Disease Clinical Guideline [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010 [citado: Julio 2008].

3.1.11 Diagnóstico diferencial

Entre los pacientes que se presentan con disnea y tos productiva, de mediana edad o adultos mayores, el diagnóstico diferencial es amplio (insuficiencia cardíaca, EPOC, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad tromboembólica). Por lo general, con el hallazgo de limitación del flujo aéreo en las pruebas de función pulmonar y la ausencia de hallazgos radiológicos de insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar intersticial

dirigen al médico a diferenciar entre EPOC, asma obstructiva crónica, bronquiectasias, tuberculosis, bronquiolitis constrictiva y la panbronquiolitis difusa. Es importante destacar que estas condiciones comúnmente pueden ocurrir juntas, por ejemplo, los pacientes con asma pueden desarrollar EPOC y los pacientes con EPOC pueden tener bronquiectasias. (Rennard, 2014)

En algunos pacientes con asma crónico, no es posible la distinción de la EPOC con el uso de imágenes y técnicas de pruebas fisiológicas, y se supone que el asma y EPOC pueden coexistir en estos pacientes. En estos casos, el manejo es similar a la del asma. (GOLD, 2010)

3.1.11.1 Asma obstructiva crónica

Muchas veces en estos pacientes una clara distinción con la EPOC no es posible. Por ejemplo, un paciente que ha tenido asma atópica desde la infancia y ha fumado cigarrillos durante 15 años, podría presentar a sus cincuenta años una combinación de asma y EPOC. La importancia de reconocer la coexistencia de estas enfermedades es fundamental para decidir el tratamiento que este adaptado para reflejar los dos procesos de enfermedades subyacentes (Rennard, 2014)

3.1.11.2 Bronquitis crónica con espirometría normal

Una pequeña parte de los fumadores de cigarrillos tienen una tos productiva crónica durante tres meses en dos años sucesivos, pero no tienen limitación del flujo aéreo en la espirometría; por lo que no se considera que tengan EPOC, aunque pueden desarrollar EPOC si continúan fumando. (Rennard, 2014)

3.1.11.3 Estenosis de vías respiratorias centrales

La estenosis de la vía aérea central puede ser causada por numerosos procesos benignos y malignos y puede imitar a la EPOC con una disnea de esfuerzo progresiva lentamente seguido de disnea con una actividad mínima. Las sibilancias monofónicas o estridor pueden estar presentes. Los síntomas pueden mínimamente mejorarse con broncodilatadores inhalatarios. Se necesita un alto índice de sospecha, las radiografías de tórax convencionales son de poca utilidad diagnóstica. Aunque con poca sensibilidad, las curvas de volumen corriente pueden mostrar los cambios característicos de obstrucción de la vía aérea central, con frecuencia antes de que se

observen anomalías en los volúmenes espirométricos. Una tomografía computarizada de alta resolución con reconstrucción tridimensional puede ser útil. El estándar de oro para el diagnóstico es la visualización directa mediante broncoscopia. (Rennard, 2014)

3.1.11.4 Bronquiectasias

Una condición de dilatación anormal de los bronquios que se asocia con infección crónica o recurrente, comparte muchas características clínicas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo inflamación, obstrucción al flujo de aire, y las exacerbaciones caracterizadas por una mayor producción de la disnea y expectoración. Las bronquiectasias se sospechan con el síntoma prominente que es la tos y la expectoración diaria que es mucopurulenta. El diagnóstico se establece clínicamente basado en la tos característica y producción de esputo. La presencia de engrosamiento de la pared bronquial y dilatación luminal por tomografía computarizada. (Rennard, 2014)

3.1.11.5 Insuficiencia cardíaca

Es una causa frecuente de disnea en los pacientes de mediana edad y de edad avanzada y algunos pacientes experimentan opresión en el pecho y sibilancias con sobrecarga de líquidos debido a una insuficiencia cardíaca. De vez en cuando, la limitación del flujo de aire se nota, aunque con un patrón restrictivo. La insuficiencia cardíaca se diferencia por la presencia de crepitantes basales finos, evidencia radiográfica de un aumento del tamaño del corazón y edema pulmonar. El péptido natriurético cerebral se incrementa típicamente en la insuficiencia cardíaca, pero también puede aumentar durante la insuficiencia cardíaca derecha por el cor pulmonale. (Rennard, 2014)

3.1.11.6 Tuberculosis

En una zona endémica para la tuberculosis, la prevalencia global de obstrucción del flujo aéreo fue del 31% entre las personas con antecedentes de tuberculosis en comparación con el 14% entre los que no. Esta asociación se mantuvo sin cambios después del ajuste de las enfermedades respiratorias en la infancia, el tabaquismo y la exposición al polvo y el humo. Por lo tanto, la tuberculosis es a la vez un factor de

riesgo para la EPOC y una comorbilidad potencial en una zona endémica. (Rennard, 2014)

3.1.11.7 Bronquiolitis constrictiva

O bronquiolitis obliterante, se caracteriza por la fibrosis submucosa peribronquial que causa estrechamiento concéntrico de la luz bronquiolar. La bronquiolitis constrictiva se observa más comúnmente después de una lesión por inhalación, por trasplante (por ejemplo, médula ósea, pulmón), o en el contexto de pulmón reumatoide o enfermedad inflamatoria del intestino. Los síntomas incluyen la aparición progresiva de la tos y la disnea asociada con hipoxemia en reposo o con el ejercicio. Los crepitantes pueden estar presentes. Las pruebas de función pulmonar muestran una limitación del flujo aéreo progresiva e irreversible. Los hallazgos en la tomografía inspiratoria incluyen engrosamiento de la pared bronquial centrolobulillar, dilatación bronquiolar, patrón de árbol en brote, y un patrón de atenuación en vidrio esmerilado en mosaico. (Rennard, 2014)

3.1.11.8 Panbronquiolitis difusa

Se observa sobre todo en los no fumadores varones y de descendencia asiática. Casi todos tienen sinusitis crónica. En las pruebas de función pulmonar, un defecto obstructivo es común, aunque un patrón mixto también puede ser visto. Las radiografías de tórax y tomografía computarizada de alta resolución muestran infiltrado nodular centrolobulillar difuso y opacidades lineales correspondientes a engrosamiento de paredes bronquiales, además dilatadas, con tapones mucosos intraluminales. (Rennard, 2014)

3.1.12 Exámenes complementarios

El diagnóstico formal de la EPOC se hace con la espirometría; otros estudios, incluyendo estudios de laboratorio y de imagen, son importantes especialmente durante las exacerbaciones de la enfermedad.

Una gran revisión retrospectiva desde el Reino Unido encontró que en los 5 años anteriores a un diagnóstico de la EPOC, los practicantes de atención primaria y especialistas habían perdido oportunidades para diagnosticar la enfermedad en el 85% de los pacientes. De los casi 39.000 pacientes en el estudio, 32.900 habían presentado

con hallazgos clínicos o pruebas consistentes con EPOC en estadios iniciales. Las oportunidades perdidas incluyen consultas con infección respiratoria baja que resulta en una prescripción de antibióticos o esteroides orales y la radiografía de tórax no conducen a un diagnóstico de la EPOC. Las mujeres tenían más probabilidades de ser subdiagnosticada que los hombres (Monsenifar, 2014)

3.1.12.1 Gasometría arterial

Los gases arteriales son esenciales para evaluar de forma adecuada a los pacientes con EPOC; son importantes al evaluar la severidad de la enfermedad y los efectos sobre la oxigenación (PaO_2) y la ventilación ($PaCO_2$) que son factores importantes en la secuencia patológica de la enfermedad (hipoxemia, eritrocitosis, hipertensión pulmonar, cor pulmonale, hipercapnia, acidosis). La GOLD sugiere tomar gases arteriales cuando la FEV1 es menor de 40%, hay signos de falla respiratoria o cardiaca derecha. Sin embargo la hipoxemia no tiene relación directa con el FEV1 ya que puede haber hipoxemia con VEF1 alta, por ejemplo, en pacientes que viven en la altura.

La gasometría está indicada para: evaluar la severidad de la enfermedad en la fase crónica, durante los periodos de descompensación, para evaluar la necesidad de oxigenoterapia y para ajustar y controlar la fracción inspirada de oxígeno durante el manejo crónico y en descompensación

La PO_2 es resultado de un complejo mecanismo por la cual la sangre circula por diversas zonas del pulmón, se relaciona con áreas pulmonares de ventilación variada y luego se mezcla. Las enfermedades pulmonares pueden producir hipoxemia por cuatro mecanismos: cortocircuito, limitación para la difusión, alteración de la relación ventilación perfusión, hipoventilación alveolar.

En la EPOC la alteración ventilación perfusión es la que determina la hipoxemia, además del cortocircuito en donde sangre pasa por áreas poco ventiladas para su perfusión y después se mezcla con sangre venosa. Esto es usual en paciente con carácter de bronquitis crónica, en donde la ventilación disminuye por la pared engrosada y obstrucción de la luz; por lo que en la bronquitis existe una hipoxemia severa y leve en el enfisema.

Otro mecanismo es la hipoventilación alveolar con aumento el PCO_2 alveolar

La diferencia alveolo arterial de oxígeno es la diferencia entre la presión alveolar y la presión arterial de oxígeno normalmente que es menor a 15 mmHg. El incremento en ausencia de cortocircuito intracardiaco representa una anomalía pulmonar.

Los trastornos el control de la ventilación, aumento en la producción de CO₂ por el metabolismo, disminución de la ventilación alveolar; pueden llevar a retención de CO₂ en la EPOC

Se puede contribuir a la hipercapnia los trastornos en la relación ventilación perfusión, obstrucción de las vías aéreas, hiperinflación con cambios en el patrón respiratorio, trastornos en el control de la ventilación y trastornos respiratorios durante el sueño. En la EPOC especialmente la relación ventilación perfusión es la involucrada por la perfusión en áreas mal ventiladas del pulmón.

En medida que avanza obstrucción bronquial disminuye la capacidad del individuo para aumentar la ventilación minuto, perdiéndose un mecanismo de compensación generando hipercapnia. Esto sucede en obstrucciones muy severas y se dice que la PCO₂ no aumenta en enfermedades obstructivas hasta que el FEV₁ no sea menor de un litro o menor de 40%. El otro mecanismo que puede contribuir a la hipercapnia son los mecanismos de control de la ventilación, importantes en pacientes con bronquitis crónica.

La disminución de la fuerza y eficiencia de la contracción muscular, en pacientes con enfisema avanzado e hiperinsuflado. El paciente con enfisema es característico que la PCO₂ se mantenga dentro de lo normal y guarda relación con el grado de obstrucción bronquial que es la bronquitis crónica. En el enfisema aumenta el espacio muerto, áreas que no participan en la ventilación hipoperfundidas porque disminuye la ventilación minuto. Si aparece hipercapnia temprana la respuesta metabólica al aumento del PCO₂ es la retención renal de bicarbonato que aumenta 3 a 4 mEq por cada 10 mmHg. Permaneciendo el pH sanguíneo cercano 7.35. Durante la fase descompensación aguda en la hipercapnia, la respuesta renal es más lenta, el bicarbonato aumenta solo 1 a 2 mEq por cada 10 mmHg, con la consecuente acidosis (Giraldo, 2003)

3.1.12.2 Química sanguínea

Los pacientes con EPOC tienden a retener sodio. Además, el potasio sérico debe vigilarse cuidadosamente, ya que los diuréticos, agonistas beta-adrenérgicos, y teofilina actúan para tener los niveles de potasio bajos.

Los agonistas Beta-adrenérgicos también aumentan la excreción renal de calcio y magnesio en suero, que puede ser importante en la presencia de hipopotasemia.

La acidosis respiratoria crónica conduce a la alcalosis metabólica. En ausencia de mediciones de gases en sangre, los niveles de bicarbonato son útiles para el seguimiento de la progresión de la enfermedad.

3.1.12.3 Alfa 1-antitripsina

Se debe medir la alfa1-antitripsina en todos los pacientes menores de 40 años o en aquellos con antecedentes familiares de enfisema a temprana edad. El diagnóstico de la deficiencia severa de AAT se confirma cuando el nivel en suero cae por debajo del valor umbral de protección de 11 mmol / L (es decir, en el intervalo de 3-7 mmol / L). El fenotipo específico se reserva para pacientes en los que los niveles séricos son 11.7 mmol / L o cuando se necesita el asesoramiento genético o el análisis de la familia. (Monsenifar, 2014)

3.1.12.4 Gram y cultivo de esputo

En las personas con bronquitis crónica estable, el esputo es mucoide y los macrófagos son las células predominantes. Con una exacerbación, el esputo se convierte en purulento por la presencia de neutrófilos. Aunque la calidad de esputo puede variar entre los pacientes de enfermedad crónica estable, un aumento en la cantidad de la producción de esputo suele ser un signo de una exacerbación.

Una mezcla de los organismos a menudo es visible con la tinción de Gram. Los patógenos más frecuentemente cultivadas durante las exacerbaciones son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. *Moraxella catarrhalis* es también un organismo común, y *Pseudomonas aeruginosa* puede verse en pacientes con obstrucción severa. (Monsenifar, 2014)

3.1.12.5 Péptido natriurético cerebral

Mediante la medición de BNP, se pensaba que se habría como diferenciar entre insuficiencia cardiaca congestiva y exacerbaciones de la EPOC. Sin embargo, la observación clínica y la investigación han demostrado que en los casos de exacerbación insuficiencia cardiaca leve, la diferenciación entre este y la EPOC todavía no es sencillo. Una leve elevación de BNP se debe tomar en contexto con el cuadro clínico general.

Nuevos biomarcadores tales como ensayos de péptidos pro-BNP están en desarrollo y pueden ser útiles en la diferenciación de las exacerbaciones de la EPOC e insuficiencia cardiaca en el futuro.

3.1.12.6 Radiografías de tórax

Las radiografías de tórax lateral y frontal de los pacientes con enfisema revelan signos de hiperinflación, incluyendo aplanamiento del diafragma, el aumento de espacio de aire retroesternal, y una larga sombra correspondiente al corazón estrecho (lateral).

La bronquitis crónica se asocia con aumento de las marcas broncovasculares y cardiomegalia. La hipertensión pulmonar que complica se observa sombras hiliares vasculares prominentes, con la posible ampliación del ventrículo derecho y la opacidad en el espacio aéreo retroesternal inferior.

3.1.12.7 Tomografía de tórax

Es más sensible que la radiografía de tórax normal y es altamente específico para el diagnóstico de enfisema (las bullas no siempre son visibles en una radiografía).

Puede proporcionar el diagnóstico de diversas formas de EPOC (es decir, la enfermedad del lóbulo inferior puede sugerir la deficiencia de AAT) y puede ayudar al especialista para determinar si la intervención quirúrgica sería beneficiosa para el paciente.

3.1.12.8 Ecocardiograma

Muchos pacientes desarrollan hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxemia crónica y la remodelación vascular. Esto puede resultar en insuficiencia cardíaca derecha

eventual. Sin embargo, incluso con EPOC grave, el grado de hipertensión pulmonar es por lo general sólo leve a moderada.

La ecocardiografía bidimensional puede ser útil como herramienta de detección para estimar la presión sistólica arterial pulmonar y la función sistólica del ventrículo derecho, aunque el cateterismo cardíaco formal es necesario para confirmar la precisión del diagnóstico. (Monsenifar, 2014)

3.1.13 Tratamiento y manejo

El manejo de la EPOC esta caracterizado por un aumento en el tratamiento dependiendo de la severidad y del estado clínico del paciente. El tratamiento de la EPOC implica varios objetivos (aliviar los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad, mejorar la tolerancia al ejercicio, mejorar el estado de salud, prevenir y tratar las complicaciones, prevenir y tratar las exacerbaciones, reducir la mortalidad) que se deberán cumplir con mininos efectos secundarios del tratamiento. Se basa en un evaluación individualizada de la gravedad de la enfermedad y respuesta a varias terapias.

La severidad de la limitación del flujo aéreo proporciona una guía general para el uso de algunos tratamientos, pero la selección de la terapia se determina individualmente para cada paciente según sus síntomas y su clínica. (GOLD, 2010)

Educación

Los estudios que se han realizado indican que la educación sola del paciente no mejora el rendimiento de ejercicio o función pulmonar, pero puede desempeñar un papel en la mejora de las habilidades, la capacidad enfrentamiento a la enfermedad y el estado de salud. Estos resultados no se miden tradicionalmente en ensayos clínicos, pero pueden ser más importantes en la EPOC donde incluso las intervenciones farmacológicas generalmente confieren sólo un pequeño beneficio en términos de la función pulmonar.

La educación del paciente con respecto a dejar de fumar tiene la mayor capacidad para influir en la historia natural de la EPOC. La evaluación del componente de dejar de fumar a largo plazo, en un estudio multicéntrico, indica que si los recursos efectivos y el

tiempo se dedican a dejar de fumar, el 25% a largo plazo pueden mantenerse. La educación también mejora la respuesta del paciente a las exacerbaciones

Varias estrategias de educación han demostrado mejorar la adherencia del paciente a la medicación. En la EPOC, la adhesión no se refiere simplemente a si los pacientes toman sus medicamentos apropiadamente. También abarca una amplia gama de tratamientos no farmacológicos, por ejemplo, el mantenimiento de un programa de ejercicios después de la rehabilitación pulmonar, el mantenimiento de no fumar, y el uso de dispositivos tales como nebulizadores, espaciadores, y concentradores de oxígeno correctamente.

Los temas para el programa de educación incluyen: dejar de fumar; información básica sobre la EPOC, los aspectos específicos de la terapia y tratamiento médico; estrategias para ayudar a minimizar la disnea; consejos sobre cuándo buscar ayuda; toma de decisiones durante las exacerbaciones y cuestiones relativas al fin de su vida útil. (GOLD, 2010)

Fármacos

La terapia farmacológica se usa para prevenir y controlar síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud, y mejorar la tolerancia al ejercicio. Ninguno de los medicamentos existentes para la EPOC se ha demostrado que modifique, a largo plazo, la función pulmonar. Dado que la EPOC es generalmente progresiva, las recomendaciones para el tratamiento farmacológico reflejan los siguientes principios:

- El tratamiento tiende a ser acumulativo con más medicamentos requeridos en cuanto el estado de salud empeora.
- El tratamiento regular necesita ser mantenido en el mismo nivel durante largos períodos de tiempo al menos que aparezcan efectos secundarios o la enfermedad empeore.
- Los individuos difieren en su respuesta al tratamiento y en los efectos secundarios. Es necesario un seguimiento durante un período adecuado para asegurarse de que el objetivo específico de la introducción de una terapia se ha cumplido

3.1.13.1 Broncodilatadores

Son medicamentos que aumentan el FEV1 o cambian otras variables espirométricas, mediante la relajación de las fibras musculares lisas de las vías respiratorias, ya que mejora el flujo espiratorio reflejan ampliación de las vías respiratorias en lugar de los cambios en la retracción elástica pulmonar. Hay que tener en cuenta que en el estadio I de la EPOC, los broncodilatadores no mejoran la función pulmonar.

Los broncodilatadores son fundamentales para el tratamiento de la EPOC, ya sea para el empeoramiento de los síntomas; o de forma regular para prevenir o reducir los síntomas. Los efectos secundarios del tratamiento broncodilatador son farmacológicamente predecibles y dependiente de la dosis. Los efectos adversos son menos frecuentes, o cesan rápidamente después de la interrupción del tratamiento, esto en el tratamiento inhalado que con el tratamiento oral. Sin embargo, los pacientes con EPOC tienen más edad que los pacientes con asma, con mayor riesgo de comorbilidades y el riesgo de efectos secundarios aumenta

La elección entre B2-agonistas, anticolinérgicos, teofilina, o terapia combinada depende de la disponibilidad, respuesta individual y efectos secundarios. Los broncodilatadores inhalados de acción prolongada son más eficaces y convenientes. La combinación de broncodilatadores pueden mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos secundarios en comparación con el aumento la dosis de uno solo.

Las relaciones dosis-respuesta utilizando el FEV1 como referencia son relativamente escasos con todas las clases de broncodilatadores. La toxicidad también está relacionada con la dosis. El aumento de la dosis ya sea de un B2 agonista o un anticolinérgico (por orden de gravedad) es peligroso especialmente cuando se administra por nebulizadores. Las nebulizaciones parecen proporcionar un beneficio subjetivo en las exacerbaciones, pero no es necesariamente útil en la enfermedad estable.

B2-agonistas.- La principal acción es relajar el músculo liso de las vías respiratorias mediante la estimulación de receptores B2-adrenergicos, lo que aumenta el AMP cíclico y produce antagonismo funcional para la broncoconstricción. La terapia oral es más lenta en el inicio y tiene más efectos secundarios que la inhalatoria.

La estimulación de los receptores B 2-adrenérgicos puede producir taquicardia sinusal en reposo y puede precipitar alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes susceptibles, aunque esto parece ser un evento extremadamente raro con la terapia inhalada. El temblor somático es problemático en algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas, cualquiera que sea la vía de administración, y esto limita la dosis que puede ser tolerada. Puede producir hipopotasemia cuando el tratamiento se combina con diuréticos tiazídicos, pueden aumentar el consumo de oxígeno en descanso. Caídas leves en la PaO₂ pueden ocurrir después de la administración, pero el significado clínico de estos cambios es dudoso. Los estudios no han encontrado ninguna asociación entre el uso de un B2 agonista y una pérdida acelerada de la función pulmonar o aumento de la mortalidad en la EPOC.

Anticolinérgicos.- en los pacientes con EPOC parecen bloquear el efecto de la acetilcolina en los receptores M3. Los medicamentos de acción corta actuales también bloquean los receptores M2 y modifican la transmisión en la unión pre-ganglionar. El tiotropio tiene una farmacocinética selectiva para receptores M3 y M1. El broncodilatador de acción corta anticolinérgico inhalado dura más que el B2-agonistas de acción corta, con algún efecto broncodilatador aparentemente de hasta 8 horas. El tiotropio tiene una duración de la acción de más de 24 horas.

Los fármacos anticolinérgicos se absorben mal lo que limita los efectos sistémicos problemáticos. El uso prolongado de esta clase de agentes inhalados en una amplia gama de dosis y ajustes clínicos han mostrado ser seguros. El principal efecto secundario es la sequedad de la boca. El uso por mascarilla facial ha reportado glaucoma

Metilxantinas.- Existe gran controversia sobre sus efectos. Pueden actuar como inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa. Algunos cambios en la función de los músculos inspiratorios se han reportado en pacientes tratados con teofilina, pero si esto refleja los cambios en los volúmenes pulmonares o un efecto primario sobre el músculo no está claro. Todos los estudios que han mostrado eficacia de la teofilina en la EPOC eran hechos con preparaciones de liberación lenta. La teofilina es efectiva en la EPOC, pero, debido a su potente toxicidad, solo se recomienda para tratamiento inhalatorio.

La toxicidad está relacionada con la dosis, esto es un problema particular porque su relación terapéutica es pequeña y la mayor parte del beneficio se produce sólo cuando casi se administran dosis tóxicas. Las metilxantinas son inhibidores inespecíficos de todos los subconjuntos de la enzima fosfodiesterasa, lo que explica su amplia gama de efectos tóxicos. Los problemas incluyen el desarrollo de arritmias auriculares y ventriculares (que puede ser fatal) y convulsiones de gran mal (lo que puede ocurrir independientemente de la historia de epilepsia antes). Otros efectos secundarios más comunes y menos dramáticos incluirían: dolores de cabeza, insomnio, náuseas y ardor de estómago, y estos pueden ocurrir dentro del rango terapéutico de la teofilina en suero. A diferencia de las otras clases de broncodilatadores, estos pueden implicar un riesgo de sobredosis (ya sea intencional o accidental).

Combinación de terapia broncodilatadora.- La combinación de broncodilatadores de diferentes mecanismos de acción y duración, puede aumentar el grado de broncodilatación con un número de efectos secundarios equivalentes o menores. Por ejemplo, una combinación de una B2-agonista de acción corta y un anticolinérgico produce una mayor mejoría en el FEV1 que con cualquiera de los fármacos aisladamente y no produce evidencia de taquifilaxia en 90 días de tratamiento

La combinación de un agonista- B2, un anticolinérgico, y / o teofilina puede producir mejoras adicionales en la función pulmonar y el estado de salud. Aunque aumentar el número de drogas por lo general aumenta los costos, y un beneficio equivalente se puede producir mediante el aumento de la dosis de un broncodilatador, cuando los efectos secundarios no son un factor limitante.

3.1.13.2 Corticoides

Los efectos de los corticoides orales e inhalados en la EPOC son mucho menos importantes que en el asma, y su papel en el tratamiento de la EPOC estable se limita a indicaciones específicas.

Corticoides de acción corta orales.- son usados en un curso corto (dos semanas) para identificar a pacientes con EPOC quienes podrían beneficiarse de un tratamiento a largo plazo con glucocorticoides orales o inhalados porque los efectos a corto plazo predicen efectos a largo plazo de los corticoides orales sobre el FEV1.

No parece haber evidencia suficiente para recomendar una conducta terapéutica con glucocorticoides orales en pacientes con estadio II o mayor y mala respuesta a broncodilatadores inhalados.

Corticoides de acción larga orales.- Un efecto secundario del tratamiento a largo plazo con corticoides sistémicos es la miopatía por esteroides, lo que contribuye a la debilidad muscular, disminución de la funcionalidad, y la insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC avanzada. En vista de la toxicidad conocida por tratamiento a largo plazo con corticoides orales, los estudios prospectivos sobre los efectos a largo plazo de estos fármacos en la EPOC son limitados. Por lo tanto, en base a la falta de pruebas, y la gran cantidad de evidencia sobre los efectos secundarios a largo plazo no se recomienda el tratamiento con corticoides orales en la EPOC.

Corticoides inhalatorios.- El tratamiento regular con corticoides inhalados no modifica a largo plazo la disminución del FEV1. Sin embargo, el tratamiento regular con corticoides inhalados es apropiado para los pacientes con EPOC sintomáticos con un FEV1 <50% del valor teórico (Estadio III y Estadio IV) y exacerbaciones repetidas (por ejemplo, 3 en los últimos 3 años). Este tratamiento se ha demostrado útil para reducir la frecuencia de las exacerbaciones, aunque la retirada del tratamiento con corticoides inhalados pueden provocar exacerbaciones. Los corticoides inhalados combinados con un B2-agonista de acción larga son más efectivos que individualmente.

3.1.13.3 Farmacoterapia por severidad de la enfermedad

En los pacientes con estadio II al estadio IV: cuya disnea durante las actividades diarias no se alivia a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se recomienda un broncodilatador inhalado de acción prolongada. El tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada es más eficaz y conveniente que tratamiento con broncodilatadores de acción corta. No hay pruebas suficientes para favorecer a un broncodilatador de acción prolongada sobre otro. Para los pacientes en tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada que necesitan adicionar control de los síntomas, la adición de teofilina puede producir beneficios adicionales.

Los pacientes con estadio II al estadio IV que están en tratamiento con broncodilatador de acción corta o larga también puede utilizar un broncodilatador de acción corta según sea necesario

En la terapia en general, las nebulizaciones para un paciente estable no son apropiadas a menos que se haya demostrado ser mejor que la terapia de dosis convencional.

En los pacientes con un FEV1 <50% posbroncodilatador (estadio III y IV) y un historial de exacerbaciones repetidas (por ejemplo, 3 en los últimos 3 años), el tratamiento regular con corticoides inhalados reduce la frecuencia de las exacerbaciones y mejora el estado de salud. En estos pacientes, el tratamiento regular con un corticoide inhalado debe añadirse a broncodilatadores inhalados de acción prolongada. El tratamiento crónico con corticoides orales debe ser evitado.

Cuadro 4: Tratamiento para cada estadio de severidad de EPOC

| Estadio I | Estadio II | Estadio III | Estadio IV |
|---|---|--|---|
| FEV1/FVC < 0.70 FEV1 ≥ 80% de la referencia | FEV1/FVC < 0.70 50% ≤ FEV1 < 80% de la referencia | FEV1/FVC < 0.70 30% ≤ FEV1 < 50% de la referencia | FEV1/FVC < 0.70 FEV1 < 30% de la referencia o FEV1 < 50% de la referencia más insuficiencia respiratoria crónica |
| Reducción de factores de riesgo: Vacuna contra la influenza Añadir broncodilatadores de acción corta cuando se necesario | | | |
| | Añadir broncodilatadores de acción prolongada de forma regular o cuando sea necesario: Añadir rehabilitación pulmonar | | |
| | | Añadir corticoides si hay exacerbaciones | |

| | |
|--|---|
| | repetidas |
| | <p>Considerar oxigenoterapia domiciliaria si hay insuficiencia respiratoria crónica</p> <p>Considerar cirugía</p> |

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. {Internet} {Citado 2006}

3.1.13.4 Otros tratamientos farmacológicos

Vacunas.- contra la influenza pueden reducir enfermedad grave y muerte en pacientes con EPOC en un 50%. Las vacunas que contienen virus vivos inactivados o muertos es recomendado, ya que son más eficaces en los pacientes de edad avanzada. Las cepas se ajustan cada año y debe ser administrada una vez al año. La antineumocócica de polisacáridos se recomienda para pacientes con EPOC de 65 años o mayores. Además, esta vacuna ha demostrado reducir la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC menores de 65 años con un FEV1 <40% del valor referencial

Tratamiento sustitutivo de Alfa-1 antitripsina. Los pacientes jóvenes con deficiencia severa hereditaria de alfa-1 antitripsina y enfisema pueden ser candidatos. Sin embargo, esta terapia es muy cara, no está disponible en la mayoría países, y no se recomienda para pacientes con EPOC que no está relacionada con la deficiencia de alfa-1 antitripsina

Antibióticos.- El uso profiláctico y continuo de antibióticos se ha demostrado no tener ningún efecto sobre la frecuencia de exacerbaciones en la EPOC

Agentes mucolíticos (mucocinéticos, mucoreguladores).- Se ha evaluado el uso regular de los mucolíticos en la EPOC en una serie de estudios a largo plazo con resultados

dudosos. Aunque algunos pacientes con esputo muy espeso pueden beneficiarse de estos, los beneficios globales parecen ser muy pequeños

Agentes antioxidantes.- en particular, N-acetilcisteína, se han reportado en estudios pequeños para reducir la frecuencia de las exacerbaciones, lo que lleva a la especulación que estos medicamentos podrían tener un papel en el tratamiento de los pacientes con exacerbaciones recurrente

Otros agentes como inmunoreguladores, antitusígenos y vasodilatadores no son recomendables en la EPOC estable. (GOLD, 2010)

Tratamiento no farmacológico

3.1.13.5 Rehabilitación pulmonar

El Consejo de Rehabilitación establece que la rehabilitación intenta restaurar al individuo a su más completo potencial médico, mental, emocional, social y vocacional que sea capaz. El concepto más importante en la definición es que cualquier programa debe intentar tratar cada paciente enrolado como un “individuo”. La necesidad de individualizar la terapia de un paciente a otro es uno de los factores que hace difícil la evaluación objetiva de cada grupo de pacientes enrolados en un programa de rehabilitación.

La rehabilitación pulmonar ha sido recientemente redefinida por la posición de la Asociación Americana del Tórax como: “Un programa multidisciplinario de cuidado para pacientes con compromiso respiratorio crónico que es diseñado y realizado individualmente para optimizar el desempeño físico y social, y la autonomía”.

Independiente del estudio utilizado, las pruebas de función pulmonar convencionales no cambian después de la rehabilitación pulmonar. Sin embargo, estudios bien controlados han mostrado una mejoría significativa en diferentes niveles incluyendo: aumento en la capacidad de ejercicio, mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, disminución de la disnea y las hospitalizaciones.

De la definición se desprende que la rehabilitación pulmonar tiene dos objetivos principales:

- Controlar, aliviar, y revertir los síntomas y los procesos fisiopatológicos que llevan al compromiso respiratorio.
- Mejorar la calidad e intentar prolongar la vida del paciente.

Cualquier paciente sintomático por enfermedad respiratoria es un candidato para la rehabilitación. Es preferible escoger pacientes con enfermedad moderada a moderadamente severa cuando se espera prevenir los efectos incapacitantes de la falla respiratoria terminal. Este concepto es debatible, como se ha mostrado por el hecho de que pacientes con el grado más severo de la enfermedad (aquellos esperando trasplante pulmonar y cirugía de reducción de volumen) han mostrado mejoría significativa funcional y aumento de la resistencia al ejercicio.

Los pacientes con enfermedad leve pueden no justificar el esfuerzo intenso que se requiere para mantener un programa viable. Otros factores que pueden obstaculizar el éxito de la rehabilitación son: presencia de enfermedades incapacitantes tales como falla cardíaca severa, artritis, nivel educativo muy bajo, ocupación, falta de apoyo y, sobre todo, motivación. La rehabilitación está especialmente indicado para pacientes quirúrgicos.

Modalidades terapéuticas que mejoran el desempeño del paciente

El condicionamiento del ejercicio se basa en tres principios fisiológicos: especificidad del entrenamiento, el cual produce mejoría solamente del ejercicio practicado; intensidad del entrenamiento, que establece que solamente una carga mayor que la línea de base inducirá un efecto de entrenamiento, y el principio de reversa del efecto de entrenamiento, el cual establece que una vez descontinuado el ejercicio, el efecto del entrenamiento desaparecerá.

Varios estudios controlados recientes prueban que la rehabilitación pulmonar es mejor que el tratamiento regular en pacientes con EPOC sintomático. Esto se asocia con una disminución en la disnea y mejoría en la función emocional. Después de la rehabilitación, los pacientes tratados mostraron un incremento mayor en la distancia caminada, en el trabajo máximo, en la captación de oxígeno, y una disminución en la producción de lactato y en la percepción de la disnea cuando se compararon con los controles.

El entrenamiento con ejercicio es el componente más importante del programa. Se ha sugerido que con el ejercicio, los pacientes con EPOC llegan a desensibilizarse de la disnea inducida por la carga ventilatoria.

Sin embargo, la importancia del entrenamiento de resistencia de alta intensidad, como único modo de entrenamiento, ha sido puesto en tela de juicio por otros estudios igualmente importantes que han mostrado mejoría clínica significativa en otros resultados como disnea y calidad de vida utilizando entrenamiento de fuerza o entrenamiento de resistencia de baja intensidad. Sobre todo, está comprobado que se requiere entrenamiento y que la intensidad debe ser la más alta posible, teniendo en cuenta la tolerabilidad del paciente y las metas específicas.

Acondicionamiento extremidades superiores

La mayoría de nuestro conocimiento acerca del acondicionamiento de ejercicio se deriva de programas que enfatizan el entrenamiento de las piernas. Esto es desafortunado, pues el desempeño de muchas tareas diarias requiere no sólo de las manos, sino también de otros grupos musculares que también son utilizados en el torso superior y los brazos. Algunos de estos sirven con función doble (respiratoria y postural), y el ejercicio de brazos disminuirá su capacidad de participar en la ventilación

Estas observaciones sugieren que si los brazos son entrenados para realizar más trabajo, o si los requerimientos ventilatorios para el mismo trabajo disminuyen, puede mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

Modalidades físicas de terapia ventilatoria

Estas modalidades están comprendidas en dos categorías: técnicas de respiración controlada (ejercicios de respiración diafragmática, respiración con labios apretados e inclinación hacia delante) y terapia física del tórax (drenaje postural, vibración y percusión del tórax). La primera está dirigida a disminuir la disnea y la última a mejorar el drenaje de las secreciones.

Entrenamiento de la respiración

Dirigido a controlar la frecuencia respiratoria y el patrón respiratorio para así disminuir el atrapamiento aéreo. También intenta disminuir el trabajo respiratorio y mejorar la

posición y función de los músculos respiratorios. La más fácil de estas maniobras es la Respiración con Labios Apretados. Los pacientes inhalan a través de la nariz y exhalan durante 4 a 6 segundos a través de sus labios apretados en una posición de beso o silbido. La postura inclinada hacia adelante ha demostrado disminuir la disnea en algunos pacientes con EPOC severa, tanto en reposo como en ejercicio.

La respiración diafragmática es una técnica dirigida a cambiar el patrón respiratorio, donde los músculos de intercostales son los predominantes generadores de presión.

Terapia física del tórax

La meta de estas técnicas es la de remover las secreciones de la vía aérea, disminuyendo con esto la resistencia al flujo aéreo y la infección broncopulmonar. Estas técnicas incluyen drenaje postural, percusión del tórax, vibración y tos asistida. El drenaje postural utiliza la gravedad para ayudar a drenar los segmentos individuales del pulmón. La percusión del tórax debe realizarse con cuidado en pacientes con osteoporosis o problemas de huesos. La tos también es una técnica efectiva para remover el exceso de moco de las vías aéreas grandes.

Entrenamiento de músculos respiratorios

Los músculos respiratorios pueden ser entrenados específicamente para mejorar su fortaleza o su resistencia. Puesto que la reducción en la fuerza de los músculos inspiratorios es evidente en pacientes con EPOC

Reposo de los músculos respiratorios

Cuando los músculos respiratorios tienen que trabajar contra una carga suficientemente grande, pueden fatigarse. Clínicamente, parece que la fatiga de los músculos respiratorios es importante en la disnea de los pacientes con EPOC. Parece lógico que la ventilación no invasiva puede ayudar en casos de falla respiratoria crónica agudizada con amenaza de fatiga muscular ventilatoria.

Evaluación nutricional

Muchos pacientes con enfisema tienen aspecto delgado. Se ha mostrado recientemente que ellos pueden estar con mala nutrición proteico-calórica. La mayoría de consensos están de acuerdo en que debe intentarse corregir las deficiencias que

puedan estar presentes. La corrección de los factores tales como anemia (para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno), desbalance electrolítico (sodio, potasio, fósforo y magnesio) puede resultar en mejoría del desempeño cardiopulmonar. En forma similar, las medidas simples como animar al paciente a tomar pequeñas cantidades de comida a intervalos más frecuentes, resulta en menos distensión abdominal y disminuye la disnea después de las comidas. (Giraldo, 2003)

Terapia Psicológica.

Un área fundamental para la rehabilitación de los pacientes con EPOC, un estudio realizado por Vinaccia S. y col refiere que la hubo correlaciones positivas entre exacerbaciones y salud mental. Además las consecuencias de percepción de enfermedad tuvieron un peso significativo sobre la calidad de vida. En conclusión, la salud mental en crisis agudas se ve alterada por la preocupación en las consecuencias físicas, sociales, económicas y emocionales que acarrea la enfermedad, y el control personal y la exacerbaciones son variables que promueven la regulación emocional en pacientes con EPOC. (Vinaccia S, 2011)

3.1.13.6 Oxigenoterapia

Uno de los principales tratamientos para los pacientes con estadio IV, que se puede administrar en tres formas: a largo plazo (terapia continua), durante el ejercicio, y para aliviar la disnea aguda. El objetivo principal de la terapia de oxígeno es aumentar la PaO₂ basal a al menos 8,0 kPa (60 mm Hg) a nivel del mar y en descanso, y / o producir una SaO₂ al menos de 90%, lo que preserva la función de los órganos vitales

La administración a largo plazo de oxígeno (> 15 horas/día) para los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha sido demostrado que aumenta la supervivencia También puede tener un impacto beneficioso sobre la hemodinámica, características hematológicas, la capacidad de ejercicio, la mecánica pulmonar, y estado mental. El efecto hemodinámico principal de la terapia de oxígeno es la prevención de la progresión de la hipertensión pulmonar

La oxigenoterapia a largo plazo se introduce generalmente en estadio IV: para los pacientes que tienen:

- PaO₂ en o por debajo de 7,3 kPa (55 mm Hg) o SaO₂ o por debajo de 88%, con o sin hipercapnia
- PaO₂ entre 7,3 kPa (55 mm Hg) y 8,0 kPa (60 mm Hg), o SaO₂ del 88%, si hay pruebas de la hipertensión pulmonar, edema periférico sugiriendo insuficiencia cardiaca congestiva, o policitemia (hematocrito > 55%). (GOLD, 2010)

Tratamientos quirúrgicos

3.1.13.7 Bulectomía

La eliminación de una gran bulla que no contribuye al intercambio de gases descomprime el parénquima pulmonar adyacente. La bulectomía se puede realizar toracoscópicamente. En pacientes cuidadosamente seleccionados, este procedimiento es eficaz en la reducción de la disnea y mejorar la función pulmonar. Las bullas se pueden retirar para aliviar los síntomas locales tales como hemoptisis, infecciones o dolor en el pecho, y permitir la expansión de una región pulmonar comprimida. Esta es la indicación habitual en pacientes con EPOC. Considerar el posible beneficio de la cirugía es crucial para estimar la efecto de la bulla en el pulmón y su función. (GOLD, 2010)

3.1.13.8 Cirugía de reducción de volumen pulmonar

Es un procedimiento quirúrgico en el que se resecan partes del pulmón para reducir la hiperinflación, por lo que los músculos respiratorios generadores de presión se tornan más eficaces y mejoran su eficiencia mecánica. (GOLD, 2010)

3.1.13.9 Trasplante de pulmón

En pacientes adecuadamente seleccionados con EPOC muy avanzada, el trasplante de pulmón ha sido demostrado que mejora la calidad de vida y la capacidad funcional aunque la Red Conjunta Unidas para los Distribución de órganos en 1998 encontró que el trasplante de pulmón no confiere un beneficio en la supervivencia de pacientes en fase terminal. Los criterios de derivación para el trasplante de pulmón incluyen FEV1 <35% del valor teórico, PaO₂ <7,3 a 8,0 kPa (55 a 60 mm Hg), PaCO₂ > 6,7 kPa (50 mm Hg), e hipertensión pulmonar secundaria (GOLD, 2010)

El trasplante de pulmón está limitado por la escasez de donantes órganos. Las complicaciones más comunes que se observan en pacientes con EPOC después de un trasplante de pulmón, además de la mortalidad operatoria, son el rechazo agudo y bronquiolitis obliterante, citomegalovirus y otros hongos oportunistas o bacterias e infecciones. (GOLD, 2010)

3.1.14 Pronóstico

El FEV1 se utiliza para predecir el resultado en la EPOC hasta que se identificaron otros factores que juegan un papel importante en el pronóstico. Estos descubrimientos dieron lugar a la creación del índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción [FEV1], disnea [escala de disnea del Medical Research Council modificado], y la capacidad de ejercicio [6MWD]). Este índice fue desarrollado para evaluar un individuo de riesgo de muerte u hospitalización.

El pronóstico se basa en un sistema de puntos, con todos los 4 factores utilizados para determinar la puntuación, como sigue:

Índice de masa corporal: mayor de 21 = 0 puntos; menos de 21 = 1 punto

VEF1 (porcentaje posbroncodilatador referencial): mayor de 65% = 0 puntos; 50-64% = 1 punto; 36-49% = 2 puntos; menos de 35% = 3 puntos

Escala de disnea del Modified Medical Research Council (MMRC): MMRC 0 = disnea en el ejercicio vigoroso (0 puntos); MMRC 1 = disnea al caminar una pequeña colina (0 puntos); MMRC 2 = disnea al caminar en un terreno llano, debe parar de vez en cuando debido a la falta de aire (1 punto); MMRC 3 = disnea después de caminar 100 metros o unos pocos minutos (2 puntos); MMRC 4 = no pueden salir de casa; disnea hacer actividades de la vida diaria (3 puntos)

Test de distancia al caminar 6 minutos: superior a 350 metros = 0 puntos; 250-349 metros = 1 punto; 150-249 metros = 2 puntos; menos de 149 metros = 3 puntos

La supervivencia aproximada a 4 años basado en el sistema de punto anterior es el siguiente:

0-2 puntos = 80%

3-4 puntos = 67%

5-6 puntos = 57%

7-10 puntos = 18%

El uso de un sistema de puntuación clínica refuerza que los determinantes del pronóstico en EPOC permanecen multifactorial. (Monsenifar, 2014)

3.2 Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

3.2.1 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 (Crapo J, 2007)

3.2.2 Epidemiología

Las tasas de exacerbación reportadas por los estudios basados en los síntomas tienden a ser más altos que para los estudios basados en eventos, ya que estudios previos han demostrado que alrededor del 50% de las exacerbaciones no necesitan atención médica. No está claro si las exacerbaciones no declaradas son suficientemente leves que pueden ser no tomadas en cuenta. Se ha observado que los pacientes que reportan una menor proporción de exacerbaciones tienden a tener una calidad de vida pobre. Esta contradicción podría explicarse por el hecho de que estos pacientes no reciben tratamiento y en consecuencia sus exacerbaciones tardan más en recuperarse y tener un mayor impacto en la percepción de la enfermedad por pacientes. (Donaldson G, National Center for Biotechnology Information, 2006)

3.2.2.1 Incidencia hospitalaria

En el Reino Unido, las exacerbaciones de la EPOC (definidas CIE10 J44) fueron responsables de más del 0,9% del total de 11,7 millones de ingresos hospitalarios y el 2,4% de los 4,2 millones de admisiones urgentes para 2003/2004. (Donaldson G, National Center for Biotechnological Information, 2006)

En España en un hospital de Coruña se encontró que las urgencias por agudización de EPOC fueron 2.106 (el 1,2% de todas las urgencias atendidas) con una tasa de $2,9 \pm$

1,9 episodios por día (0-12) y una tasa de 336 casos/100.000 habitantes al año. (Otero I, 2002)

Estos enfermos tienen una media de 3 visitas al año, el 4,8% vuelven antes de una semana y la mitad ingresan en el hospital. (Moya M, 2005)

En los países Latinoamericanos y de la región, no se registran estudios con la incidencia hospitalaria. En el Ecuador tampoco existen registros sobre las exacerbaciones de la EPOC

3.2.2.2. Mortalidad hospitalaria

En el 2007 un estudio que abarcó 32 hospitales del distrito de Andalucía en España durante 5 años nos revela de una mortalidad hospitalaria de 9.4% (5.2-12.8 con intervalos de confianza del 95%) (San Roman C, 2007)

En el Ecuador tampoco existen registros que contengan la mortalidad de la exacerbación de la EPOC

3.2.3 Fisiopatología y factores de riesgo

Los pacientes pueden agravarse tanto por incremento de los trastornos fisiopatológicos de la EPOC como por el agregado de alteraciones propias de una comorbilidad. Aunque es frecuente la coexistencia de ambos tipos de trastornos y no es fácil diferenciar sus manifestaciones, es conveniente intentar diferenciar sus etiologías por las implicaciones terapéuticas

3.2.3.1. Exacerbaciones propiamente dichas

El cuadro es comandado por el incremento de inflamación de las pequeñas vías aéreas, hacia lo cual debe enfocarse el tratamiento

- Infecciones virales y bacterianas: son la causa más frecuente (\pm 80%), pero la identificación del germen causal es difícil por la frecuente colonización de las vías aéreas en la EPOC y la existencia de casos mixtos. Los gérmenes causales pueden ser los propios colonizadores o cepas exógenas. La regresión del cuadro agudo con placebo en hasta 55% de los casos sugiere virus
- Contaminación ambiental: su efecto ha sido demostrado en estudios de buena calidad, pero es moderado.

- Incumplimiento de tratamiento con suspensiones no indicadas o defectos en la técnica de aerosoles. Es una causa bastante frecuente.

3.2.3.2. *Agravaciones por comorbilidad agregada*

La condición del paciente se agrava por la adición de trastornos morfológicos y funcionales diferentes a los de la EPOC y requieren terapias específicas.

- Neumonía: por comprometer con frecuencia los bronquiólos podría considerarse una exacerbación, pero la ocupación alveolar y eventual sepsis exigen acondicionar el tratamiento a las pautas de neumonía.
- Cáncer bronquial con atelectasias.
- Insuficiencia cardíaca.
- Embolia pulmonar: las frecuencias reportadas varían entre el 1% y el 10% por diferencias de criterios de inclusión de pacientes en los diferentes estudios.
- Neumotórax. (Rodríguez J, 2011)

3.2.4 Anatomía patológica

En las infecciones se observa un aumento de los fenómenos inflamatorios que, según evidencias limitadas, muestran gran cantidad de neutrófilos y presencia de eosinófilos. Además del cambio cuantitativo, habría cambios cualitativos sugeridos por el hecho de que en estas exacerbaciones la respuesta a corticoides suele ser importante. Si la agudización se debe a neumonía o embolia se observarán las alteraciones correspondientes.

- Aumento de inflamación en pequeñas vías aéreas: vasos dilatados con infiltrados de células inflamatorias y edema de paredes bronquiolares con reducción del lumen.
- Tapones mucocelulares en bronquiólos que carecen de reflejo tusígeno y por lo tanto contribuyen a la obstrucción. (Rodríguez J, 2011)

3.3.5 Sintomatología y cuadro clínico

El aumento de la disnea, el síntoma principal de una exacerbación, suele ir acompañada de sibilancias y opresión en el pecho, aumento de la tos y la expectoración, el cambio del color y / o viscosidad de esputo, y fiebre. Las exacerbaciones también pueden ir

acompañados de una serie de molestias inespecíficas, como la taquicardia y taquipnea, malestar, insomnio, somnolencia, fatiga, depresión, y confusión. Una disminución en la tolerancia al ejercicio, fiebre y / o nuevas anomalías radiológicas sugestivas de enfermedad pulmonar puede anunciar una exacerbación de la EPOC. Un aumento en volumen y purulencia del esputo apunta a una infección bacteriana. (GOLD, 2010)

- Síntomas y signos específicos de la exacerbación: aparición o aumento de disnea, aumento de sibilancias, caída del FEV, aparición o incremento de hipoxemia y/o hipercapnia

- Síntomas y signos del factor causal: aparición o aumento de tos y de expectoración mucosa o purulenta. Si no se acompañan de disnea se trata de una enfermedad agregada a la EPOC y no de una exacerbación de la EPOC, fiebre, alteraciones radiográficas que generalmente se deben a factores agregados que exigen decisiones terapéuticas específicas, dolor pleural (neumonía, neumotorax, embolia), signos de insuficiencia cardíaca

3.2.6 Pruebas complementarias

3.2.6.1 Oximetría de pulso y gasometría arterial

La oximetría de pulso se puede utilizar para evaluar el oxígeno de un paciente la saturación y la necesidad de oxígeno suplementario. Para los pacientes que requieren hospitalización, la medición de gasometría arterial es importante para evaluar la gravedad de una exacerbación. Una $PaO_2 < 8,0$ kPa (60 mm Hg) y / o $SaO_2 < 90\%$ con o sin $PaCO_2 > 6,7$ kPa (50 mmHg) al aire ambiente indica insuficiencia respiratoria. Además, la acidosis moderada a severa ($pH < 7,36$) más hipercapnia ($PaCO_2 > 6-8$ kPa, 45-60 mm Hg) en un paciente con insuficiencia respiratoria es una indicación para ventilación mecánica. (GOLD, 2010)

La eliminación de CO_2 está estrechamente relacionada con la ventilación (volumen de aire efectivo alveolar) y se determina mediante la presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$), mientras que la oxigenación tiene relación con la ventilación, la difusión y la perfusión, midiéndose a partir de la presión parcial de O_2 (PaO_2). Ambos parámetros se

determinan mediante la gasometría en sangre arterial. (Varios, Universitat de LLeida, 2010)

La hipoxemia, acompañada o no de hipercapnia, es un dato característico de la enfermedad y es una de las alteraciones funcionales con mayor repercusión e implicación pronóstica en la EPOC. Hablamos de insuficiencia respiratoria cuando el valor de la PaO₂ es inferior a 65mmHg o la PaCO₂ es igual o superior a 35 mmHg, en reposo y al aire ambiente. Este concepto es exclusivamente analítico. (Pazos, 2009)

La hipoxemia es común en el paciente en estado crítico y puede ser causada por hipoventilación, trastornos en la relación ventilación/perfusión, cortocircuito de derecha-izquierda, o limitación de la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar. También puede ocurrir como resultado de bajas presiones inspiradas de O₂, por ejemplo en las grandes alturas.

Numerosos índices han sido utilizados para describir esta hipoxemia como la PaO₂/PiO₂, PaO₂/ PAO₂, PaO₂/FiO₂, etc.; de éstas, la relación PaO₂/FiO₂ es la más utilizada debido a su simplicidad; esta relación se incluye en la mayoría de las definiciones, tales como la puntuación de la lesión pulmonar (Murray), y la definición de la conferencia del Consenso Americano-Europeo en donde lesión pulmonar aguda se define con una relación P/F \leq 300 y síndrome de distrés respiratorio del adulto si es \leq a 200 (montes de Oca M, Marzo)

3.2.6.2 Rayos X de tórax y electrocardiograma

Las radiografías de tórax de 2 posiciones son útiles para el diagnóstico diferencial de patologías pueden imitar los síntomas de una exacerbación. Aunque la historia y los signos físicos pueden ser confusos, la mayoría de los problemas se resuelven por rayos X y el electrocardiograma. El ECG ayuda en el diagnóstico de hipertrofia cardíaca derecha, arritmias, y los episodios isquémicos. El embolismo pulmonar puede ser muy difícil de distinguir de una exacerbación, sobre todo en la EPOC avanzada, porque la hipertrofia ventricular derecha e hipertensión pulmonar llevan a un ECG confuso y radiográfico también.

3.2.6.3 Otros estudios

El recuento de sangre completa puede identificar la policitemia (hematocrito > 55%) o sangrado. El recuento de glóbulos blancos por lo general no es muy informativo. La presencia de esputo purulento durante una exacerbación de los síntomas es indicio suficiente para iniciar empírica de antibiótico. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y son los patógenos bacterianos más comunes implicados en las exacerbaciones. Si una exacerbación infecciosa no responde al tratamiento antibiótico inicial, se realizara un cultivo de esputo y un antibiograma. La química sanguínea puede ser asociada con una exacerbación e incluir perturbaciones de electrolitos (por ejemplo, la hiponatremia, hipokalemia), el mal control de la glucosa, un trastorno ácido-base metabólico. Estas anomalías pueden estar asociadas a una comorbilidad.

La proteína C reactiva (PCR) sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. La interleucina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) causan su inducción. (Prieto M, 2008)

Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas.

Un estudio en el año 2006 realizado a 130 pacientes en el hospital de Hospital Nuestra Señora de Candelaria en España; demostró que los factores que se relacionaron más al pronóstico del paciente con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son: los niveles de PCR, la PaO₂ y el test de la caminata de 6 minutos. (Torres, 2006)

El score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice

válido para un amplio rango de diagnósticos, fácil de usar y que puede sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de las UCI. (Lange, 2006)

3.2.7 Tratamiento

El riesgo de morir por una exacerbación de la EPOC esta relacionada con el desarrollo de la acidosis respiratoria, la presencia de comorbilidades significativas, y la necesidad de soporte ventilatorio.

3.2.7.1 Centro de admisión

Por la gravedad y la severidad del que puede llegar a ser los episodios de exacerbaciones de la EPOC es fundamental saber el centro hospitalario donde se hospitalizara al paciente

Cuadro 5. Indicaciones de ingreso hospitalario a cuidados intermedios y cuidados intensivos

| Cuidados intermedios | Cuidados intensivos |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Marcado aumento en la intensidad de los síntomas, tales como desarrollo repentino de disnea en reposo • EPOC grave • La aparición de nuevos signos físicos (por ejemplo, cianosis periférica, edema) • Fallo de la exacerbación al responder a tratamiento farmacológico inicial • Comorbilidades significativas • Exacerbaciones frecuentes • Arritmias que ocurren recientemente • Incertidumbre diagnóstica • Edad avanzada | <ul style="list-style-type: none"> • Disnea severa que responde inadecuadamente a la terapia de emergencia • Cambios en el estado mental (confusión, letargo, coma) • Hipoxemia persistente o empeoramiento (PaO₂ <5,3 kPa, 40 mmHg), y / o hipercapnia severa / empeoramiento (PaCO₂> 8,0 kPa, 60 mmHg), y / o severa / empeoramiento acidosis respiratoria (pH <7,25) a pesar suplementario oxígeno y ventilación no invasiva • La necesidad de ventilación mecánica invasiva |

• Insuficiente apoyo en el hogar

• Inestabilidad hemodinámica con
necesidad de vasopresores

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. {Internet} {Citado 2006}

3.2.7.2 Oxigenoterapia controlada

Es lo fundamental del tratamiento hospitalario. Los niveles adecuados de oxigenación ($PaO_2 > 8,0$ kPa, 60 mm Hg, o $SaO_2 > 90\%$) son fáciles de lograr en las exacerbaciones no complicadas, pero la retención de CO_2 puede ocurrir con poco cambio en los síntomas. Una vez que se inicia el oxígeno, los gases arteriales se deben revisar a los 30-60 minutos después, para asegurar que la oxigenación es satisfactoria y no existe retención de CO_2 o acidosis. Las máscaras Venturi (dispositivos de alto flujo) ofrecen mayor precisión en la administración de oxígeno controlado que por cánulas nasales pero tienen menos probabilidades de ser toleradas por el paciente. (GOLD, 2010)

3.2.7.3 Broncodilatadores

Los agonistas-B₂ de acción corta en inhalador son generalmente los broncodilatadores preferidos. Si la respuesta a estos fármacos no se produce, la adición de un anticolinérgico es recomendado. A pesar de su uso clínico generalizado, el papel de las metilxantinas en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC sigue siendo controvertido. Las metilxantinas se consideran actualmente terapia intravenosa de segunda línea, utilizado cuando hay respuesta inadecuada o insuficiente a agonistas-B₂; los beneficios no están documentados y los efectos adversos se incrementan

3.2.7.4 Corticoides

Orales o intravenosos se recomiendan como una adición a otras terapias intrahospitalarias. La dosis exacta que debe recomendarse no se conoce, pero las dosis altas están asociadas con un riesgo significativo de efectos secundarios. 30 a 40 mg de prednisolona oral diaria de 7-10 días es eficaz y seguro El tratamiento

prolongado no resulta en una mayor eficacia y aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo, la hiperglucemia, la atrofia muscular)

3.2.7.5 Antibióticos

Estudios aleatorios controlados con placebo tienen demostrado un efecto beneficioso pequeño sobre la función pulmonar y un ensayo controlado aleatorio tiene evidencia de un efecto beneficioso significativo en pacientes con EPOC que presentaron una mejoría en los tres síntomas siguientes: disnea, volumen de esputo y esputo purulento. Un estudio en pacientes no hospitalizados con exacerbaciones de la EPOC mostró una relación entre la purulencia del esputo y la presencia de bacterias, lo que sugiere que estos pacientes deben ser tratados con antibióticos si también tienen al menos uno de los otros dos síntomas (disnea o volumen de esputo).

Sobre la base de evidencia actual se debe administrar antibióticos a:

- Los pacientes con exacerbaciones de la EPOC con uno de los siguientes tres síntomas cardinales: aumento de la disnea, aumento volumen de esputo, y el aumento de la purulencia del esputo
- Los pacientes con exacerbaciones de la EPOC con dos de los síntomas cardinales, si el aumento de la purulencia del esputo es uno de los dos síntomas
- Los pacientes con una exacerbación grave de la EPOC que requiere ventilación mecánica (invasiva o no invasiva=

Los llamados patógenos típicos y atípicos se han identificado en pacientes con EPOC. Los estudios en pacientes con EPOC grave requieren ventilación mecánica han demostrado otros microorganismos, tales como bacilos entéricos gram-negativos y *P. aeruginosa*.

Los factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* son: hospitalizaciones recientes, frecuente administración de antibióticos (4 ciclos en el último año), exacerbaciones graves de la EPOC, y el aislamiento de *P. aeruginosa* durante una exacerbación anterior

En el siguiente cuadro se puede ver la elección terapéutica en orden de la evidencia lo indica

Cuadro 6. Lista de bacterias involucradas y elección de antibioticoterapia

| | Grupo A | Grupo B | Grupo C |
|-------------------------|---|--|--|
| Definición | Exacerbación leve, sin factores de riesgo para egreso adverso | Exacerbación moderada, con factores de riesgo para egreso adverso | Exacerbación severa con factores de riesgo para p. aeruginosa |
| Microorganismos | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Virus | Grupo A mas presencia de organismos resistentes (B-lactamasas, penicillino-resistentes <i>S. pneumoniae</i>), Enterobacteriaceae (<i>K.pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , etc) | Grupo B más: <i>P. aeruginosa</i> |
| Tratamiento Oral | Reciben tratamiento únicamente si presentan síntomas cardinales: B-lactámicos (Penicilina, Ampicilina/Amoxicilina) Tetraciclina Trimetoprim/ | B-lactámicos con inhibidor de B-lactamasas (amoxiclav) | En pacientes con riesgo de pseudomona • Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina – en altas dosis) |

| | | | |
|-------------------------------------|--|---|---|
| | Sulfametoxazol | | |
| Tratamiento oral alternativo | <p>B-lactámicos con inhibidor de B-lactamasas (amoxiclav)</p> <p>Macrólidos (Azitromicina, Claritromicina, Roxitromicina)</p> <p>• Cefalosporinas – 2da o 3ra generación</p> | Fluoroquinolonas (Gemifloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina) | |
| Tratamiento Intravenoso | | <p>B-lactámicos con inhibidor de B-lactamasa (amoxiclav, ampicilina/sulbactam)</p> <p>Cefalosporinas de – 2da o 3ra generación</p> <p>Fluoroquinolonas (Levofloxacina, Moxifloxacina)</p> | <p>Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina altas dosis)</p> <p>B-lactámicos con actividad contra <i>P. aeruginosa</i></p> |

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. {Internet} {Citado 2006}

La vía de administración (oral o intravenosa) depende de la capacidad del paciente para comer y la farmacocinética del antibiótico. La vía oral es preferida; si la ruta IV se debe utilizar, el cambio a la vía oral se recomienda la estabilización clínica. Sobre la base de estudios de la duración del uso de antibióticos para bronquitis crónica, el

tratamiento con antibióticos en pacientes con exacerbación de la EPOC podrían darse para 3 a 7 días. (GOLD, 2010)

3.2.7.6 Soporte ventilatorio

Los objetivos principales del soporte ventilatorio son para disminuir la mortalidad y la morbilidad y para aliviar los síntomas. El soporte ventilatorio no invasivo incluye tanto ventilación intermitente usando dispositivos de presión negativa o positiva y ventilación invasiva (convencional) mecánica; ventilación por el tubo oro-traqueal o traqueotomía

Ventilación mecánica no invasiva.- se ha estudiado en varios ensayos controlados aleatorios en la insuficiencia respiratoria aguda, proporciona constantemente resultados positivos con tasas de éxito del 80-85%. Estos estudios proporcionan evidencia de que mejora la acidosis respiratoria (aumenta el pH, y disminuye PaCO₂), disminuye la frecuencia respiratoria, la gravedad de falta de aire, y la duración de la estancia hospitalaria, también reduce la mortalidad y la intubación

Ventilación mecánica invasiva.- durante las exacerbaciones de la EPOC los eventos que ocurren dentro de los pulmones incluyen la broncoconstricción, inflamación de vías respiratorias, el aumento de la secreción de moco, y la pérdida de retroceso elástico, todos los cuales evitan que el sistema respiratorio alcance su capacidad residual funcional al final de la espiración; incrementando la hiperinflación dinámica y aumentando el trabajo respiratorio.

Las indicaciones para la ventilación mecánica invasiva son las siguientes: Imposibilidad de ventilación no invasiva, disnea severa con el uso de los músculos accesorios y movimiento abdominal paradójico, frecuencia respiratoria > 35 respiraciones por minuto, hipoxemia potencialmente mortal, acidosis grave (pH <7,25) y / o hipercapnia (PaCO₂> 8,0 kPa, 60 mm Hg), paro respiratorio, somnolencia, estado mental deteriorado, complicaciones cardiovasculares (hipotensión, shock), otras complicaciones (metabólicas, sepsis, neumonía, embolia pulmonar, barotrauma, derrame pleural masivo)

El uso de la ventilación no invasiva en pacientes con EPOC en fase terminal está influenciada por la posible reversibilidad del caso, los deseos del paciente, y la disponibilidad de instalaciones de cuidados intensivos. Los riesgos importantes

incluyen: neumonía asociada al ventilador (especialmente cuando organismos multirresistentes son frecuentes), barotrauma, y falta de destetar a la ventilación espontánea. Contrariamente a algunas opiniones, la mortalidad de pacientes con EPOC con ventilación invasiva es menor a la mortalidad que los pacientes sin EPOC

3.2.7.7 Otras medidas

Otros tratamientos que se pueden utilizar en el hospital incluyen: administración de líquidos (el balance de fluidos es esencial); nutrición (complementaria cuando sea necesario); La profilaxis de trombosis venosa profunda (dispositivos mecánicos, heparinas, etc.) en pacientes inmobilizados, policitémicos, o pacientes deshidratados con o sin antecedentes de enfermedad tromboembólica;

La rehabilitación pulmonar por sí mismo no está indicada en las exacerbaciones de la EPOC, pero puede ser útil en pacientes que se recuperan desde el evento agudo. (GOLD, 2010)

CAPÍTULO III

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los predictores asociados a la mortalidad en pacientes internados con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Hospital San Francisco de Quito durante el 2013?

4.2. Objetivos

4.2.1 Objetivo general

Identificar los predictores de mortalidad en pacientes internados con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

4.2.2 Objetivos específicos

Establecer mediante análisis estadístico la relación y significancia entre los valores de PaO₂, PCO₂, pH bicarbonato, APACHE II, creatinina y PCR; con mortalidad en los pacientes hospitalizados con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4.3. Hipótesis

Los valores de: PO₂, pH, HCO₃ y la relación PaO₂ /FiO₂; bajo de la normalidad; y los valores de: PCO₂, PCR, APACHE II y creatinina, elevados; son las variables que serán estadísticamente significativas relacionadas al incremento de la mortalidad en pacientes internados por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4.4. Metodología

4.4.1. Operacionalización de variables de estudio

| Variable | Tipo | Valores de la variable | Definición |
|-----------|------------------------|------------------------|--|
| Desenlace | Cualitativa dicotómica | Muerte | Pacientes que fallecen por alguna de las siguientes complicaciones |

| | | | |
|--|-----------------------|-------------------------|--|
| | | Sobrevida | dentro de la estancia hospitalaria: cualquier tipo de shock, insuficiencia renal, fallo multiorgánico, insuficiencia cardiaca o insuficiencia respiratoria. Paciente que se le da el alta hospitalaria con resolución del cuadro agudo de su enfermedad |
| APACHE II | Cuantitativa continua | Puntaje | Escala de valoración pronóstica de mortalidad, clásicamente usada como interválica, para el presente estudio se la tomara como continua. Calculado mediante la herramienta creada por MedScape: Apache II Scoring System* |
| Creatinina | Cuantitativa continua | Miligramos/decilitro | Medida mediante toma de sangre venosa, analizada mediante método colorimétrico |
| Proteína C Reactiva cuantitativa ultrasensible | Cuantitativa continua | Nanogramos/decilitro | Reactante de fase aguda, medido en toma de sangre venosa por método turbidimétrico |
| pH | Cuantitativo continuo | Hidrogeniones en sangre | El valor de pH equivale a la concentración de hidrogeniones existente en sangre. Toma de sangre arterial. (Angel G, 1993) |
| Presión arterial de oxígeno | Cuantitativo continuo | Milímetros de mercurio | Corresponde a la presión ejercida por el O ₂ que se encuentra disuelto en el plasma. Muestra de sangre arterial, sin oxígeno |

| | | | |
|---|-----------------------|----------------------------|--|
| | | | suplementario. |
| Presión arterial de dióxido de carbono | Cuantitativa continuo | Milímetros de mercurio | Corresponde a la presión ejercida por el CO ₂ libre en plasma. Muestra de sangre arterial, sin oxígeno suplementario. |
| Bicarbonato | Cuantitativa continuo | Miliequivalentes/decilitro | Mide la situación del componente básico en sangre arterial. |
| Relación PaO ₂ /FiO ₂ | Cuantitativa continua | Valor de la relación | Es la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Tomando la fracción inspiratoria 21% al ambiente |

4.4.2. Operacionalización de variables de control

| Variable | Tipo | Valores de la variable | Definición |
|------------------|------------------------|------------------------|--|
| Edad cronológica | Cuantitativa continua | Años | Número de años cumplidos del paciente desde su nacimiento |
| Co-morbilidades | Cualitativa dicotómica | Si No | Paciente con cualquiera de estas enfermedades concomitantes diagnosticadas o que reciban medicación: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, antecedente de infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal crónica, diabetes, antecedente de accidente cerebro-vascular e hipotiroidismo |

4.4.3. Tipo de estudio.

Se plantea realizar un estudio de corte transversal.

Se medirán las variables: gasometría (pH, presión parcial de oxígeno, presión parcial de CO₂, bicarbonato, relación PaO₂/FiO₂), APACHE II, creatinina, proteína C reactiva; de manera cualitativa, y su análisis con los 2 tipos de desenlace.

Se controlaran las variables de confusión

4.4.4. Universo y muestra

El universo constituye todos los pacientes hospitalizados en el periodo de Enero a Diciembre del 2013 con diagnostico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Hospital San Francisco de Quito.

El tamaño de la muestra está conformada por 99 pacientes con diagnostico de exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La muestra fue calculada con la siguiente formula (Escobar, 1997)

$$n = \frac{Z^2(PQ)}{d^2}$$

n = tamaño de muestra

Z = es el valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significación del 5%

P = Prevalencia de la característica en la población, en nuestro caso 6.9% para a mortalidad hospitalaria en Bizcala España (Aburto M, 2011)

Q = 1 – P

d = precisión (en cuanto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo 5% para este caso.)

$$n = \frac{(1.96)^2[0.069x(1 - 0.069)]}{0.0025}$$

$$n = \frac{(3.8416)(0.064239)}{0.0025}$$

$$n = \frac{0.246780}{0.0025}$$

$$n = 98.712217$$

Por la similitud de los valores entre el cálculo muestral y el tamaño del universo se ha decidido analizar todo el universo para el estudio.

4.4.5. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son:

Pacientes con diagnóstico de exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que: haya sido diagnosticada con espirometría, usen medicación inhalatoria como broncodilatadores de acción prolongada con o sin corticoides inhalatorios, usen oxígeno domiciliario, o tengan historial de reingresos a la unidad hospitalaria con diagnóstico presuntivo de otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (CIE-10 J44) ; que posean gasometría sanguínea arterial, historia clínica completas, creatinina, Proteína C reactiva, que acudieron al Hospital San Francisco de Quito de Enero a Diciembre del 2013

Los criterios de exclusión:

Se excluirán a los pacientes sin gasometría sanguínea arterial o sospecha de ser gasometría venosa, no se tengan los datos para el APACHE II. Presenten comorbilidades como asma agudo, enfermedades respiratorias concomitantes, diagnóstico de malignidad en etapa avanzada, edema agudo de pulmón. (Haja H M. S., 2013)

4.4.6 Procesamiento de recolección de los datos

- 1.- Obtener el permiso escrito del hospital para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes.
- 2.- Enmascarar todas las historias clínicas para mantener el anonimato de los pacientes
- 3.- Se llenara un formulario tipo "check list" en donde se analizaran mediante los criterios de inclusión y exclusión la información de las historias clínicas obtenidas.

4.- Tabular en Excel la base de datos obtenidas del programa XHIS del Hospital San Francisco de Quito, mediante el siguiente formato (Anexo 1)

Las celdas numéricas se han validado únicamente para que recepan cifras que estén entre los rangos coherentes de los diferentes exámenes, enteros o decimales; mientras que las celdas de resultado dicotómico se han bloqueado y usado formulas para que únicamente interpreten la cifra colocada en la celda numérica.

5.- Se depurara la base de datos de las historias que se hayan perdido o no se encuentre clara la condición en la base proporcionada por el hospital.

4.4.7. Plan de análisis de datos.

Para el análisis de las variables cuantitativas como: edad, APACHE II, creatinina, proteína C reactiva, pH, presión parcial de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono, bicarbonato y relación PaO₂/FiO₂; se obtendrán los estadísticos descriptivos: medidas de tendencia central (mediana y media), medidas de dispersión (desviación estándar, cuartiles) según corresponda. Posteriormente se las transformara en variables cualitativas, según los trastornos más prevalentes en los pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, excepto al APACHE II que se analizara de manera cuantitativa.

De las variables: desenlace y comorbilidades, se obtendrá las proporciones

Para encontrar la relación entre las variables predictoras y desenlace, se las analizara su OR y para la significancia se analizara mediante Chi cuadrado o Test de Fisher, según corresponda, con intervalos de confianza al 95%

Para la variable APACHEII se realizara comparación de medias y prueba T y/o Kruskal-Wallis

Como instrumento de análisis de datos se utilizará el programa informático Epi-Info y SPSS en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

4.4.8. Aspectos bioéticos.

Se guardará la confidencialidad y protección de las identidades de los pacientes encriptando la información únicamente para que sea el número de historia clínica la única identificación conocida de los pacientes que entren al estudio. Los datos serán

revisados únicamente por: autor, director y metodólogo de la tesis, estrictamente con fines científicos.

4.4.9. Aspectos administrativos.

4.4.9.1. Recursos necesarios

Recursos humanos

El equipo de investigación estará conformado por el autor de la disertación, el asesor metodológico y el director de disertación, quienes son docentes de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Recursos materiales

La información esta digitalizada en las bases de datos del Hospital San Francisco de Quito, los recursos para el almacenamiento de información y análisis serán proporcionados por el autor de la disertación. Libros, revistas y artículos científicos se obtendrán de la biblioteca de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

4.4.8.2. Presupuesto

Los gastos de uso de movilización, internet, papelería e informes preliminares y final serán financiados por el autor

| RECURSOS PERSONALES | |
|-------------------------------|---------|
| Papelería | 30 USD |
| Transporte | 40 USD |
| Informe Final | 50 USD |
| TOTAL | 120 USD |
| RECURSOS HOSPITALARIOS | |
| Laboratorio | 600 USD |

4.4.10. Cronograma de trabajo.

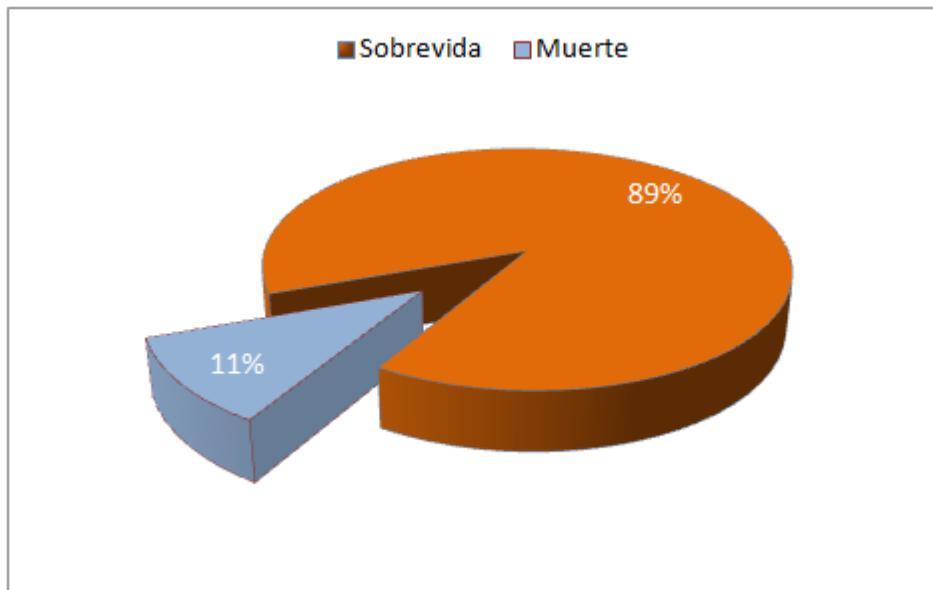
| ACTIVIDAD | SEMANAS | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Recolección de la muestra | | | | | | | | | | | | |
| Digitalización de datos | | | | | | | | | | | | |
| Análisis estadístico | | | | | | | | | | | | |
| Reporte final | | | | | | | | | | | | |

CAPÍTULO IV

5. Resultados

Se incluyó las historias clínicas de 111 pacientes con diagnóstico definitivo de exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de los cuales 12 pacientes (10.81%) fallecieron durante la estancia hospitalaria y 99 pacientes (89.19%) fueron dados de alta definitiva, como se muestra en la Ilustración 1.

Ilustración 1: Mortalidad hospitalaria por exacerbación de la EPOC



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.1. Características de la población

La población de acuerdo a su característica etárea de inclusión, tiene un promedio de edad alto (88.58 años), con valores que van desde los 43 a los 99 años, pero se encuentran concentrados por sobre los 75 años (p25). Por lo que su desviación estándar es baja.

La población de acuerdo a su característica etárea de inclusión, tiene un promedio de edad alto (88.58 años), con valores que van desde los 43 a los 99 años, pero se

encuentran concentrados por sobre los 75 años (p25). Por lo que su desviación estándar es baja.

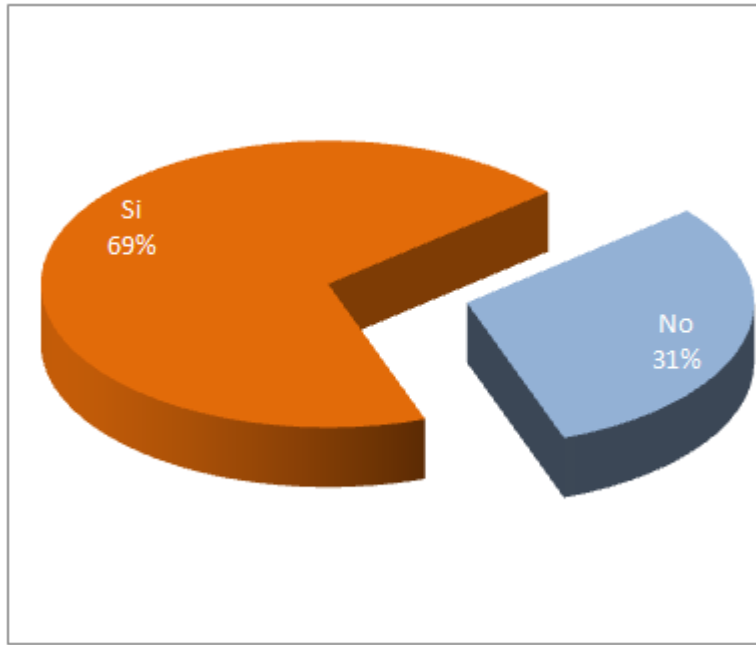
Tabla 1: Descriptores de la edad de los pacientes con EPOC

| EDAD | | |
|----------------------------|---------|-------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 80.58 |
| Desviación estándar | | 9.41 |
| Mediana | | 82 |
| Moda | | 87 |
| Mínimo | | 43 |
| Máximo | | 99 |
| Percentiles | 25 | 75 |
| | 50 | 82 |
| | 75 | 87 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

En relación a la comorbilidad se encontró que una proporción elevada de pacientes presentaban comorbilidades concomitantes (69.37%).

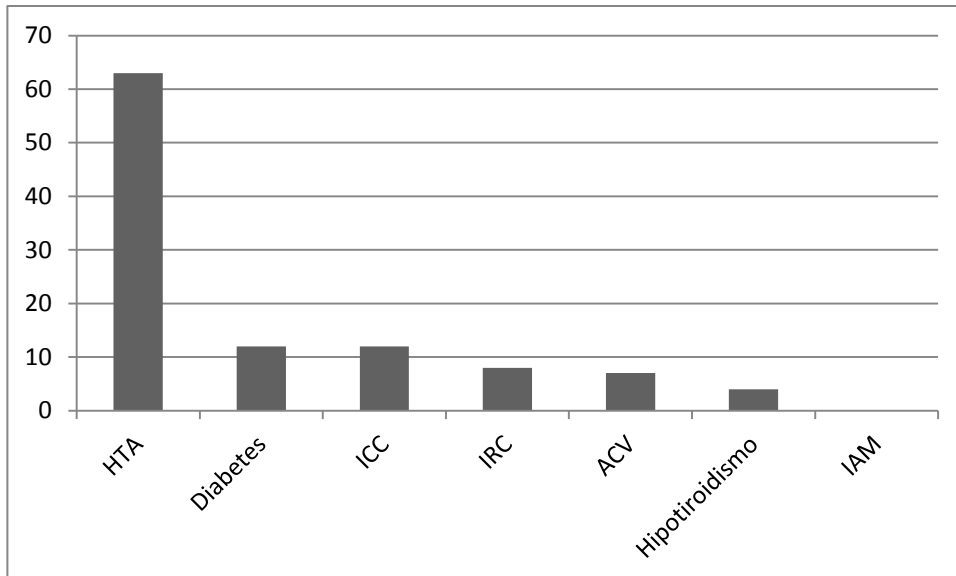
Ilustración 2: Proporción de comorbilidad en pacientes con exacerbación de la EPOC



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Entre las comorbilidades analizadas se encontró una alta prevalencia de hipertensión arterial (HTA) entre los pacientes estudiados, seguido en frecuencia por: diabetes mellitus tipo II, insuficiencia cardiaca (ICC), insuficiencia renal crónica (IRC), accidente cerebrovascular (ACV) e hipotiroidismo. No se reportaron antecedentes de Infarto agudo de miocardio

Ilustración 3: Frecuencias de las comorbilidades investigadas.



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2. Variables predictoras analizadas

5.2.1 Proteína C reactiva (PCR)

El PCR tuvo un promedio alto de 70.02, permaneció bajo los 100 ng/dl, cifra que se tomó como referencia como predictor de mortalidad, presentó una desviación estándar amplia de 54.32 por la gran diferencia entre valores máximos y mínimos; 237.26 y 1 ng/dL respectivamente, y su percentil 75 llega a 102.19 ng/dL.

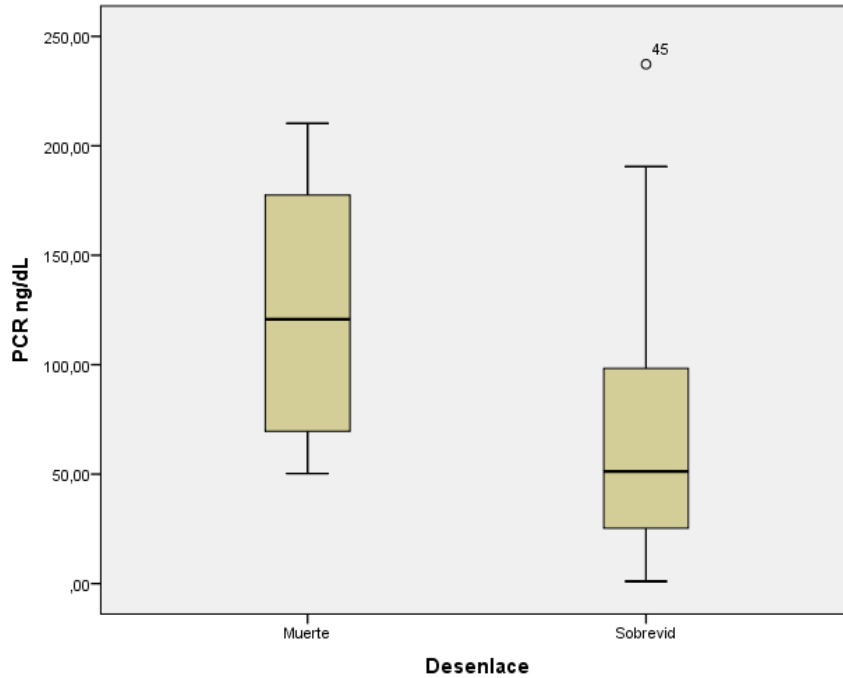
Tabla 2: Variables descriptoras del PCR

| PCR ng/dL | | |
|----------------------------|---------|--------|
| N | Validos | 111 |
| Promedio | | 70.02 |
| Desviación estándar | | 54.32 |
| Mediana | | 53.37 |
| Moda | | 1.50 |
| Mínimo | | 1.00 |
| Máximo | | 237.26 |
| Percentiles | 25 | 28.21 |
| | 50 | 53.37 |
| | 75 | 102.19 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La distribución del PCR fue amplia en ambos grupos, llegando en valores superiores en los pacientes que fallecieron, los pacientes que fueron dados el alta tienden a tener valores más bajos de PCR con pocos valores extremos que afectan la distribución.

Ilustración 4: Dispersión de los valores de PCR por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Se analizó la relación con el desenlace en el que se tomó el valor positivo mayor a 100 ng/dL, recomendado en el estudio de Tofan y col. (Tofan F, 2012), encontrando que el PCR positivo en la muestra se comporta como un factor predictor de la muerte con un OR de 4.375, esta relación es estadísticamente significativa ya que el valor p fue de 0.0319.

Tabla 3: Distribución de los pacientes entre PCR y desenlace de la EPOC

| DESENLACE | | | |
|------------------|---------------|------------------|--------------|
| PCR ng/dL | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
| Alto | 7 | 24 | 31 |
| Fila % | 22.58 | 77.42 | 100.0 |
| Columna % | 58.33 | 24.24 | 27.93 |
| Negativo | 5 | 75 | 80 |
| Fila % | 6.25 | 93.75 | 100.0 |
| Columna % | 41.67 | 75.76 | 72.07 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.81 | 89.19 | 100.0 |
| Columna % | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 4: Relación y significancia estadística entre PCR y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Odds Ratio | 4.375 | 1.271 | 15.062 (T) |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 4.6020 | 0.0319341674 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.0349273432 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.2 APACHE II

El promedio de APACHE II es de 15.901, equivalente a un porcentaje de mortalidad por APACHE del 25% cifra que supera mas del doble a lo encontrada en el estudio. La desviacion estandar es baja, su valor de puntaje minimo es de de 2 y el maximo de 33 por lo que la distribucion es amplia, su percentil 75 se encuentra en 19.

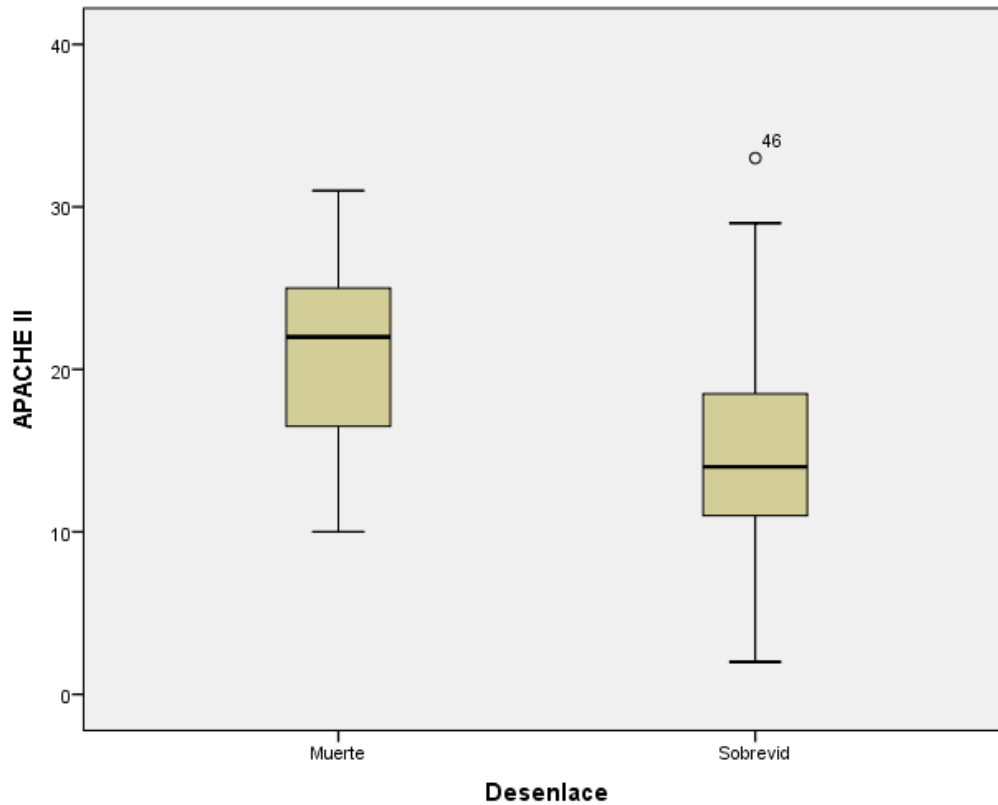
Tabla 5: Variables descriptoras del APACHE II

| APACHE | | |
|----------------------------|---------|--------|
| N | Validos | 111 |
| Promedio | | 15.901 |
| Desviación estándar | | 5.6616 |
| Mediana | | 14 |
| Moda | | 11 |
| Mínimo | | 2 |
| Máximo | | 33 |
| Percentiles | 25 | 11 |
| | 50 | 14 |
| | 75 | 19 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

El APACHE no se distribuyo de manera normal, los pacientes fallecidos presentan cifras mas altas de puntaje que los pacientes sobrevivientes, la distribucion de pacientes sobrevivientes es mas corta pero presentan cifras extremas que afecta su dispersion.

Ilustración 5: Dispersión de los valores de APACHE II por resultado del desenlace

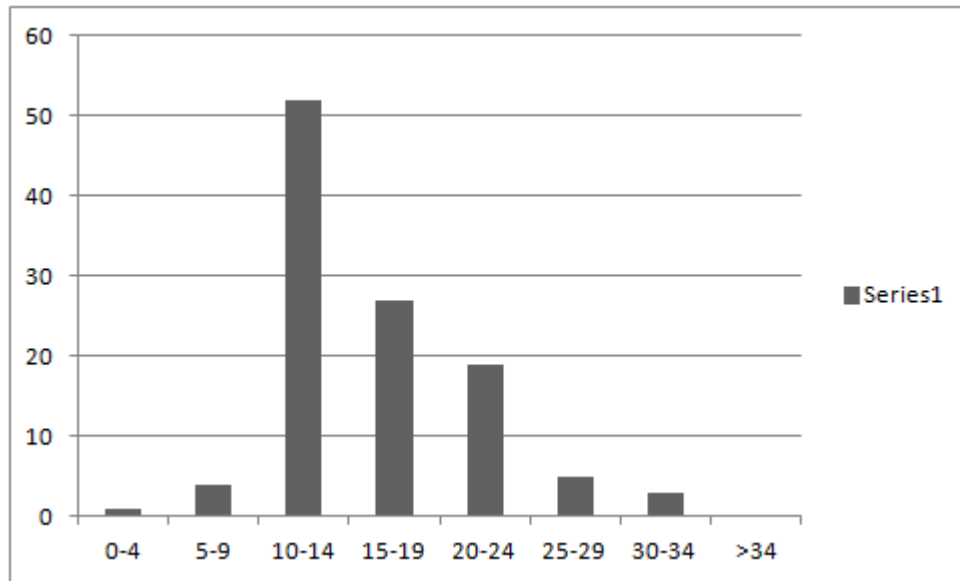


Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La frecuencia de y distribución de los rangos de puntajes del APACHE se concentran ampliamente en el rango de 10-14 (52 pacientes) correspondiente al porcentaje de mortalidad por APACHE II del 15%, cifra la cual se acerca a la encontrada en el estudio. Menor cantidad de pacientes se encuentran con menor cantidad de puntaje que el de 10-14, por lo que mayor cantidad de pacientes se encuentran con cifras mayores de 10-14

Ilustración 6: Distribución de pacientes según los rangos de puntaje del APACHE II

II



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 6: Distribución de pacientes según los rangos de puntaje del APACHE II

| Puntaje | Frecuencia | % |
|---------------|------------|------|
| 0-4 | 1 | 0.9 |
| 5-9 | 4 | 3.6 |
| 10-14 | 52 | 46.8 |
| 15-19 | 27 | 24.3 |
| 20-24 | 19 | 17.1 |
| 25-29 | 5 | 4.5 |
| 30-34 | 3 | 2.7 |
| >34 | 0 | 0 |
| Total | 111 | 100 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Al relacionar los valores obtenidos por APACHE II y el desenlace del paciente, encontramos que el valor supera al de pacientes fallecidos, esta relación es significativa con una $p= 0.016$.

Tabla 7: Relación y significancia entre APACHE y desenlace de la EPOC

| | Mínimo | 25% | Mediana | 75% | Máximo | Moda |
|------------------|--------|------|---------|-----|--------|------|
| Muerte | 10 | 16 | 22 | 24 | 31 | 24 |
| Sobrevida | 2 | 11.5 | 14 | 19 | 22 | 11 |

| | Obs | Promedio | Varianza | Desviación estándar |
|------------------|-----|----------|----------|---------------------|
| Muerte | 12 | 20.92 | 45.36 | 6.74 |
| Sobrevida | 99 | 15.29 | 27.43 | 5.24 |
| Prueba T | | | | 2.79 |
| p | | | | 0.0159 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.3 Creatinina

La creatinina tuvo un promedio normal de 1.35mg/dL tomando en cuenta que el valor normal proporcionado por el laboratorio del hospital fue de 1.4 mg/dL, la desviación estándar es baja de 0.8526 ya que la creatinina se maneja en rangos estrechos. Su valor mínimo es de 0.37 y el máximo de 6.94, aunque su percentil 75 está en 1.52 lo que presentarán gran cantidad de valores extremos

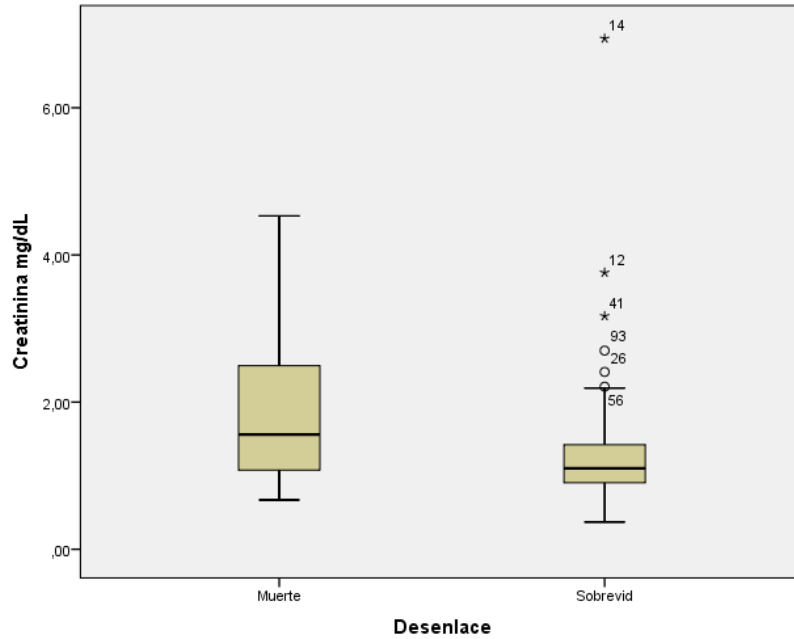
Tabla 8: Variables descriptoras de la creatinina

| | | Creatinina mg/dL |
|----------------------------|---------|-----------------------------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 1.35 |
| Desviación estándar | | .8526 |
| Mediana | | 1.14 |
| Moda | | .99 |
| Mínimo | | .37 |
| Máximo | | 6.94 |
| Percentiles | 25 | .90 |
| | 50 | 1.14 |
| | 75 | 1.52 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La variabilidad de la creatinina fue alta especialmente en los pacientes que fueron dados de alta , presenta un agran cantidad de valores extremos. En los pacientes que fallecieron presentaron una distribucion mas homogenea.

Ilustración 7: Dispersión de los valores de creatinina por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La creatinina elevada en la muestra estudiada, generó una probabilidad casi 3 veces mayor de mortalidad, este hallazgo no fue significativo ya que el valor $p=0.168$.

Tabla 9: Distribución de los pacientes entre Creatinina y desenlace de la EPOC
DESENLACE

| Creatinina mg/dL_ | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
|--------------------------|---------------|------------------|--------------|
| Alto | 6 | 26 | 32 |
| Fila % | 18.8 | 81.3 | 100.0 |
| Columna % | 50.0 | 26.3 | 28.8 |
| Normal | 6 | 73 | 79 |
| Fila % | 7.6 | 92.4 | 100.0 |
| Columna % | 50.0 | 73.7 | 71.2 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.8 | 89.2 | 100.0 |
| Columna % | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 10: Relación y significancia estadística entre creatinina y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Odds Ratio | 2.8077 | 0.8315 | 9.4810 (T) |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 1.8961 | 0.1685142001 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.0877297156 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.4 pH Arterial

El pH tuvo un promedio de 7.427, tomando el valor de referencia de normalidad entre 7.35-7.45, por presentar un rango fisiológico tan estrecho su desviación estándar es baja. Sus valores máximos y mínimos, 7.19 y 7.56 son cifras estrechas. Por lo que sus percentiles son cifras similares.

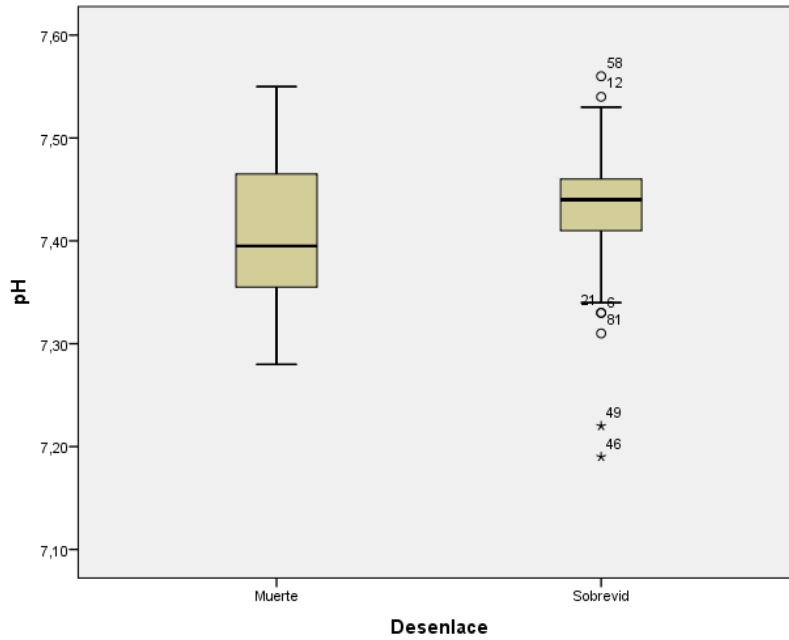
Tabla 11: Variables descriptoras del pH

| | | pH |
|----------------------------|---------|--------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 7.427 |
| Desviación estándar | | .06030 |
| Mediana | | 7.4400 |
| Moda | | 7.45 |
| Mínimo | | 7.19 |
| Máximo | | 7.56 |
| Percentiles | 25 | 7.40 |
| | 50 | 7.44 |
| | 75 | 7.46 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La gran cantidad de valores extremos y la estrechez de los resultados del pH genero una distribución anormal en la grafica de los pacientes supervivientes, en la grafica de fallecidos fue más homogénea aunque con valores más amplios.

Ilustración 8: Dispersión de los valores de pH por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

El pH ácido en la muestra estudiada, generó una probabilidad 2,6 veces mayor de mortalidad, sin embargo este hallazgo no fue significativo, consto de una $p=0.25$.

Tabla 12: Distribución de los pacientes entre pH y desenlace de la EPOC

DESENLACE

| pH_ | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
|--------------------|---------------|------------------|--------------|
| Acido | 2 | 7 | 9 |
| Fila % | 22.2 | 77.8 | 100.0 |
| Columna % | 16.7 | 7.1 | 8.1 |
| Normal-Alto | 10 | 92 | 102 |
| Fila % | 9.8 | 90.2 | 100.0 |
| Columna % | 83.3 | 92.9 | 91.9 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.8 | 89.2 | 100.0 |
| Columna% | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 13: Relación y significancia estadística entre pH y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Odds Ratio | 2.6286 | 0.4794 | 14.4120 (T) |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 0.3483 | 0.5550674873 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.2508580357 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.5 Presión parcial de O2 arterial (PO2)

La PO2 tuvo un promedio bajo de 45.97 ya que se tomo el punto de corte para hipoxemia menor de 60, presento una desviacion estandar baja de 7.703. Su valor minimo fue 28.2 y su maximo 64.9 mmHg que es escasamente mayor al punto de corte. Todos sus percentiles estan debajo del punto de corte

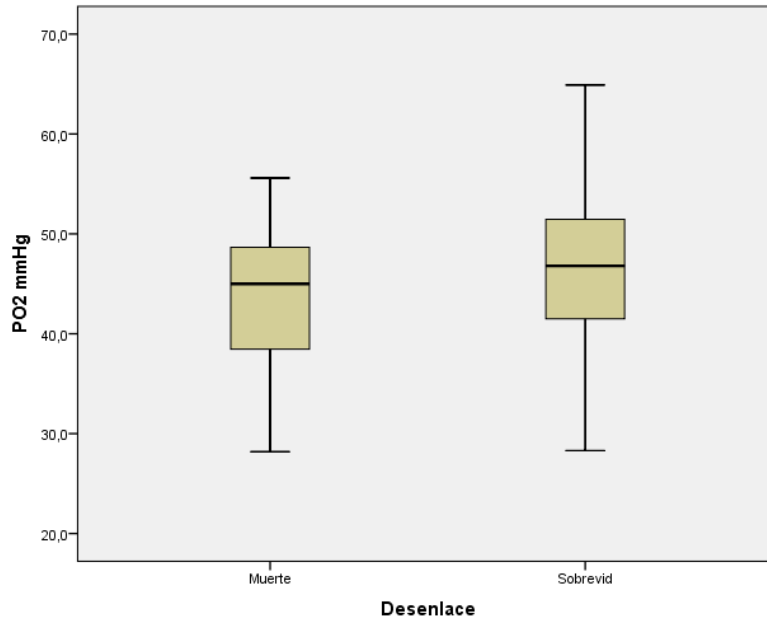
Tabla 14: Variables descriptoras de la PO2

| PO2 mmHg | | |
|----------------------------|---------|-------------------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 45.97 |
| Desviación estándar | | 7.703 |
| Mediana | | 46.4 |
| Moda | | 36.5 ^a |
| Mínimo | | 28.2 |
| Máximo | | 64.9 |
| Percentiles | 25 | 40.800 |
| | 50 | 46.400 |
| | 75 | 51.300 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La distribución de la PO2 se desarrollo de manera normal si valores extremos que afecten su interpretación tanto para fallecidos como pacientes supervivientes

Ilustración 9: Dispersión de los valores de PO2 por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Todos los casos de fallecimiento tuvieron valores de PO2 elevados, no existió relación significativa, se obtuvo una $p= 0.707$. Los pacientes con PO2 normal únicamente fueron 3, debido a que la hipoxemia es el principal síntoma de ingreso hospitalario

Tabla 15: Distribución de los pacientes entre PO2 y desenlace de la EPOC

| DESENLACE | | | |
|------------------|---------------|------------------|--------------|
| PO2 mmHg_ | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
| Hipoxemia | 12 | 96 | 108 |
| Fila % | 11.1 | 88.9 | 100.0 |
| Columna % | 100.0 | 97.0 | 97.3 |
| Normal | 0 | 3 | 3 |
| Fila % | 0.0 | 100.0 | 100.0 |
| Columna % | 0.0 | 3.0 | 2.7 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.8 | 89.2 | 100.0 |
| Columna % | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 16: Relación y significancia estadística entre PO2 y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Odds Ratio | 0,9 | 0.0442 | 18.6034 |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 0.1097 | 0.7405368935 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.7071162906 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.6 Presión parcial de CO2 arterial (PCO2)

El promedio de PCO2 fue escasamente alto, de 32.2, ya que se tomo el punto de corte para hipercapnea de 32 mmHg. Presento una desviacion estandar baja de 7.794 con valores maximos y minimos de amplios de 62.6 y 18.9 respectivamete, solo el percentil 25 aparece dentro de los rangos de normalidad.

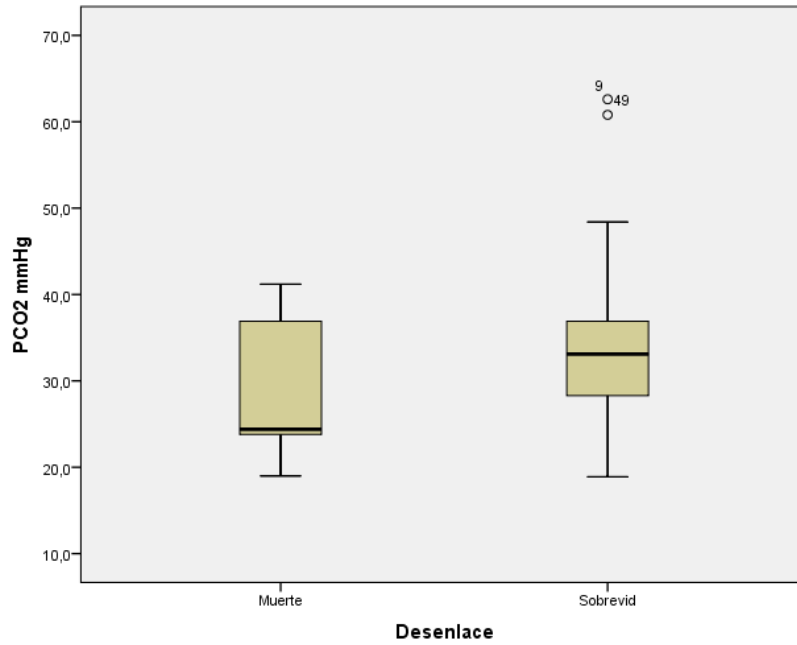
Tabla 17: Variables descriptoras de la PCO2

| PCO2 mmHg | | |
|----------------------------|---------|--------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 33.041 |
| Desviación estándar | | 7.794 |
| Mediana | | 32.2 |
| Moda | | 33.5 |
| Mínimo | | 18.9 |
| Máximo | | 62.6 |
| Percentiles | 25 | 27.9 |
| | 50 | 32.2 |
| | 75 | 37.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La PCO2 se distribuyo de manera normal en ambos casos del desenlace del paciente, aunque existieron valores extremos mayores en los pacientes supervivientes

Ilustración 10: Dispersión de los valores de PCO2 por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La hipercapnia, contradictoriamente, se comportó como un factor protector en el fallecimiento de los pacientes, sin embargo no se encontró significancia estadística ya que obtuvo una $p=0.154$.

Tabla 18: Distribución de los pacientes entre PCO2 y desenlace de la EPOC

DESENLACE

| PCO2 mmHg_ | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
|--------------------|--------|-----------|-------|
| Hipercapnia | 4 | 53 | 57 |
| Fila % | 7.0 | 93.0 | 100.0 |
| Columna % | 33.3 | 53.5 | 51.4 |
| Normal | 8 | 46 | 54 |
| Fila % | 14.8 | 85.2 | 100.0 |
| Columna % | 66.7 | 46.5 | 48.6 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.8 | 89.2 | 100.0 |
| Col % | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 19: Relación y significancia estadística entre PCO2 y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Odds Ratio | 0.4340 | 0.1227 | 1.5354 (T) |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 1.0333 | 0.3093832999 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.1548280217 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.7. Bicarbonato

El bicarbonato presento un promedio de 22.22, permanecio sobre el limite del punto de corte normal que fue de 16 mEq/L (bajo). Su desviacion estandar fue baja 4.811. Su valor maximo y minimo son estrechos; de 34.6 y 11.3mEq/L respectivamente. Su percentil 25 llega a es de 19.6 aun por encima del valor de referencia.

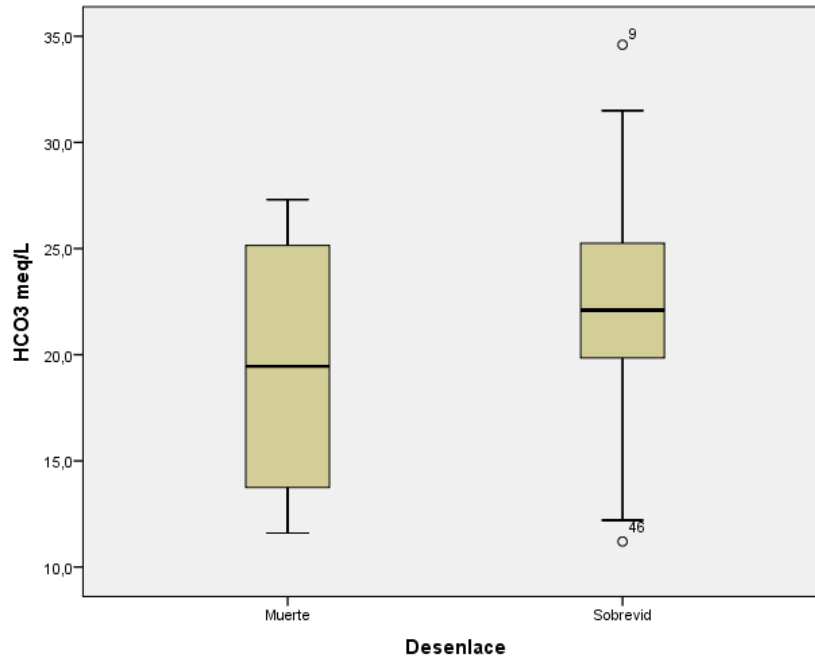
Tabla 20: Variables descriptoras del bicarbonato

| HCO ₃ mEq/L | | |
|----------------------------|---------|-------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 22.22 |
| Desviación estándar | | 4.811 |
| Mediana | | 21.7 |
| Moda | | 20.7 |
| Mínimo | | 11.2 |
| Máximo | | 34.6 |
| Percentiles | 25 | 19.6 |
| | 50 | 21.7 |
| | 75 | 25.3 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La distribución del bicarbonato fue normal, únicamente los pacientes sobrevivientes tuvieron valores extremos en ambos lados del gráfico.

Ilustración 11: Dispersión de los valores de HCO₃ por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Se encontró que la mayoría de pacientes presentaba un bicarbonato normal o alto debido a la compensación básica que la mayoría de pacientes; para no alterar su pH.

La relación mostro que tener un bicarbonato bajo es un factor predictor de mortalidad con un OR de 11.0714 y fue estadísticamente significativo, obtuvo un valor $p= 0.0007$

Tabla 21: Distribución de los pacientes entre HCO3 y desenlace de la EPOC

DESENLACE

| HCO3 mEq/L_ | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
|--------------------|--------|-----------|-------|
| Bajo | 5 | 6 | 11 |
| Fila % | 45.45 | 54.55 | 100.0 |
| Columna % | 41.67 | 6.06 | 9.91 |
| Normal-Alto | 7 | 93 | 32 |
| Fila % | 7.0 | 93.0 | 100.0 |
| Columna % | 58.33 | 93.94 | 90.09 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.81 | 89.19 | 100.0 |
| Columna % | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 22: Relación y significancia estadística entre HCO3 y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Odds Ratio | 11.0714 | 2.6929 | 45.5185 |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 11.4717 | 0.0007066325 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.0020213995 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

5.2.8. Relación Presión parcial de O2 arterial/Fracción inspiratoria de O2 (Pa/Fi)

La relacion Pa/FiO2 presento un promedio de 213.4, que estaria en Lesion Pulmonar Aguda (LPA) tomando los valores de > 300 normal, 200-299 lesion pulmonar aguda y < 200 Sindrome de distress respiratorio agudo. Su desviacion estandar fue alta con 37.72. Su valor maximo y minimo son amplios; de 294.2 y 73 respectivamente. Su valor maximo asciende unicamente a lesion pulmoanr aguda, por lo que la categoria normal no se analizo.

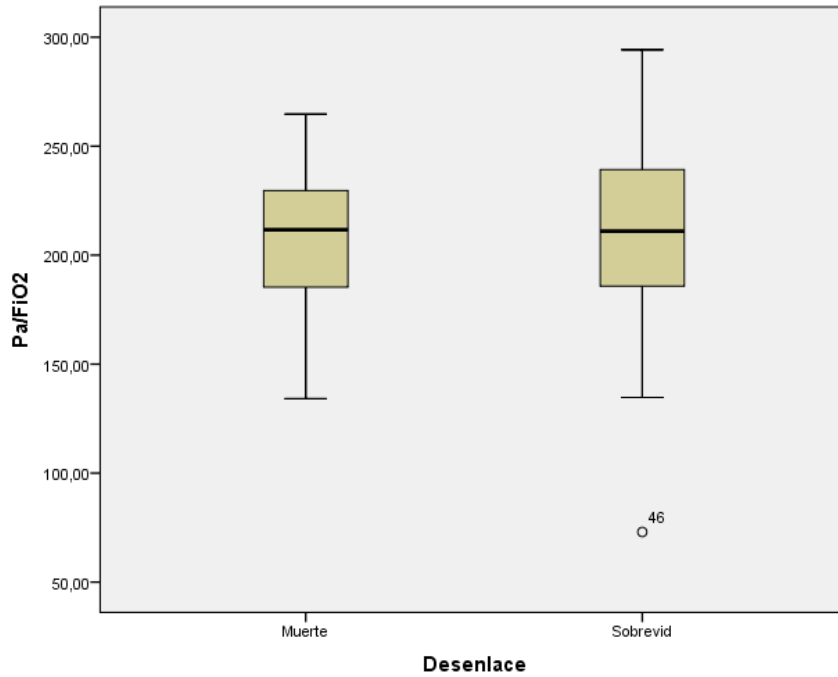
Tabla 23: Variables descriptoras de la relación Pa/FiO2

| Pa/FiO2 | | |
|----------------------------|---------|-------|
| N | Válidos | 111 |
| Promedio | | 213.4 |
| Desviación estándar | | 37.72 |
| Median | | 211 |
| Moda | | 210 |
| Mínimo | | 73 |
| Máximo | | 294.2 |
| Percentiles | 25 | 183.8 |
| | 50 | 210 |
| | 75 | 238.5 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

La distribucion de la relacion bicarbonato fue amplia y carecio de valores extremos que afecten la distribucion de la poblacion, unicamente en los pacientes con alta hospitalaria se encontro valores extremos bajos.

Ilustración 12: Dispersión de los valores de la relación Pa/FiO2 por resultado del desenlace



Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Se encontró que el síndrome de distrés respiratorio (SDR) era un factor predictor de mortalidad pero no se encontró significancia ya que obtuvo una $p=0.745$

Tabla 24: Distribución de los pacientes entre PCO2 y desenlace de la EPOC

DESENLACE

| PaFi_ | Muerte | Sobrevida | TOTAL |
|---------------|---------------|------------------|--------------|
| SDR | 5 | 32 | 37 |
| Fila % | 13.5 | 86.5 | 100.0 |
| Columna % | 41.7 | 32.3 | 33.3 |
| Lesión | 7 | 67 | 74 |
| Fila % | 9.5 | 90.5 | 100.0 |
| Columna % | 58.3 | 67.7 | 66.7 |
| TOTAL | 12 | 99 | 111 |
| Fila % | 10.8 | 89.2 | 100.0 |
| Columna % | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

Tabla 25: Relación y significancia estadística entre HCO3 y desenlace de la EPOC

| | Valor estimado | Valor mas bajo (IC 95%) | Valor mas alto (IC 95%) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Odds Ratio | 1.4955 | 0.4404 | 5.0783 |
| | Una cola | Dos colas | |
| Chi-Cuadrado | 0.1051 | 0.7457775834 | |
| Test Exacto de Fisher | 0.3637327810 | | |

Fuente: Hospital San Francisco de Quito Elaborado por: Marcelo Cantuña

CAPÍTULO V

5. Discusión

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad latamente prevalente, con un gran índice de infradiagnosticados. Muchas veces en el servicio de emergencias son atendidos pacientes con diagnóstico de bronquitis aguda o de neumonía asociada a la comunidad y tratado ambulatoriamente; y no es catalogada lo como exacerbación de la EPOC.

La mortalidad encontrada se relaciona bastante a los estudios en España. En 2 estudio realizados; reportan una mortalidad de 9.4 y 6.9%. (Aburto M, 2011) (San Roman C, 2007). Cabe destacar que este estudio está tomando la mortalidad general hospitalaria de todos los ingresos por EPOC y aumenta ya que son tomados en cuenta los pacientes que ingresaron a terapia intensiva y fallecieron, por lo que eleva la mortalidad.

En el ámbito más regional un estudio realizado en Lima reporto que la mortalidad hospitalaria de estos pacientes, atendidos en la unidad de cuidados intermedio de un hospital militar, llega únicamente al 3.93%. Esta diferencia se debe igualmente a la inclusión en nuestro estudio a pacientes de terapia intensiva. (Prudencio W, 2014)

La edad es una de las características más importantes en los pacientes con EPOC ya que como se menciona en la bibliografía se debe sospechar de EPOC en pacientes de edad media o avanzada, ya que la EPOC no es propia de los pacientes jóvenes, únicamente los pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina son pacientes que pueden tener EPOC a edad temprana. La edad mínima, en nuestro estudio, fue un paciente de 49 años edad que no se catalogaría edad temprana para pensar en que su EPOC se debe a la deficiencia de alfa-1 antitripsina. La prevalencia de esta característica es mayor en los países al norte y oeste de Europa con una frecuencia génica de 0.0140 (Luisetti M, 2004). Por lo que la edad y el lugar donde se realizó este estudio no nos lleva a pensar en un factor etiológico que no sea tabaco o exposición ambiental.

Las comorbilidades fueron altamente prevalentes en el estudio, en un estudio en Estados Unidos demostró que más del 50% de los enfermos de EPOC presentaba más de 4 comorbilidades asociadas, siendo los pacientes con EPOC y con 4 comorbilidades el 24.9%. (Vanfleteren L, 2013). Siendo las comorbilidades, inclusive, una de las principales predictores para recurrencias de la exacerbación de la EPOC estadísticamente significativo según un estudio (Yang H, 2014)

De estos pacientes con comorbilidades, casi todos tenían hipertensión arterial un estudio el mismo estudio realizado por Vanfleteren L. y cols revelo que los pacientes que tenia EPOC tenían hipertensión arterial con una prevalencia 43%, únicamente superada por hiperglicemia y aterosclerosis. En el estudio PLATINO la hipertensión está ubicada en el segundo puesto de comorbilidades, después de una “alguna enfermedad cardíaca” lo que puede incluir varios diagnósticos (montes de Oca M, Marzo). Por lo que en prevalencias la hipertensión es una de las comorbilidades mas prevalentes en esta enfermedad. Es bien conocida la asociación entre la el tabaquismo y el desarrollo de hipertensión arterial, ya que la nicotina actúa como vasoconstrictor además de varios mecanismos de daño endotelial por lo que estos pacientes fumadores la desarrollan. (Madhur, 2014).

En segundo lugar se comparten 2 comorbilidades, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca congestiva, en el estudio de Vanfleteren L. y cols revelan a la hiperglicemia como la principal comorbilidad en los pacientes con EPOC; igualmente en un estudio de Arabia Saudita donde se analizaron a 119 pacientes, los pacientes con diabetes fueron el 80% que igualmente ocupaba el segundo lugar después de la hipertensión. (Alaithan A, 2012) Esta patología se supone estar dada a la insulino-resistencia a la que los pacientes con EPOC están sometidos asociados a las proteínas inflamatorias; las que parecen más involucradas son la Interleucina-6, la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa (van de Molen M, 2010)

La insuficiencia cardíaca congestiva comparte con la diabetes el segundo lugar en frecuencia de las comorbilidades en este estudio, en el estudio IBEREPOC nos refiere que la insuficiencia cardíaca que en España la prevalencia es del 9% en personas entre 40 y 69 años y del 23% en varones entre 60 y 69 años, de los pacientes con EPOC. (Blanco A), La secuencia fisiopatológica de hipertensión pulmonar con

consecuente hipertrofia de ventrículo derecho, explica claramente la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

Las 2 siguientes enfermedades en la prevalencia de estos pacientes es la insuficiencia renal crónica, que sería más consecuencia de las enfermedades anteriores más que una implicación directa con la EPOC, en un estudio realizado en Roma, se ha descrito que la esta comorbilidad se encuentra en un 16.4% por debajo de las enfermedades cardiovasculares, hipertensión y de cor pulmonale. (Conti V, 2014)

El antecedente de accidente cerebrovascular, tiene mucha relación con el antecedente de infarto agudo del miocardio, ya que la relación con la EPOC es similar entre las 2, el persistente estado inflamatorio que está sometido el paciente con EPOC conlleva a la desestabilización de la placa aterosclerótica lo cual conlleva a ser un factor de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades. (de Miguel J, 2008)

Además de los riesgos del tabaquismo para una enfermedad cardiovascular se ve también relacionado al FEV, en un estudio prospectivo donde se observó la supervivencia de 14 años de 6000 pacientes, se observó que el FEV1 fue un factor independiente para la muerte por infarto agudo del miocardio. (Celli P, 2009)

El hipotiroidismo, en este caso, correspondería únicamente a la prevalencia que hay en los adultos mayores.

Otras comorbilidades que no se evaluaron en el estudio que por su prevalencia en estos pacientes son:

Depresión y ansiedad, que pueden encontrarse 10–42% y 10–19% respectivamente dependiendo de los estudios, la cual puede ser explicada por la calidad de vida de los pacientes con EPOC sumado a la edad y a las múltiples comorbilidades que presentan estos pacientes. (Vanfleteren L, 2013)

La obesidad ya que es importante tanto como factor de riesgo cardiovascular como factor pronóstico de mortalidad en el índice BODE (índice de masa corporal, instrucción de aire, disnea y distancia en caminata de 6 minutos).

La anemia ya que, contradictoriamente, hay una alta prevalencia y ser factor predictor de mortalidad. En un estudio elaborado por Martínez en Barcelona reporta una

prevalencia del 33% en pacientes hospitalizados con EPOC además de la hemoglobina y hematocrito ser predictores de mortalidad estadísticamente significativos. (Martinez C, 2012).

Las comorbilidades en la exacerbación de la EPOC juegan un rol fundamental en su el pronóstico de egreso hospitalario ya que no es lo mismo un paciente con hipertensión a un paciente con insuficiencia renal crónica en estadio final, esta es una limitación del estudio ya que no se tomo en cuenta a las comorbilidades para analizar los datos. Para saber el verdadero impacto de las comorbilidades, se debería tomar en cuenta individualmente en un análisis multivariado, o se debería al menos tomar el índice Charlson, el cual consiste en 19 condiciones médicas catalogadas en cuatro grupos de acuerdo con el peso asignado a cada enfermedad (puntaje). La puntuación total es la sumatoria da como resultado el riesgo relativo de mortalidad (Rosas O, 2011)

La relación de la creatinina con la mortalidad de la EPOC no fue significativa pero en el estudio Uncgun en un estudio realizado a 656 pacientes con EPOC y falla respiratoria hipercápnica nos demuestra en el análisis univariado de la creatinina ser un factor predictor de mortalidad con una $p= 0.03$ (Uncgun I, 2005). Además Alaithan (Alaithan A, 2012) nos da como referencia que la insuficiencia renal aguda, es un predictor de mortalidad con una $p=0.001$. Aunque ninguno de estos estudios nos refiere valores referenciales en la cual la mortalidad se incrementa.

Esto relación se debe a la gravedad de la exacerbación de la EPOC ya que en ambos estudios donde la creatinina sale estadísticamente significativa, son pacientes en terapia intensiva o exacerbación severa, lo que no se ve reflejado en pacientes de cuidado intermedio. La falla multiorgánico con falla renal aguda que los pacientes presentan en terapia intensiva, tiene que ver con la relación significativa que existe entre el riesgo de mortalidad y la creatinina

El PCR en ese estudio fue medido de manera cuantitativa ultrasensible, y se tomo de valor referencial del estudio de (Tofan F, 2012) donde mediante curva ROC se demostro que el punto corte es de 100 ng/dL por lo que este estudio se hizo un analisis en personas con valores mayores de 100 ng/dL y se demostro asociacion y significancia con incremento de la mortalidad. Esto se corrobora con varios estudios entre ellos el estudio de Alaithan (Alaithan A, 2012), en donde se hallo una significancia

$p= 0.03$ la que es igual a la de este estudio (Uncgun I, 2005). También demostró tener relación significativa con el aumento de mortalidad con una $p= 0.001$. Estas relaciones demuestran que el PCR es un buen indicador independiente de la mortalidad hospitalaria en pacientes con exacerbación de la EPOC y se puede tomar el valor de referencia de 100 ng/dL. Aparte de ser predictor intrahospitalario, varios estudios indican que el PCR también es factor predictor a largo plazo de mortalidad el estudio de Celli revela que hay asociación de aumento de mortalidad en los pacientes con el incremento del PCR dentro de los 3 años de seguimiento, con una $p= 0.001$, incluso al controlar los factores como el índice BODE, edad y número de hospitalizaciones previas; también sigue siendo significativo (Cell B, 2012). Además según el estudio de Torres se relaciona significativamente con otros predictores de mortalidad y de supervivencia como son FEV1, FVC, Pa,O2 y el test de distancia de 6 minutos caminado (de Torres J, 2008) y también según un estudio realizado en Japón está relacionado al descenso rápido de la FEV1 con un $p=0.042$ (Higashimoto Y, 2009)

El incremento del PCR está bien documentado en la literatura, se trata de una respuesta al proceso de inflamación continua al que los pacientes con EPOC están constantemente expuestos. El PCR además contrae riesgo de enfermedad coronaria y de accidente vascular, junto con otros mediadores inflamatorios. Además del aumento que sufre en una exacerbación cuando esta dado por infección sobreañadida, conlleva al aumento de este

El APACHE II es una de las variables mas estudiadas en los estudios de predictores de mortalidad ya que su utilidad se amplía a todos los campos especialmente en terapia intensiva, En este estudio el APACHE II fue significativo por lo que es un buen predictor de la mortalidad en los pacientes con exacerbación de la EPOC. Además hay que tomar en cuenta que la medición del APACHE II únicamente se realizo con los exámenes y la historia clínica dentro de las primeras 24 horas de hospitalización. El estudio de Contti revela que el APACHE predice mortalidad en pacientes con ventilación mecánica no invasiva con una significancia menor de $p=0.001$ (Contti V, 2014), así como la misma significancia se encontró en los pacientes del estudio realizado por Ucgun que se realiza en terapia intensiva (Uncgun I, 2005).

Estos estudios demuestran que el APACHE II es una herramienta útil para pronosticar el egreso hospitalario. Por la edad y por la PO₂ la mayoría de los pacientes acumulan un 8 de base (4 puntos de PO₂ y 4 puntos por la edad) sumado al puntaje propio de una exacerbación llegan a un puntaje de entre 10 -14 lo que corresponde, así sea una exacerbación leve lo que significa una mortalidad del 15% lo que nos da la idea referencial de la gravedad de una exacerbación de la EPOC, algunos estudios discrepan en la utilidad real del APACHE II más que nada por el hecho de haber sido creado en países de primer mundo y no debería ser utilizado en países subdesarrollados. Un estudio realizado en la terapia intensiva de un país cubano realizó un estudio en donde se veía la sensibilidad y especificidad partiendo del punto de corte de 20; encontraron la sensibilidad en 70.3% y especificidad de 13.9%, 2 estudios realizados con el valor de corte de 24 puntos aumentan la sensibilidad a 82.9%. (Landa A, 2010)

Uno de los limitantes que se percibió en el estudio es la falta de adaptación a la altura de esta escala pronóstica, ya que los valores están a nivel del mar por lo que los pacientes sin hipoxemia, presentan puntaje en la escala.

El pH en el estudio se lo dividió con el punto de corte de 7.35 ya que la prevalencia de estos pacientes es la acidosis por la retención de CO₂, los valores de la gasometría han sido estudiados como predictores de la mortalidad en varios estudios; en este estudio aunque tener pH ácido fue un factor de riesgo para mortalidad, no tuvo significancia, así también refiere el estudio realizado en Roma (Contti V, 2014) que tuvo una $p= 0.054$; pero al hacerlo dicotómico con un punto de corte de 7.20 llegó a ser significativo con una $p= 0.006$. Igual al punto de corte utilizado en el estudio de Haja que llegaron a ser significativo en pH que es el de acidosis severa (Haja H c. , 2013)

En el estudio de Ucgun el descenso de pH se relaciona al incremento de la mortalidad con una $p=$ de 0.045. en una regresión univariada. (Ucgun I, 2005)

En cambio, en un estudio de Alcazar, el pH no se demuestra estadísticamente significativo para la necesidad de admisión hospitalaria en pacientes con exacerbación de la EPOC (Alcazar B, 1)

La tendencia del pH a ser ácido en los pacientes por la retención de CO₂ se limitó al sistema de amortiguamiento de bicarbonato, por lo que se esperaba que si no hay falla renal aguda y el tiempo a la acumulación de CO₂ prolongada, el sistema del bicarbonato debe llegar a equilibrar a la normalidad el pH

La PaO₂ por la naturaleza de este estudio por ver la naturaleza de este estudio en donde solo se ven pacientes con exacerbación por lo tanto con disnea, se ve limitado a que casi todos los pacientes presenten hipoxemia; los únicos pacientes que en su gasometría no tenían hipoxemia, son los pacientes que desde sus hogares venían con oxígeno domiciliario por lo tanto tenían su PO₂ normal o elevado,

Resultados contradictorios se obtuvieron con este estudio ya que su OR dio una asociación de factor protector contra la muerte no fue significativo, en el estudio de Conti la asociación tampoco fue significativa ya que obtuvo un $p=0.235$ (Conti V, 2014) En un estudio donde se midió la mortalidad hospitalaria y después de un año se demostró que el PO₂ bajo no es un predictor de mortalidad hospitalaria ya que su significancia tuvo una $p=0.8177$ (Groegenewen K, 2003), igualmente en un estudio realizado por Moreno tampoco se obtuvo significancia en relación de tomar como factor pronóstico a largo plazo, ya que se relacionó el PO₂ y relación con la mortalidad en 6 meses obteniéndose una $p=0.21$ (Moreno A, 2009) El estudio realizado por Solanes tampoco demostró significancia en este parámetro (Solanes I, 2007); demostrándonos que la PO₂ no es buen predictor de mortalidad en la exacerbación de de la EPOC. En el estudio realizado por Quintana demuestra que el PO₂ tampoco se puede usar como predictor de mortalidad hospitalaria ni mortalidad a un mes, inclusive poniéndoles puntos de corte de 60 y <45 mmHg. (Quintana J, 2014)

La variable PCO₂ es una de las variables que se ha visto en la literatura como factor pronóstico de la mortalidad, pero en este estudio el tener hipercapnia, la cual se tomó como PCO₂ mayor a 32 mmHg, llegó a ser un factor protector con una $p=0.15$ estadísticamente no significativa. En un estudio se demostró que la PCO₂ es un factor predictor de mortalidad hospitalaria y en un año posterior a la hospitalización con una $p=0.0006$, (Groegenewen K, 2003) En otro estudio realizado en España, en un análisis univariado se relacionó como predictor de mortalidad con una significancia de $p=$

<0.0001 (Soler J, 2005), y varios estudios más, demuestran que la PCO₂ es un predictor de la mortalidad.

La relación de la mortalidad con la PCO₂ está bien documentada ya que la PCO₂ es uno de los valores referenciales más sensible para el observar la gravedad de la insuficiencia respiratoria, por lo que toma importancia en los pacientes con exacerbación de la EPOC

Uno de las variables menos utilizadas como predictor de la mortalidad de la EPOC, o como predictor de complicaciones en la exacerbación; es el valor de bicarbonato. Este valor en el análisis dio como resultado que el tener el bicarbonato bajo, en nuestro caso valores menores a 16 mEq/L, es un predictor de la mortalidad estadísticamente significativo. Existen muy pocos estudios que toman el bicarbonato para el análisis; uno de estos nos muestra que la relación del bicarbonato con la mortalidad presenta un valor $p= 0.001$ (Uncgun I, 2005), valor con menor significancia al mostrado en nuestro estudio, aunque en la regresión logística multivariada esta parámetro no aparece con significancia.

En la literatura no se refiere al bicarbonato como un predictor de la mortalidad de EPOC o de insuficiencia respiratoria, un estudio realizado en donde se compara el bicarbonato con el exceso de base y el déficit, como predictores de mortalidad se encontró como un predictor de mortalidad dependiente del déficit de base, por lo que se sabe que el bicarbonato puede tener relación al desequilibrio metabólico y asociado a otros mecanismos metabólicos como el lactato (Surbatovic M, 2009)

Esta relación está íntimamente relacionada por el hecho de que los pacientes fallecidos 5 presentaron bicarbonato bajo; del total de 11. Al parecer puede esta relación ser dada por el azar ya que en el estudio analizado con regresión logística multivariada no tiene un valor p significativo. Aunque también se puede interpretar lógicamente que la incapacidad de concentrar el bicarbonato por el sistema buffer renal es parte de la falla multiorgánica, inclusive que se ve afectada antes de la creatinina.

La relación Pa/FiO₂ tampoco ha sido bien documentada como predictor de mortalidad, son pocos los estudios que lo relacionan con la mortalidad; ya que es una medida derivada de la PCO₂, la utilidad de esta son los puntos de corte que se le han dado

entre síndrome de distress respiratorio (SDR) < 200 , lesión pulmonar aguda < 300 o normal ≥ 300 . En este estudio el tener SDR es un factor de riesgo pero no fue estadísticamente significativo ya que su valor p fue 0.36. En el estudio de Cataluña y cols se observa como la relación Pa/FiO₂ como un factor protector de la mortalidad con una p < 0.001 pero al análisis multivariante la p no es significativa. (Soler J, 2005)

Un estudio en Turquía la relación de la Pa/FiO₂ tampoco fue estadísticamente significativa, con una p= 0.30 (Uncgun I, 2005). Esta escala, como el APACHE II, no está adecuada a la altura, por lo que los rangos entre de normalidad, SDR y lesión pulmonar aguda; no se realizaron en ciudades con altura. Aunque este índice es medido en la sala de cuidados intermedio puede tener mayor utilidad y relevancia en cuidado intensivos donde los pacientes están en ventilación mecánica. (El-Khatib M, 2008)

CAPÍTULO VI

7. CONCLUSIONES

1. La exacerbación de la EPOC esta subdiagnosticada en el servicio de emergencia, confundiéndolo con episodios de bronquitis aguda o neumonías como entidades aisladas
2. La mortalidad hospitalaria de la exacerbación pulmonar obstructiva crónica en este estudio se encuentra sobre los valor de otros países por la inclusión de los pacientes de terapia intensiva
3. La hipertensión es la comorbilidad mas prevalente en los pacientes con EPOC debido a su alta relación con el tabaquismo; además las otras comorbilidades prevalentes están asociadas al riesgo vascular de la hipertensión
4. El aumento en los valores de proteína C reactiva y de APACHE II son los predictores de mortalidad asociados al aumento de la mortalidad tanto en pacientes con exacerbación de la EPOC, como en enfermedades criticas de índole infeccioso.

7. RECOMENDACIONES

7.1. Recomendaciones metodológicas

1. Se recomienda hacer un estudio prospectivo, y analizarlo con regresión logística multivariada.
2. Las comorbilidades se deberían analizar de acuerdo al puntaje de Charlson, para analizar el verdadero impacto de las comorbilidades sobre estos pacientes.

7.2. Recomendaciones generales

1. Se recomienda utilizar una búsqueda intencionada en los pacientes que acuden a emergencia, para el diagnóstico temprano de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las exacerbaciones
2. Se recomienda validar las escalas de APACHE II y relación Pa/FiO₂ de acuerdo a la altura de Quito.
3. Se recomienda medir la VEF1 y el BODE para medir su asociación como predictor de mortalidad en los pacientes internados con exacerbaciones leves, en el centro de cuidados intermedios
4. Explicar a los pacientes que el mejor predictor de supervivencia en la EPOC es el dejar el hábito tabáquico.

Bibliografía.

Aburto M, E. C. (12 de Febrero de 2011). *Science Direct*. Recuperado el 2014 de Septiembre de 11, de Exacerbación de EPOC: factores predictores de mortalidad en una unidad de cuidados respiratorios intermedios:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289610003522>

Alaithan A, y. c. (17 de Diciembre de 2012). *International Journal of COPD*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Chronic obstructive pulmonary disease: hospital and intensive care unit outcomes in the Kingdom of Saudi Arabia:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529632/>

Alcazar B, y. c. (2012 de Febrero de 1). *Archivos de bronconeumologia*. Recuperado el 28 de Enero de 2015, de Factors Associated With Hospital Admission for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.archbronconeumol.org/en/factors-associated-with-hospital-admission/articulo-resumen/90097574/>

Angel G. (1993). *Interprestacion Clinica del Laboratorio*. Bogota: Editorial medica panamericana.

Archibald R, C. J. (2012). *Scottish Universities Medical Journal*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2014, de Prediction of In-Hospital Mortality in Acute Exacerbations of COPD:

<http://sumj.dundee.ac.uk/data/uploads/volume2/sumjv1i2p.129-139.pdf>

Arroyo S, C. J. (2008). Prevalencia, factores de riesgo y estado nutricional de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el hospital Guayaqui. 16.

Blanco A, y. c. (s.f.). *Sociedad Española de Geriatria y Gerantologia*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de EPOC. Cor pulmonale:

www.segg.es/download.asp%3Ffile%3D/tratadogeriatria/PDF/S35-05%252037_III.pdf

Bruscas M. Naber K, L. M. (Julio de 2014). *ELSEVIER*. Recuperado el 26 de Diciembre de 2014, de Estudio ARAPOC: prevalencia de síntomas respiratorios y enfermedad obstructiva crónica en población general.: http://ac.els-cdn.com/S0212656714002704/1-s2.0-S0212656714002704-main.pdf?_tid=9badeede-a594-11e4-84d0-00000aacb35f&acdnat=1422302021_b9e623f1400a7707621ffefb96aded05

Buist S. (September de 2007). *The Lancet*. Recuperado el 14 de Mayo de 2014, de International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study:

<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2807%2961377-4/abstract>

Casas A. (Julio de 2008). *Fundacion Neumologica Colombiana*. Recuperado el 30 de Diciembre de 2014, de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica (EPOC) Guia de Diagnostico y Tratamiento: <http://www.neumologica.org/Archivos/ADULTOS/EPOC%20GPC.pdf>

Cell B, y. c. (15 de Marzo de 2012). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427534>

Celli P, B. B. (5 de Enero de 2009). *Europe respiratory journal*. Recuperado el 25 de Enero de 2015, de Systemic manifestations and comorbidities of COPD: <http://erj.ersjournals.com/content/33/5/1165.full.pdf+html>

Contti V, y. c. (14 de Marzo de 2014). *Enliven: Journal of Anesthesiology and Critical Care Medicine*. Recuperado el 25 de Enero de 2015, de Predictors of Outcome in COPD Patients with Hypercapnic Respiratory Failure Requiring NIV: <http://www.enlivenarchive.org/anesthesia-004.pdf>

Crapo J, K. J. (2007). *Neumologia de Baum's*. Madrid: Marban Libros, S.L.

de Miguel J, M. M. (2008). *Revista de patologia respiratoria*. Recuperado el 25 de Enero de 2015, de Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapeuticas: http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org/descargas/pr_11-2s_109-116.pdf

de Torres J, c. (2008). *Europe Respiratory Journal*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455829>

Donaldson G, W. J. (Febrero de 2006). *National Center for Biotechnological Information*. Recuperado el 18 de Enero de 2015, de COPD exacerbations · 1: Epidemiology: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104564/>

Donaldson G, W. J. (Febrero de 2006). *National Center for Biotechnology Information*. Recuperado el 15 de Enero de 2015, de COPD exacerbations 1: Epidemiology: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104564/>

El-Khatib M, c. (2008). *National center for biotechnological information*. Recuperado el 29 de Enero de 2015, de Clinical relevance of the PaO₂/FiO₂ ratio: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2374584/>

Escobar, L. (1997). *Investigación científica para médicos*. Quito: Pontificia Universidad Catolica del Ecuador.

Farrerras, R. C. (2012). *Medicina Interna*. Madrid: Elsevier.

Fishman, J. (2008). Part IV: Obstructive lung diseases. En F. J, *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. McGraw Hill.

Freire W, y. c. (2013). *Instituto Nacional de Estadística y Censos*. Recuperado el 1 de Diciembre de 2014, de Encuesta Nacional de Salud y Nutrición:
<http://issuu.com/saludecuador/docs/ensanut>

Giraldo, H. (2003). *Diagnostico y manejo integral del paciente con EPOC*. Bogota: Panamericana.

GOLD. (2010). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Recuperado el 12 de Mayo de 2014, de Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: www.goldcopd.com.

Groegenewen K, c. (2003). *Chest Journal*. Recuperado el 27 de Enero de 2015, de Mortality and Mortality-Related Factors After Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD:
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1081804#t3>

Haja H, c. (24 de Marzo de 2013). *International journal of chronic obstructive lung disease*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Anemia and performance status as prognostic markers in acute hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610447/>

Haja H, M. S. (23 de Marzo de 2013). *International Journal of COPD*. Recuperado el 12 de Mayo de 2014, de Anemia and performance status as prognostic markers in acute hypercapnic respiratory failure: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610447/pdf/copd-8-151.pdf>

Higashimoto Y, y. c. (29 de Febrero de 2009). *Elsevier*. Recuperado el 31 de Enero de 2015, de Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611109000377>

Hubbard R. (18 de Septiembre de 2003). *British Medical Journal*. Recuperado el 24 de Noviembre de 2014, de Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey: <http://www.bmj.com/content/327/7416/653>

Landa A, R. R. (Septiembre de 2010). *Revista cubana de medicina intensiva y emergencias*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Valoración del APACHE II inicial como predictor de mortalidad en pacientes ventilados.: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol9_3_10/mie02310.htm

- Lange, J. M. (2006). *Universidad Nacional del Nordeste*. Recuperado el 07 de 15 de 2014, de Utilidad del score APACHE II en Terapia Intensiva: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-050.pdf>
- Luisetti M, S. N. (2004). *British Medical Journal*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Deficiencia de alfa 1-antitripsina 1: Epidemiología de la deficiencia de alfa1-antitripsina: http://www.alfa1.org/referencias_epidemiologia_luisetti_thorax_2004.pdf
- Madhur, M. (30 de Septiembre de 2014). *Medscape*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Hypertension: <http://emedicine.medscape.com/article/241381-overview#aw2aab6b2b1aa>
- Martinez C, y. c. (23 de Febrero de 2012). *National Center for Biotechnological Information*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360381>
- Monsenifar, Z. (02 de 06 de 2014). *MedScape*. Recuperado el 15 de 07 de 2014, de Chronic Obstructive Pulmonary Disease Workup: <http://emedicine.medscape.com/article/297664-workup#aw2aab6b5c12>
- montes de Oca M, X. M. (2012 de Marzo). *Revista de la Asociacion Mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva*. Recuperado el 15 de Mayo de 2014, de Ajuste de la relación PaO₂/FiO₂ a la presión barométrica: Presión barométrica- PaO₂/FiO₂: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2010/ti101b.pdf>
- Moreno A, c. (2009). *Archivos de bronconeumologia*. Recuperado el 27 de Enero de 2015, de Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronosticos: <http://www.archbronconeumol.org/es/causas-muerte-pacientes-con-epoc/articulo/13135651/>
- Moya M, c. (2005). *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. Recuperado el 20 de Enero de 2015, de Epidemiología de la exacerbación de la EPOC y de la infección respiratoria en urgencias: http://2011.semes.org/revista/vol16_6/13.pdf
- Otero I, y. c. (2002). *Elsevier*. Recuperado el 15 de Enero de 2015, de Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un hospital general: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13032777&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=6&ty=12&accion=L&origen=bronco&web=www.archbronconeumol.org&lan=es&fichero=6v38n06a13032777pdf001.pdf
- Pazos, R. (2009). *Instituto de formación continua. Universitat de Barcelona*. Recuperado el 12 de Mayo de 2014, de Enfermedad Obstructiva Cronica (EPOC). Revision clínica y estudio de campo: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/13308/1/EPOC_MME.word.pdf

- Prieto M, c. (Diciembre de 2008). *Scielo*. Recuperado el 28 de Diciembre de 2014, de Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912008000900003&script=sci_arttext
- Prudencio W, y. c. (Julio de 2014). *Scientific Electronic Library Online*. Recuperado el 25 de Enero de 2015, de Epidemiología hospitalaria del EPOC en un Hospital Militar. Lima, Perú: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2014000300007&script=sci_arttext
- Quintana J, y. c. (2014). *Nacional center for biotechnological information*. Recuperado el 29 de Enero de 2015, de Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4021970/pdf/1741-7015-12-66.pdf>
- Rennard, S. (2014). *Uptodate*. Recuperado el 03 de Enero de 2015, de Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging: <http://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging#H2694576>
- Rodriguez J, U. A. (2011). *Enfermedades respiratorias*. Santiago de Chile: Mediterraneo.
- Rosas O, y. c. (2011). *Medigraphic Literatura Biomedica*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im112j.pdf>
- Salud, O. M. (2014). *World Health Organization*. Recuperado el 12 de 05 de 2014, de World Health Organization: <http://www.who.int/respiratory/copd/es/>
- San Roman C, R. G. (2007). *Sociedad Española de Medicina Interna*. Recuperado el 21 de Septiembre de 2014, de Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España: <http://www.fesemi.org/documentos/grupos/epoc/publicaciones/estudio/2-comorbilidad-epoc-epidemiologia-hospitalaria.pdf>
- Solanes I, c. (2007). *Elsevier*. Recuperado el 29 de Enero de 2015, de Risk Factors for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212907601013>
- Soler J, c. (29 de Julio de 2005). *British Medical Journal*. Recuperado el 27 de Enero de 2015, de Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: <http://thorax.bmj.com/content/60/11/925.full.pdf+html>
- Surbatovic M, c. (2009). *Serbian Physiologic Sociaty*. Recuperado el 27 de Enero de 2015, de Predictive value of serum bicarbonate, arterial base deficit/excess and SAPS III score in critically ill patients: http://www.physiology.org.rs/eng/htm/konf2008/gen_phys_spec.pdf#page=271

Tofan F, y. c. (Julio de 2012). *National Center for Biotechnology Information*. Recuperado el 15 de Enero de 2015, de High sensitive C-reactive protein for prediction of adverse outcome in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175870>

Torres, J. d. (02 de Febrero de 2006). *European Respiratory Society*. Recuperado el 2014 de 09 de 08, de C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients.

Uncgun I, c. (3 de Abril de 2005). *Elsevier*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure: http://ac.els-cdn.com/S0954611105001599/1-s2.0-S0954611105001599-main.pdf?_tid=1a556e36-a808-11e4-930b-00000aab0f01&acdnat=1422571528_effd584e9ff54a0389239c3934968b23

van de Molen M. (9 de Septiembre de 2010). *Primary Care Respiratory Journal*. Recuperado el 27 de Enero de 2015, de Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences: http://www.thepcrj.org/journ/vol19/19_4_326_334.pdf

Vanfleteren L, y. c. (Abril de 2013). *American Journal of Respiratory and Critical Care*. Recuperado el 2015 de Enero de 25, de Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201209-1665OC>

Varios. (2011). *Instituto Nacional de Estadística y Censos*. Recuperado el 2014 de Noviembre de 24, de Anuario de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones 2011: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2011.pdf

Varios. (2010). *Universitat de LLeida*. Recuperado el 12 de Mayo de 2014, de Insuficiencia Respiratoria: http://web.udl.es/usuarios/w4137451/webresp/contenidos_docentes/temario/pdf_temas/insuficiencia1.pdf

Velez H, R. W. (2007). *Fundamentos de Medicina: Neumología*. Medellon: Corporacion para Investigaciones Biologicas.

Vidal R, y. c. (11 de Abril de 2006). *Asociacion de Neumología y Cirugía Torácica del Sur*. Recuperado el 3 de Diciembre de 2014, de Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa 1-antitripsina: <http://www.neumosur.net/files/AS06-04.%20Casas%20F.%20Arch%20Bronconeumol.pdf>

Vinaccia S, c. (Julio de 2011). *Calidad de Vida Relacionada con la Salud y Factores Psicológicos: Un Estudio desde la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica - EPOC*. Recuperado el 28 de Diciembre de 2014, de Sociedad Chilena de Psicología Clínica:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48082011000100007

Yang H, c. (2014). *European Journal of Medical Research*. Recuperado el 28 de Enero de 2015, de Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease:
<http://www.eurjmedres.com/content/19/1/18>