



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA, MANEJO ACTUAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

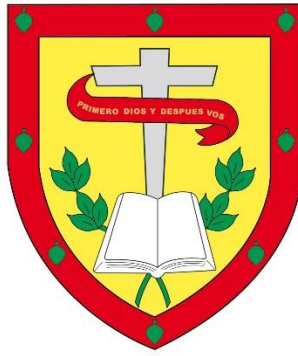
**AUTOR: ANDREA ELIZABETH CEVALLOS ATARIHUANA**

**DIRECTOR: DR. JUAN GUILLERMO LÓPEZ TINITANA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA, MANEJO ACTUAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ANDREA ELIZABETH CEVALLOS ATARIHUANA**

**DIRECTOR: DR. JUAN GUILLERMO LÓPEZ TINTANA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

ANDREA ELIZABETH CEVALLOS ATARIHUANA portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 1105099269. Declaro ser el autor de la obra: “ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, MANEJO ACTUAL”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de enero de 2022

F:  .....


ANDREA ELIZABETH CEVALLOS ATARIHUANA

C.I. 110509926

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, MANEJO ACTUAL" realizado por **CEVALLOS ATARIHUANA, ANDREA ELIZABETH** con documento de identidad **No. 1105099269**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 07 de junio de 2022

F:   
**Dr. Juan Guillermo López Tinitana**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

A mis abuelitos, Samuel Atarihuana e Isabel Paladines, quienes me llenaron de amor e inculcaron valores durante mis años de infancia.

A mis padres, Jorge Cevallos y Mariciny Atarihuana, quienes con esfuerzo y sacrificio me apoyaron y guiaron durante mi carrera universitaria.

A mis hermanas, Ana Paula Cevallos y Catalina Atarihuana, quienes son mi ejemplo a seguir, este logro está dirigido a ustedes con mucho cariño.

## **AGRADECIMIENTO**

Le agradezco a Dios, por ser el pilar fundamental de mi vida, por el amor que me ha brindado y por permitir que mi sueño de ser médico se materialice.

A mi familia, por el amor incondicional y por no permitir que decaiga o renuncie a mis sueños.

A mi director Juan Guillermo López y asesora Patricia Vanegas Izquierdo, por acompañarme y guiarme en la culminación de mi carrera.

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afecta a personas entre 40-80 años, su principal etiología es el tabaquismo, su manejo se basa en identificar los factores de riesgo, instaurar el tratamiento farmacológico asociado al no farmacológico y monitorización.

**Objetivo:** realizar una revisión bibliográfica sobre la EPOC y su manejo actual.

**Metodología:** se realizó una búsqueda documental con información obtenida aplicando encabezados de temas médicos (MeSH) y operadores booleanos en buscadores como PubMed o ScienceDirect, se seleccionaron los artículos mediante el método PRISMA y se comprobó su impacto científico en Scimago Journal & Country Rank.

**Resultados:** la prevalencia de la EPOC fue de 14,5%, afectó principalmente a hombres entre 54-58 años, fumadores; se identificaron los fenotipos: agudizador, bronquítico crónico, ACO y enfisematoso; en relación con la terapia no farmacológica el uso de cigarrillo convencional disminuyó significativamente con cigarrillos electrónicos y con productos calentados de tabaco ( $p < 0,05$ ), asimismo, el entrenamiento físico se asoció con una mejoría significativa de la calidad de vida y de la capacidad funcional ( $p < 0,05$ ), mientras que otras intervenciones como la vacunación y ventilación mecánica no invasiva generaron una disminución significativa de las exacerbaciones, al igual que las terapias farmacológicas que incluyeron broncodilatadores, corticoides inhalados, inhibidores de la fosfodiesterasa y macrólidos ( $p < 0,05$ ); además, es fundamental una técnica de inhalación adecuada para una administración óptima del tratamiento.

**Conclusión:** la prevalencia de la EPOC fue de 14,5%; se identificaron el fenotipo agudizador, bronquítico crónico, enfisematoso y ACO, el manejo se basa en identificar los factores de riesgo, tratamiento farmacológico asociado al no farmacológico y monitorización.

**Palabras clave:** EPOC, TRATAMIENTO, MANEJO ACTUAL

## **ABSTRACT**

**Antecedents:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affects 40-80 years old people, its main etiology is smoking, and its management is based on identifying risk factors, establishing pharmacological treatment associated with non-pharmacological treatment, and monitoring.

**Objective:** To carry out a literature review on COPD and its current management.

**Methodology:** a documentary search was carried out with information obtained by applying medical subject headings (MeSH) and Boolean operators in search engines such as PubMed or ScienceDirect, articles were selected using the PRISMA method and their scientific impact was checked in Scimago Journal & Country Rank.

**Results:** the prevalence of COPD was 14.5%, affecting mainly smoker men aged 54-58 years old; some phenotypes were identified: exacerbating, chronic bronchitic, ACO, and emphysematous; in relation to non-pharmacological therapy the use of conventional cigarettes significantly decreased with electronic cigarettes and heated tobacco products ( $p < 0.05$ ), likewise, physical training was associated with a significant improvement in quality of life and functional capacity ( $p < 0, 05$ ), while other interventions such as vaccination and non-invasive mechanical ventilation generated a significant decrease in exacerbations, as did pharmacological therapies including bronchodilators, unaltered corticosteroids, phosphodiesterase inhibitors, and macrolides ( $p < 0.05$ ); furthermore, proper inhalation technique is essential for optimal treatment delivery.

**Conclusion:** the prevalence of COPD was 14.5%; the acute, chronic bronchitic, emphysematous, and ACO phenotypes were identified; management is based on identifying risk factors, pharmacological treatment associated with non-pharmacological treatment, and monitoring.

**Keywords:** COPD, TREATMENT, CURRENT MANAGEMENT

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| CAPÍTULO I.....                                     | 11 |
| 1.1. INTRODUCCIÓN.....                              | 11 |
| 1.2. JUSTIFICACIÓN.....                             | 13 |
| CAPÍTULO II .....                                   | 14 |
| 2. FUNDAMENTO TEÓRICO .....                         | 14 |
| CAPÍTULO III.....                                   | 33 |
| 3. OBJETIVOS .....                                  | 33 |
| 3.1. Objetivo General.....                          | 33 |
| 3.2. Objetivos específicos .....                    | 33 |
| CAPÍTULO IV .....                                   | 34 |
| 4. DISEÑO METODOLÓGICO.....                         | 34 |
| 4.1. Tipo de estudio: .....                         | 34 |
| 4.2. Buscadores .....                               | 34 |
| 4.3. Palabras claves o MESH:.....                   | 34 |
| 4.4. Idiomas.....                                   | 34 |
| 4.5. Año de estudio .....                           | 34 |
| 4.6. Método pico: .....                             | 34 |
| 4.7. Criterios de selección:.....                   | 35 |
| 4.8. Estrategia de búsqueda.....                    | 35 |
| 4.9. Evaluación de sesgo.....                       | 36 |
| 4.10. Organización de la información .....          | 36 |
| 4.11. Extracción de datos .....                     | 36 |
| CAPÍTULO V .....                                    | 37 |
| 5. RESULTADOS.....                                  | 37 |
| 5.1. Comunicación de resultados .....               | 37 |
| 5.2. Comentarios referentes al riesgo de sesgo..... | 37 |
| 5.3. Características de los estudios incluidos..... | 37 |
| 5.4. Objetivos de EPOC y su manejo actual. ....     | 38 |
| CAPÍTULO VI.....                                    | 67 |
| 6.1. DISCUSIÓN.....                                 | 67 |
| 6.2. CONCLUSIONES.....                              | 74 |
| 6.3. LIMITACIONES.....                              | 75 |

|  |    |
|--|----|
| 6.4. FINANCIAMIENTO .....                                | 75 |
| 6.5. CONFLICTO DE INTERESES .....                        | 75 |
| CAPÍTULO VII .....                                       | 76 |
| 7.1. BIBLIOGRAFÍA .....                                  | 76 |
| 7.2. ABREVIATURAS .....                                  | 82 |
| 7.3. ANEXOS .....  | 85 |
| ANEXO 1 Estructuración del proceso de elegibilidad ..... | 85 |
| ANEXO 2 Evaluación del riesgo de sesgo .....             | 86 |
| ANEXO 6 Tabla del cronograma de actividades.....         | 87 |

### **LISTA DE TABLAS**

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1 Método PICO .....   | 34 |
| Tabla 2 Prevalencia y determinantes de la EPOC.....                     | 39 |
| Tabla 3 Fenotipos de la EPOC .....                                      | 41 |
| Tabla 4 Diagnóstico de la EPOC .....                                    | 43 |
| Tabla 5 Abandono del hábito tabáquico.....                              | 45 |
| Tabla 6 Rehabilitación física.....                                      | 47 |
| Tabla 7 Vacuna antigripal vs placebo .....                              | 49 |
| Tabla 8 Oxigenoterapia HFNC/LTOT vs LTOT .....                          | 51 |
| Tabla 9 Monoterapia en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ..... | 53 |
| Tabla 10 Indacaterol/glicopirronio vs Salmeterol/fluticasona .....      | 55 |
| Tabla 11 ICS/LABA/LAMA vs LAMA/LAMA .....                               | 57 |
| Tabla 12 Antibióticoterapia profiláctica .....                          | 59 |
| Tabla 13 Inhibidores de la fosfodiesterasa.....                         | 61 |
| Tabla 14 Anticuerpos monoclonales .....                                 | 64 |
| Tabla 15 Técnica de inhalación.....                                     | 66 |

### **INDICE DE FIGURAS**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 Escala de disnea modificada mMRC. ....  | 18 |
| Figura 2 Espirometría trazo normal vs trazo de patrón obstructivo.....   | 19 |
| Figura 3 Clasificación de la gravedad de la EPOC .....   | 20 |
| Figura 4 Test de evaluación de la EPOC. ....   | 20 |
| Figura 5 La herramienta de evaluación ABCD refinada Global Initiative for Chronic<br>Obstructive Lung Disease 2021. .... | 21 |
| Figura 6 Tratamiento farmacológico inicial.....  | 24 |

## CAPÍTULO I

### 1.1.INTRODUCCIÓN

La EPOC es parte del grupo de enfermedades crónicas con mayor prevalencia, catalogada como la tercera causa de muerte a nivel mundial (1), afecta tanto a las vías aéreas, así como al parénquima pulmonar, se caracteriza por síntomas progresivos y limitación crónica del flujo aéreo, cuyo principal factor etiológico es el consumo de tabaco (2,3). Afecta a personas entre 40 a 80 años, sin embargo, se puede presentar en edades tempranas debido a que el consumo de cigarrillo inicia entre los 15 a 24 años, generando un impacto significativo a nivel económico y sociosanitario (4). Es importante enfocarse en el tratamiento farmacológico y no farmacológico con la finalidad de prestar una atención integral, identificar pacientes susceptibles a exacerbaciones sucesivas y evitar futuras hospitalizaciones (5).

En la EPOC existen diversas noxas, entre estas: el tabaco, gases, partículas o microorganismos que desencadenan una respuesta inflamatoria, activan los receptores toll, atraen neutrófilos y al mismo tiempo generan una respuesta inmunológica, en la que predomina el T helper 1/T citotóxicos, entre los que destacan mediadores inflamatorios como: interleuquinas, quimiocinas y factor de necrosis tumoral (6), esta respuesta inflamatoria genera limitación del flujo aéreo y destrucción del parénquima pulmonar (7). En cuanto al diagnóstico, este se basa en el historial de exposición a factores de riesgo, en la presencia de síntomas que incluyen la disnea, tos y expectoración; además, es fundamental la espirometría, la cual se considera como el GOLD estándar para el diagnóstico de la EPOC, en la que se evidencia un patrón de flujo aéreo obstructivo, esto es volumen máximo de aire espirado en el primer segundo ( $FEV_1$ )/capacidad vital forzada (FVC)  $<0,70$  postbroncodilatación (1,8).

El manejo actual se basa en identificar los factores desencadenantes para contrarrestarlos, posteriormente se debe establecer el tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico, tomando en cuenta el grado de limitación del flujo aéreo, con el objetivo de controlar los síntomas, reducir las exacerbaciones y ralentizar la progresión de la EPOC, sin dejar de lado la monitorización y seguimiento, todo esto para mejorar la calidad de vida del paciente (1). El tratamiento no farmacológico consiste en el abandono del hábito tabáquico, vacunación, oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar, nutrición adecuada y ejercicios físicos (3).

El tratamiento farmacológico implica el uso de broncodilatadores de acción prolongada que pueden asociarse con corticoides; otras terapias alternativas son los inhibidores de la fosfodiesterasa, metilxantinas, mucolíticos y macrólidos (3,7). En pacientes con exacerbaciones infrecuentes se recomienda monoterapia con anticolinérgicos de acción larga (LAMA) o agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada (LABA), pero en pacientes sintomáticos o en los que presentan las exacerbaciones se prefiere LAMA sobre LABA. En caso de que tanto los síntomas como las exacerbaciones persistan, a pesar del uso de monoterapia se sugiere doble broncodilatación. En pacientes con fenotipo de solapamiento de EPOC-asma (ACO) o que presenten eosinofilia en sangre >100 células/ul se asocia LABA con corticoides inhalados (ICS) y si las exacerbaciones persisten a pesar de la terapia dual se recomienda cambiar a ICS /LABA/ LAMA (1).

Es fundamental indicar que existen nuevas terapias denominadas biológicos o modificadores de la respuesta biológica que se basan en anticuerpos contra receptores o mediadores, entre estos: el anticuerpo anti-interleuquinas-8 (anti-IL-8) que disminuye la disnea; el inhibidor de proteinquinasa activado por el mitógeno p38 (MAPK-p38) que disminuye la liberación de citoquinas a nivel de vías aéreas, mejora la función pulmonar y reduce tanto los síntomas como las exacerbaciones (6); no se evidenció efectos beneficiosos o perjudiciales con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), sin embargo, con los inhibidores de la interleuquinas 5 (IL-5) se evidenció una reducción de exacerbaciones, pero no hubo ningún efecto en el FEV<sub>1</sub> o en la calidad de vida (9).

Cabe recalcar que existen medidas terapéuticas con células madre, entre las que destacan las células madre mesenquimales (CMM) que cuentan con acción antiinflamatoria, lo que podría impulsar la regeneración tanto de las paredes de los bronquios terminales, como de las paredes alveolares (10).

En la EPOC es fundamental que se identifiquen y contrarresten los factores de riesgo, instaurar un tratamiento farmacológico como no farmacológico asociado a la monitorización y seguimiento de esta patología (4), por lo que se propone esta investigación para definir el manejo actual de la EPOC.

## **1.2. JUSTIFICACIÓN**

La EPOC está dentro del grupo de enfermedades crónicas más prevalentes a nivel mundial (11). Según la estadística de la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa el 6% del total de todas las muertes (12). En el 2019 ocasionó 3,23 millones de defunciones, el 80% de estas se dieron en países de pequeños y medianos ingresos, actualmente es considerada la tercera causa de muerte, cuyo principal factor de riesgo es el hábito tabáquico, esta enfermedad genera un gran impacto sociosanitario y económico (11).

Durante el 2015 en Ecuador el cigarrillo fue responsable de 7.798 muertes, de estas el 77% fueron atribuibles a EPOC (13). Según el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en el 2020 el hábito tabáquico fue la principal causa tanto de los 23.832 casos de EPOC como de 2.021 muertes/año. Actualmente, 19 personas mueren a diario por el consumo de cigarrillo, debido a que 1 de cada 10 ecuatorianos entre 18-69 años usan tabaco (14).

El tabaquismo y la edad avanzada son los dos principales factores de riesgo para padecer EPOC, ambos factores son cada vez más frecuentes en nuestro medio, por lo que su incidencia va en aumento. La EPOC es un problema que afecta a todos los sistemas de salud del mundo, debido a la disfunción respiratoria que provoca y al deterioro que esta genera en la calidad de vida del paciente.

Personalmente considero que la EPOC es una enfermedad con manejo inadecuado en el medio rural, puesto que durante mi internado específicamente en mi rotación comunitaria, la cual realicé en Sarayunga, cantón Pucará, provincia del Azuay, evidencié que los pacientes con EPOC no recibían la medicación apropiada según la categorización de la enfermedad, pues algunos de estos pacientes solo contaban con un diagnóstico clínico.

Por lo antes mencionado se realizó la presente revisión bibliográfica, con el objetivo de difundir el manejo de EPOC, basándonos tanto en el reconocimiento y reducción de los factores de riesgo, como en la vigilancia y seguimiento de la EPOC; además, se busca identificar el tratamiento más eficaz para evitar exacerbaciones frecuentes y probables hospitalizaciones, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

## CAPÍTULO II

### 2. FUNDAMENTO TEÓRICO

#### 2.1.GENERALIDADES

La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica progresiva, prevenible y tratable (7,15), catalogada mundialmente como la tercera causa de muerte (1). Durante el 2019 causó la defunción de 3,23 millones de personas, afecta frecuentemente a hombres de 40 a 80 años (15,16), su principal etiología es el tabaquismo, genera un gran impacto económico y sociosanitario (16-18).

En Abeshge-Etiopía, Woldeamanuel et al.(19) efectuaron un estudio transversal de 734 adultos (421 hombres y 313 mujeres), mismos que se sometieron a espirometría. La edad media de los participantes fue de  $39,15 \pm 9,36$  años dentro de un rango de edad de 30 a 75 años. El 58,17% de los participantes eran agricultores y 45,91% eran analfabetos. Se observó que 9% (66) de los encuestados eran fumadores (hombres), mientras que el 2,7% (20) eran exfumadores, de estos 16 eran hombres y 4 mujeres. Alrededor del 82% de los participantes estuvieron expuestos al humo de biomasa. La prevalencia de la EPOC en la población estudiada fue del 17,8% (131). Según los criterios establecidos por la guía Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) el 54,2% tenían EPOC leve. La prevalencia según los sexos fue de 16,6% (70/421) en hombres y 19,5% (61/313) en mujeres.

En Omuta-Japón, en un área con altos niveles de contaminación del aire, Kotaki et al.(20) llevaron a cabo un estudio transversal que incluyó a 433 personas, a las que se les realizó espirometría y se les aplicó cuestionarios médicos, posteriormente se dividió a los participantes en dos grupos: grupo 1 de 50 a 74 años y grupo 2 mayores a 75 años. Se evidenció que el 15% de pacientes reflejaban una relación  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbroncodilatación. La prevalencia de la EPOC en fumadores activos en el grupo 1 fue de 29% y de 37% en el grupo 2; en fumadores pasivos fue de 8% en el grupo 1 y de 17% en el grupo 2 y en los no fumadores fue de 9% en el grupo 1 y de 16% en el grupo 2.

En la revisión sistemática de Varmaghani et al.(21) se incluyeron a 127.598 sujetos. La prevalencia de la EPOC confirmada con espirometría fue del 12,16%. La prevalencia de la EPOC por regiones fue de 8,80% en Asia Sudoriental-Pacífico Occidental y de 14,53% en la Región de las Américas. La prevalencia por sexos fue de 15,70% en hombres y

9,93% en mujeres. El estadio más frecuente de la EPOC en este estudio fue el I (7,06%) y los dos estadios menos frecuentes fueron el III y IV (1,61%). La prevalencia de la EPOC según los grupos de edad aumentó del 5,28% en los pacientes <50 años a 21,38% en pacientes >60 años. En relación con el tabaquismo la prevalencia fue menor en los pacientes que nunca fumaron (7,20%) y mayor en los fumadores actuales (18,36%).

## **2.2.FENOTIPOS**

**Fenotipo agudizador:** consiste en la presencia de dos o más agudizaciones moderadas en el año previo que requieran tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos o una exacerbación grave que precise hospitalización (22).

**Fenotipo agudizador con enfisema:** conocido como “soplador rosado” (pink puffer), en estos pacientes es común la atrofia muscular, pérdida de peso e hipoxemia, pero este último signo es menor en relación con el fenotipo abotagado azul (22). El fenotipo agudizador con enfisema cuenta con todas las características del fenotipo agudizador, pero además presenta destrucción del parénquima pulmonar dado por el componente enfisematoso (23,24).

Es importante destacar que existen tres tipos de enfisema: el enfisema centroacinar conocido como el enfisema del fumador que afecta las regiones superiores del pulmón; el panacinar es característico en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) que afecta las regiones inferiores del pulmón y el enfisema distal acinar o paraseptal que afecta la parte distal del lobulillo (3,9).

**Fenotipo agudizador con bronquitis crónica:** conocido como abotagado azul, se caracteriza por la presencia de hipoxemia e hipercapnia, cianosis en cara y labios (22); consiste en la asociación del fenotipo agudizador con bronquitis crónica, esta última no es más que la presencia de tos acompañada de expectoración por al menos 3 meses en cada año durante 2 años consecutivos (22,24).

**Fenotipo inflamatorio:** consiste en una elevación persistente de marcadores inflamatorios como: proteína C reactiva (PCR) o citocinas proinflamatorias (23).

**Fenotipo del fumador actual:** comprende a pacientes con EPOC, cuyo hábito tabáquico persiste, presentan tanto mala adherencia como mala respuesta al tratamiento, lo que predispone a un mal pronóstico (23).

**Fenotipo sistémico o de comorbilidades:** incluye a pacientes con EPOC y con problemas cardiovasculares u otras patologías como osteoporosis, diabetes, síndrome metabólico, ansiedad y depresión (22,24).

**Fenotipo no agudizador:** se caracteriza por la presencia de una agudización moderada durante el año previo, por ende, el paciente cuenta con bajo riesgo de deterioro en su calidad de vida, afección de la función pulmonar o mortalidad (23).

**Fenotipo-ACO:** incluye tanto a pacientes con asma que fumen y que presenten obstrucción del flujo aéreo, como a pacientes con EPOC con características de asma (23,24).

## **2.3.DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de EPOC incluye la elaboración de la historia clínica con el fin de determinar la exposición a factores de riesgo como el tabaco o biomasa; síntomas como la disnea, tos crónica asociada o no a expectoración; antecedentes personales como asma, sinusitis, pólipos y enfermedades respiratorias crónicas; antecedentes familiares de EPOC (9); el examen físico no determina un diagnóstico definitivo de EPOC en etapas tempranas, pues los signos de limitación del flujo aéreo se manifiestan hasta etapas tardías, en las que se evidencia hiperinflación del pecho, sibilancias, estertores, roncus, signos de insuficiencia cardíaca derecha, taquipnea y cianosis (1).

### **2.3.1. Factores de riesgo**

Si bien es cierto que el tabaquismo es el responsable de la EPOC (16), existen estudios epidemiológicos que han demostrado que puede haber limitación crónica del flujo aéreo en personas no fumadoras, cuyas tasas de deterioro del FEV<sub>1</sub> son menores en relación con los fumadores de cigarrillo, pipa o marihuana, por ende, presentan menos sintomatología, menor inflamación y una enfermedad más leve, no cuentan con predisposición a enfermedades cardiovasculares o cáncer de pulmón, pero presentan mayor riesgo de neumonía y muerte por insuficiencia respiratoria (9).

Existen factores limitantes durante la infancia comparables con el tabaquismo; en el embarazo el cigarrillo genera alteración tanto en el desarrollo, como en el crecimiento pulmonar intrauterino por sensibilización inmunitaria (9); otras causas infravaloradas que predisponen a la EPOC son: el polvo inorgánico, humo, productos químicos,

contaminación del aire interior debido a la combustión de biomasa utilizada para cocinar o en la calefacción, estiércol animal, residuos agrícolas y madera (3,7).

Es importante indicar que el asma es un factor de riesgo independiente para la limitación crónica del flujo aéreo y para desarrollar EPOC (7,9); existen otras situaciones que influyen en el desarrollo de la EPOC, entre estas: infecciones respiratorias graves en la infancia que en la adultez genera disminución de la función pulmonar, la tuberculosis y personas VIH positivo (7).

Existen factores genéticos relacionados con la EPOC, el más conocido es el déficit de alfa-1-antitripsina u otros que involucran a la metaloproteínasa-12 de matriz (MMP-12) y al glutatión S-transferasa (GST).

**AAT:** Es una antiproteasa, cuya principal acción es inhibir la elastasa del neutrófilo y proteger a la matriz extracelular de la degradación. El gen de la AAT se transmite por herencia autosómica dominante; existen diversos fenotipos, algunos de estos reflejan mutaciones en la secuencia del gen, entre estos: el déficit de alfa-1-antitripsina que genera el desequilibrio proteasa/antiproteasa responsable de la destrucción de las paredes alveolares (25).

**MMP-12:** es una proteasa liberada por las células epiteliales del pulmón durante el proceso inflamatorio para la remodelación, mantenimiento y reparación de las proteínas de la matriz extracelular. En los pacientes con EPOC existe una liberación exagerada de mediadores inflamatorios y de MMP, por lo que se da un desequilibrio proteasa-antiproteasa que desencadena enfisema, pues la MMP degrada diferentes sustratos como la elastina, misma que es responsable del retroceso elástico de las vías respiratorias pequeñas y de evitar el colapso alveolar por presión negativa. Es fundamental recalcar que los productos de degradación de elastina como la desmosina están presentes en mayor cantidad en la orina de sujetos con EPOC y se correlacionan con la tasa de disminución de la función pulmonar (26).

**GST:** es una enzima que tiene funciones antioxidantes, protege a las células tanto de las toxinas ambientales como del estrés oxidativo, se dividen en 7 clases funcionales Alfa, Mu, Omega, Pi, Theta, Sigma y Zeta. Se ha evidenciado que los genotipos GSTM1 nulo, GSTM1/GSTT1 nulo combinado y GSTP1 nulo tienen mayor riesgo de desarrollar

enfermedades pulmonares. El fenotipo nulo de GSTM1 está asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, especialmente en asiáticos y también se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades pulmonares inflamatorias. El fenotipo GSTT1 tiene mayor riesgo de presentar neoplasias malignas, pues la delección del gen da como resultado una disminución de la capacidad de desintoxicación de posibles carcinógenos y está relacionado con EPOC (27).

### 2.3.2. Sintomatología

Se sospecha de EPOC cuando un paciente entre 35 a 45 años expuesto a ciertos factores de riesgo, especialmente al hábito tabáquico con al menos 10 paquetes al año, presenta tos crónica con o sin producción de esputo asociado con disnea (3,17).

La disnea es el principal síntoma de la EPOC, afecta la calidad de vida, genera limitación física, ansiedad y discapacidad (7). Usualmente las personas adaptan sus actividades en base a la limitación que produce la enfermedad. El grado de disnea se valora mediante la escala de disnea modificada (mMRC) (3) (Figura 1).

| MODIFIED MRC DYSPNEA SCALE <sup>a</sup>                                  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU   ONE BOX ONLY   Grades 0 - 4 |  |                          |
| mMRC Grade 0.  | I only get breathless with strenuous exercise.   | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Grade 1.  | I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.  | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Grade 2.  | I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level. | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Grade 3.  | I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.  | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Grade 4.  | I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.   | <input type="checkbox"/> |

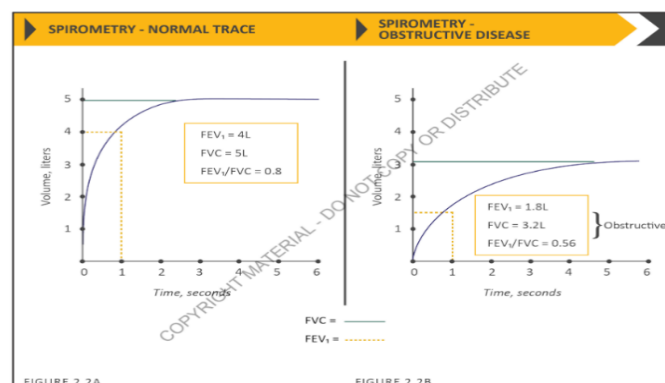
**Figura 1** Escala de disnea modificada mMRC. Extraído Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Elaborado por Agusti Alvar (9).

La tos es el primer síntoma en aparecer, generalmente se presenta por las mañanas y puede asociarse o no con expectoración (7), al inicio de la enfermedad es intermitente, pero posteriormente puede presentarse todos los días e incluso durante todo el día (9). Se recomienda valorar cambios en el aspecto, coloración y volumen del esputo para descartar exacerbaciones; si el volumen es >30ml/día se trata de bronquiectasias; en caso de hemoptisis descartar carcinoma broncopulmonar (3).

En pacientes con EPOC grave se aprecian síntomas como: sibilancias, roncus, sensación de opresión en el pecho, fatiga, pérdida de peso o anorexia (7,9). Es importante indicar que la hiperinsuflación asociada con el atrapamiento aéreo puede generar tórax en tonel, aumento del diámetro anteroposterior del tórax, aumento de espacio aéreo retroesternal y descenso del diafragma, lo que provoca una retracción paradójica de las costillas inferiores y de los espacios intercostales durante la inspiración. A medida que la EPOC progresa se puede desarrollar hipertensión pulmonar que predispone a la disfunción del ventrículo derecho (3).

### 2.3.3. Espirometría y evaluación de la EPOC

Espirometría: es el GOLD estándar para el diagnóstico de la EPOC, pues se considera como una prueba objetiva y reproducible que estudia el funcionamiento pulmonar, busca medir las propiedades mecánicas de la respiración y se encarga de medir dos parámetros  $FEV_1/FVC$ . La relación  $FEV_1/FVC$  en el caso de EPOC deberá reflejar un coeficiente  $<0,70$  postbroncodilatación, esto es un patrón obstructivo (3) (Figura 2).



**Figura 2** Espirometría trazo normal vs trazo de patrón obstructivo. Extraído Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Elaborado por Agusti Alvar (9)

#### - **Clasificación de la severidad de limitación del flujo aéreo en EPOC basada en $FEV_1$ postbroncodilatador**

Para realizar la clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC se toma en cuenta el  $FEV_1$  postbroncodilatación, se utilizan puntos espirométricos específicos obtenidos a través de la espirometría, misma que se realiza después de administrar un broncodilatador de corta duración (400 ug de salbutamol), con el objetivo de disminuir la variabilidad (9) (Figura 3).

| CLASSIFICATION OF AIRFLOW LIMITATION SEVERITY IN COPD (BASED ON POST-BRONCHODILATOR FEV <sub>1</sub> ) |             |  |
|--|-------------|--|
| In patients with FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70:   |             |  |
| GOLD 1:  | Mild        | FEV <sub>1</sub> ≥ 80% predicted       |
| GOLD 2:  | Moderate    | 50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% predicted |
| GOLD 3:  | Severe      | 30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% predicted |
| GOLD 4:  | Very Severe | FEV <sub>1</sub> < 30% predicted       |

TABLE 2.4

**Figura 3** Clasificación de la gravedad de la EPOC Extraído Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Elaborado por Agustí Alvar (9)

- **Cuestionario de la evaluación de la EPOC (CAT)**

Permite valorar 8 elementos relacionados con el deterioro de la salud en la EPOC, es decir, es útil para medir el impacto de la EPOC en la calidad de vida del paciente (3). Es aplicable en todo el mundo y su puntaje varía entre 0 a 40 puntos; facilita la valoración de la gravedad de los síntomas, sin embargo, no se puede instaurar el tratamiento basándose en la clasificación de los pacientes según la severidad de sus síntomas (9) (Figura 4).

Para cada ítem, marque (X) el recuadro que mejor describa su situación actual. Asegúrese de elegir una sola respuesta para cada pregunta

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

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

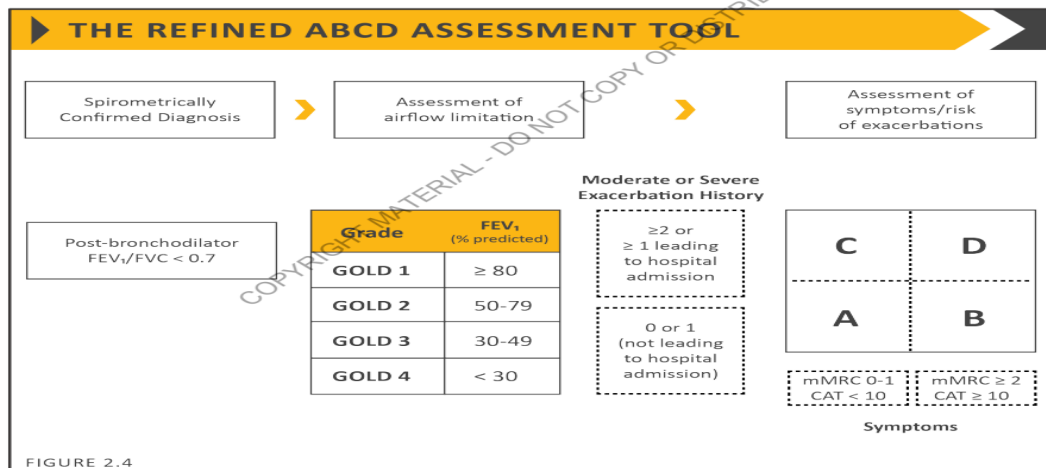
Referencia: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

PUNTUACIÓN TOTAL

**Figura 4** Test de evaluación de la EPOC. Extraído Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Elaborado por Agustí Alvar (9)

- **La herramienta de evaluación ABCD perfeccionada**

El esquema de evaluación ABCD perfeccionado incluye: la espirometría, con la que se busca determinar la limitación del flujo aéreo, es decir, el grado espirométrico. Sucesivamente, se evalúa la disnea aplicando la escala mMRC o bien los síntomas empleando la escala CAT. Finalmente, se debe registrar tanto los antecedentes de exacerbaciones, como de hospitalizaciones (3,9) (Figura 5).



**Figura 5** La herramienta de evaluación ABCD refinada Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Extraído Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Elaborado por Agusti Alvar (9)

### 2.3.4. Otros métodos para la evaluación de la EPOC

Otros métodos para la evaluación de EPOC incluyen la radiografía de tórax que puede evidenciar signos imagenológicos de enfisema (3,28), entre estos: hiperinsuflación pulmonar, aplanamiento del diafragma, aumento del espacio retroesternal, hiperlucencia pulmonar y amputación periférica de las ramas de las arterias pulmonares (1); es importante mencionar que la radiografía no es útil para el diagnóstico de la EPOC, pero sí para descartar otras enfermedades como: neumonía lobular, neumotórax, derrame pleural, fibrosis pulmonar, bronquiectasias y cardiomegalia. La tomografía computarizada es útil en caso de dudas diagnósticas, permite detectar el tipo de enfisema y determinar tanto la intensidad, como la localización de los cambios enfisematosos; además, facilita la identificación de bronquiectasias o cáncer de pulmón (3).

En cuanto a los métodos de laboratorio tenemos la biometría, en la que se puede evidenciar anemia normocítica normocrómica y leve leucocitosis (3), es preciso sugerir que la leucocitosis asociada con neutrofilia es un indicador de exacerbaciones de origen infeccioso, al igual que el aumento de algunos biomarcadores como PCR y procalcitonina. En caso de insuficiencia respiratoria se puede evidenciar poliglobulia. Se recomienda determinar al menos en una ocasión el déficit de alfa-1-antitripsina, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de EPOC (9). Otras pruebas incluyen gasometría, pulsioximetría arterial, volúmenes pulmonares, ecocardiograma, electrocardiograma, pruebas de esfuerzo y evaluación de la actividad física (7).

## **2.4.MANEJO ACTUAL**

El manejo actual se basa en identificar y reducir los factores de riesgo, establecer un tratamiento tanto farmacológico, como no farmacológico, sin dejar de lado la monitorización y seguimiento de la EPOC, con el fin de prevenir exacerbaciones u hospitalizaciones (9,29).

### **2.4.1. Identificar y reducir los factores de riesgo**

En la EPOC es recomendable identificar y reducir la exposición a factores de riesgo, pues esto genera un impacto significativo tanto en el tratamiento, como en la prevención de esta enfermedad. Se debe animar a los pacientes con EPOC a dejar de fumar a través de consejería o instaurando farmacoterapia basada en vareniclina, bupropión, chicles de nicotina, inhalador de nicotina e inclusive parches de nicotina. Además, se debe sugerir que se reduzca la exposición laboral a humo, polvo y gas, así como a los contaminantes del aire interno y externo (9,29).

### **2.4.2. Tratamiento no farmacológico**

**Abandono del cigarrillo:** se debe evitar la exposición al humo del cigarrillo, por lo que se sugiere el reemplazo de la nicotina con goma de mascar, inhalador, aerosol nasal, parche transdérmico, tableta sublingual o pastillas. La goma de mascar de nicotina genera secreciones que no se absorben y a su vez provoca náuseas. Otra alternativa es el cigarrillo electrónico que ofrece una inhalación de nicotina vaporizada y dosificable, pero este dispositivo no solo contiene nicotina si no otros productos químicos como: glicina vegetal, propilenglicol, diversos agentes aromatizantes, carbonilos volátiles, diacetilo y especies reactivas de oxígeno, cuyos efectos sobre la salud a largo plazo se desconocen en gran medida. En tanto la terapia farmacológica para el abandono del tabaco se basa en vareniclina, bupropión y nortriptilina que aumentan a largo plazo las tasas de abandono del cigarrillo (3,21).

**Actividad física:** en EPOC leve a moderado se recomiendan intervalos cortos de ejercicio de 30 minutos al día por 5 días a la semana, mientras que en EPOC grave a muy grave se sugieren intervalos inferiores entre 20-30 minutos (2). Vogelmeier et al.(7) sugieren que el entrenamiento de fuerza con pesas, mancuernas o pelotas mejoran no solo la fuerza muscular y la calidad de vida, sino también la capacidad de ejercicio.

**Rehabilitación pulmonar:** cuenta con múltiples beneficios, pues mejora la calidad de vida, la fuerza muscular, la capacidad de ejercicio y disminuye los síntomas (1). En la revisión bibliográfica de Mantoani (2) se concluyó que al realizar intervenciones por 12 semanas con rehabilitación pulmonar y ventilación no invasiva nocturna asociadas a intervención dietética se potencia la actividad física.

**Alimentación:** se recomienda la ingesta de 5 a 6 comidas diariamente distribuidas en pequeñas raciones. Asimismo, se sugiere comer despacio y masticar bien. Es importante consumir pescado 2 a 3 veces por semana, además de 5 raciones de frutas-verduras que deberían cubrir 600 g de frutas y hortalizas al día. Se debe evitar alimentos o muy fríos o muy calientes, puesto que pueden provocar sensación de tos o ahogo. No se recomienda el consumo de alcohol por el riesgo establecido de producir otras enfermedades (2).

**Oxigenoterapia:** se recomienda en pacientes con EPOC estable que presenten una presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) <55 mmHg o saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) de 88% (9). Además, para su administración se debe considerar si el paciente tiene cor pulmonale, insuficiencia cardiaca congestiva, hematocrito >55% y arritmias (1,23).

**Ventilación mecánica no invasiva:** se usa ocasionalmente en pacientes con EPOC estable muy grave, hipercapnia diurna pronunciada y hospitalización reciente, en tanto en pacientes con apnea obstructiva del sueño se ha evidenciado que la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) mejora la supervivencia y reduce el riesgo de ingresos hospitalarios (1,9). Además, en la guía de GOLD se menciona un estudio prospectivo de 116 pacientes con hipercapnia persistente, a los que se les aplicó VNI asociado a oxígeno hasta el próximo reingreso y se evidenció que prolonga el tiempo de readmisión o muerte hasta en 12 meses. Otros estudios retrospectivos informaron disminución en las rehospitalizaciones y en la mortalidad con el uso de ventilación no invasiva con presión positiva (NPPV) después de la hospitalización.

**Vacunas neumocócicas:** actualmente, existen dos: la vacuna neumocócica conjugada (PCV13) y vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) autorizadas en adultos, las mismas que son esenciales para prevenir agudizaciones en pacientes ≥65 años.

- La PCV13 se usa en adultos para prevenir la neumonía adquirida en la comunidad. En el ensayo CAPITA basado en la vacunación antineumocócica de adultos ≥65 años, se

observó una reducción del 45,6% de neumonía adquirida en la comunidad y una disminución del 75% de infección invasiva neumocócica; además, su eficacia persistió durante al menos 4 años (3,7).

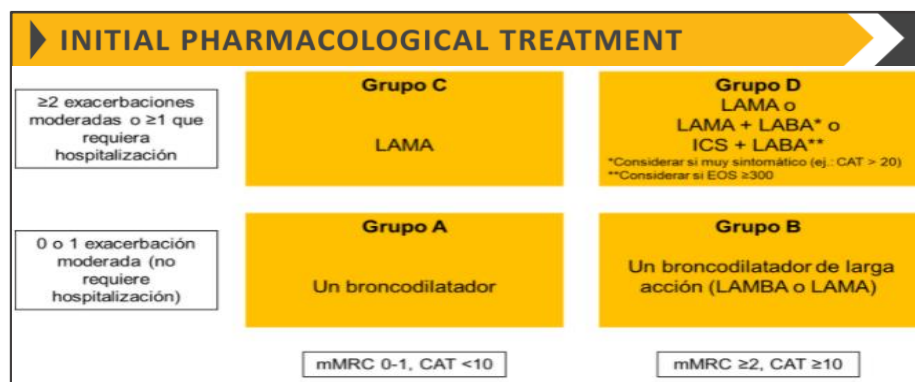
- La PPSV23 se usa en pacientes jóvenes <65 años con EPOC que presenten un FEV<sub>1</sub> <40% y que cuenten con comorbilidades, en los que reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (3,7).

**Vacuna contra la influenza:** compuesta por virus muertos o vivos inactivos, son más efectivas en ancianos, disminuyen el riesgo de presentación de enfermedades graves como infecciones del tracto respiratorio inferior que requieran hospitalización; además, reduce las exacerbaciones y el riesgo de cardiopatía isquémica (3,7).

**Otras vacunas:** se recomienda la vacuna Tdap (también llamada dTaP/dTPa) en pacientes con EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia para protegerlos contra la tos ferina, el tétanos y la difteria (3,9).

### 2.4.3. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo reducir los síntomas, la gravedad y frecuencia de exacerbaciones, mejorar tanto el estado de salud, como la tolerancia al ejercicio, este se basa en el uso de broncodilatadores preferiblemente de acción prolongada y corticoides inhalados (1,7) (Figura 6).



**Figura 6** Tratamiento farmacológico inicial. Extraído Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Elaborado por Agustí Alvar (9)

**Agonistas beta 2 adrenérgicos:** actúan a nivel de las vías respiratorias estimulando a los receptores beta 2 adrenérgicos, lo que genera broncodilatación, pues incrementa el adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico), evitando la fosforilación de la miosina y

reduciendo el calcio intracelular, lo que conduce a la relajación del músculo liso de las vías aéreas (3,30). En este grupo de broncodilatadores encontramos:

- **Agonistas b2 de acción corta (SABA):** incluye albuterol, pirbuterol, salbutamol y terbutalina, cuyo efecto desaparece en 4 a 6 horas, se usan en agudizaciones por su acción rápida, puesto que mejora el FEV<sub>1</sub> y los síntomas (3).
- **LABA:** se dividen en dos grupos. El primer grupo está conformado por: fumarato de formoterol (FF) y salmeterol (SAL), que actúan por 12 horas. El segundo grupo está constituido por los ultralabas como: indacaterol (IND), olodaterol (OLO) y vilanterol (VIL), cuya acción es por 24 horas. Es importante indicar que ayudan a mejorar significativamente el FEV<sub>1</sub>, los volúmenes pulmonares, la disnea, disminuye tanto la tasa de exacerbaciones como el número de hospitalizaciones (30), pero no modifican la mortalidad o la tasa de deterioro de la función pulmonar (9).

**Anticolinérgicos:** bloquean el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 localizados a nivel del músculo liso de las vías respiratorias.

Existen dos grupos:

- **Anticolinérgicos de acción corta (SAMA):** cuentan con bajo grado de absorción, por lo que su vida media es corta de 6-8 horas, bloquean tanto la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M3, como el efecto inhibitor de liberación de acetilcolina por parte de los receptores M2, lo que genera un efecto broncoconstrictor inducido vagalmente, entre estos tenemos: el bromuro de ipatropio y oxitropio (3).
- **LAMA:** estos se unen tanto a los receptores muscarínicos M3, así como a los M2, pero esta última unión se disocia rápidamente, lo que prolonga el efecto broncodilatador (9), entre estos: el aclidinio que se administra cada 12 horas, mientras que el tiotropio, umeclidinio y glicopirronio se administran cada 24 horas (3,30).

**Corticoides inhalados:** cuentan con propiedades antiinflamatorias que son de ayuda en la EPOC, puesto que en esta enfermedad existe un componente inflamatorio tanto en el parénquima pulmonar como en las vías aéreas (3), sin embargo, no se recomienda como tratamiento único, pues no modifica el plazo de disminución del FEV<sub>1</sub>, ni la mortalidad

en pacientes con EPOC; además, están asociados a efectos adversos como: neumonía, fracturas óseas, candidiasis oral, hematomas en la piel, voz ronca, miopatía por esteroides y cataratas (1,31). Se ha evidenciado que tanto los fumadores como exfumadores que padecen EPOC se benefician con el uso de ICS en términos de la función pulmonar, disnea y disminución de la tasa de exacerbaciones (9).

**Broncodilatación en monoterapia:** se sugiere monoterapia en pacientes clasificados según GOLD como grupo A, es preciso indicar que en estadios iniciales de la EPOC se busca ralentizar la progresión de la enfermedad mediante terapias más agresivas, por lo que se prefiere monoterapia con LAMA o LABA en lugar de SAMA o SABA; en el grupo B se usa monoterapia con cualquier broncodilatador de acción prolongada, pero en el grupo C y D se inicia la terapia de mantenimiento con LAMA, debido a que en estos grupos son más frecuentes las exacerbaciones (32,33). En el estudio INVIGORATE se evidenció que el tiotropio es más eficaz en comparación con salmeterol e indacaterol para prevenir exacerbaciones, por ende, se recomienda como monoterapia un LAMA sobre un LABA. En el estudio SPARK se comparó tiotropio frente a glicopirronio en pacientes del grupo C y se evidenció que glicopirronio tiene 43% más riesgo de generar exacerbaciones (34), por tanto, se considera a tiotropio como la mejor opción en cuanto a la monoterapia.

**Doble terapia broncodilatadora:** se recomienda LAMA/LABA tanto en pacientes con bajo riesgo, cuya sintomatología persiste a pesar de la monoterapia, como en pacientes con alto riesgo (34). El uso de LAMA/LABA genera un mayor alivio de la disnea, tolerancia al ejercicio y mejor calidad de vida en comparación con la monoterapia (35). En DYNAGITO un ensayo doble ciego aleatorizado que incluyó a pacientes con EPOC moderado a grave, en el que se comparó TIO/OLO frente a TIO en monoterapia se evidenció que la doble broncodilatación redujo en 7% la tasa anual de exacerbaciones, pero esto no alcanzó un nivel significativo (36).

La guía española de EPOC (GesEPOC) respalda el uso de LAMA/LABA ante LABA/ICS en pacientes con mayor sintomatología y con riesgo de exacerbaciones, en tanto, GOLD sugiere LAMA/LABA en pacientes con eosinofilia <100 células/ul y en pacientes sin antecedentes de asma (34). Sobradillo et al.(34) y Augusti et al.(9) sugieren iniciar el tratamiento con LAMA/LABA en pacientes muy sintomáticos clasificados como grupo

D con CAT>20 y recomiendan LABA/ICS en pacientes que pertenezcan al grupo D con eosinofilia  $\geq 300$  células/ $\mu$ l o con antecedentes de asma.

**Terapia broncodilatadora combinada con corticoides:** se sugiere LABA/ICS en pacientes con un historial de exacerbaciones frecuentes, en pacientes con EPOC moderada a muy grave (1,3), en pacientes con fenotipo ACO y en pacientes con eosinofilia en sangre periférica entre 100-300 células/ $\mu$ l, pues en estos casos se ha evidenciado que LABA/ICS es más eficaz que cualquiera de sus componentes en monoterapia, debido a que mejora la función pulmonar, el estado de salud y reduce las exacerbaciones. Se debe evitar el uso de corticoide cuando existen eventos repetidos de asma, eosinofilia en sangre  $< 100$  células/ $\mu$ l o un historial de infecciones (9).

**Triple terapia:** GOLD y GesEPOC sugieren la triple terapia (ICS/LABA/LAMA) en pacientes en los que las exacerbaciones persisten a pesar del tratamiento con doble terapia (LAMA/LABA o LABA/ICS), puesto que mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones en relación con la monoterapia o terapia dual (34). En el estudio FULFIL incluido en el artículo de Sobradillo et al. (34), el cual trata de pacientes con EPOC avanzada, se evidenció que umeclidinio/vilanterol/fluticasona fue superior a formoterol/budesónida, puesto que redujo significativamente las exacerbaciones moderadas-graves ( $p=0,002$ ).

Sobradillo et al. (34) hace mención de otro estudio llamado WISDOM, en el que se incluyó pacientes con EPOC severa a muy severa, se comparó tiotropio/salmeterol/fluticasona frente a tiotropio/salmeterol y no se encontró diferencia en cuanto a la disminución de las exacerbaciones moderadas/graves o graves entre las 2 terapias, posteriormente se hizo un análisis en subgrupos de este mismo estudio en pacientes con un recuento de eosinófilos  $>4\%$  o  $>300$  células/ $\mu$ l y se evidenció que la triple terapia fue más eficaz que LAMA/LABA en la reducción de exacerbaciones moderadas a graves (34).

**Metilxantinas:** la teofilina es metabolizada a nivel del citocromo P450, cuenta con un efecto broncodilatador modesto en pacientes con EPOC estable y su eliminación disminuye con la edad (9). Es importante recalcar que este fármaco tiene un efecto positivo sobre la función de los músculos inspiratorios, así mismo aumenta la fuerza del diafragma, reduce el atrapamiento aéreo y mejora el aclaramiento mucociliar. Se debe

tener en cuenta que la mayor parte del beneficio se produce solo al administrar dosis casi tóxicas, por lo que se considera como tratamiento de tercera línea en pacientes de alto riesgo, en los que persiste la disnea a pesar de la doble broncodilatación. Se recomienda administrar comprimidos de liberación sostenida de 200-300 mg/12 horas (23). Los efectos adversos más frecuentes de las metilxantinas son: arritmias, convulsiones, náusea, diarrea, vómito, cefalea y epigastralgia (9,23).

**Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4):** el más utilizado es el roflumilast, actúa inhibiendo selectivamente la fosfodiesterasa con el consiguiente aumento del AMP cíclico, lo que genera relajación del músculo de las vías respiratorias e inhibición de la inflamación (3,37). Ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con EPOC grave/muy grave, en pacientes que presenten antecedentes de exacerbaciones moderadas/graves y bronquitis crónica (37). La dosis habitual es de 500 µg por vía oral una vez al día (23). Los efectos adversos más frecuentes son: diarrea, náuseas, disminución de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y cefalea, estos son reversibles y disminuyen con el tratamiento continuo (9).

**Antibióticos:** el uso de macrólidos como azitromicina o eritromicina en pacientes con EPOC moderada/muy grave durante 6 a 12 meses de forma diaria o intermitente genera una disminución significativa de exacerbaciones, esto puede estar justificado por sus propiedades tanto antiinflamatorias como inmunomoduladoras (38,39). El régimen más usado se basa en: eritromicina 250 mg/12 h; azitromicina 500 mg/día, tres días por semana y azitromicina 250 mg/día durante un año (9,23).

El uso de macrólidos se asoció con mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, resistencia bacteriana principalmente por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Moraxella catarrhalis*, pérdida auditiva y prolongación del intervalo QT (1,3,40). A pesar de los efectos adversos asociados con los macrólidos, estos han demostrado un efecto protector ante las exacerbaciones en pacientes con EPOC grave, por ende, para establecer su uso se recomienda evaluar el riesgo beneficio, puesto que se deberán administrar por un tiempo prolongado (1).

**Mucolíticos:** los pacientes con tratamiento broncodilatador inhalado óptimo que presenten agudizaciones y bronquitis crónica se benefician con mucolíticos como: carbocisteína, erdosteína y N-acetilcisteína (NAC), pues cuentan con efectos

antiinflamatorios y antioxidantes, por ende, reducen las especies reactivas de oxígeno (41). Su uso regular disminuye la aparición de exacerbaciones leves o moderadas (3), prolonga el tiempo de aparición de la primera exacerbación y el tiempo libre de hospitalización en 51 días. Las dosis diarias estándar de mucolíticos son: carbocisteína 1500 mg, erdosteína 900 mg y NAC de 600 mg o 1200 mg (41). En pacientes con EPOC moderada a grave que no reciben ICS el tratamiento regular con mucolíticos como carbocisteína o NAC puede reducir las reagudizaciones y mejorar el estado de salud (41), sin embargo, se ha demostrado que la erdosteína puede tener un efecto significativo sobre las reagudizaciones independientemente del tratamiento concomitante con ICS (9).

#### **2.4.4. Nuevas terapias**

**Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF):** este grupo incluye etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab (6). Accortt et al.(42) citaron un estudio observacional de 15.771 pacientes con artritis reumatoide y EPOC en tratamiento con etanercept o infliximab, en el que se evidenció que el etanercept redujo significativamente el riesgo de hospitalización por exacerbaciones, mientras que infliximab no generó ningún impacto.

En el artículo de Yousuf et al.(43) se expuso un estudio de infliximab realizado por Van, el mismo que incluyó a 22 sujetos con EPOC, pero no se evidenció mejoría de la función pulmonar o en el estado de salud, por ende, se realizó un estudio más amplio en 234 sujetos con EPOC, el cual coincidió con los hallazgos anteriores, pues no se identificó un impacto positivo de infliximab en el estado de salud, función pulmonar, síntomas o en la disminución de exacerbaciones en relación con el placebo. Es importante destacar que aquellos que recibieron infliximab presentaron más eventos adversos como aumento de la incidencia de cáncer y neumonía, por lo tanto, no se recomienda su uso en EPOC.

**Antagonistas de la interleucina 1 (IL-1):** se han realizado ensayos clínicos de canakinumab, anakinra y riloncept obteniendo resultados decepcionantes e importantes efectos adversos (6). En el artículo de Yousuf et al.(43) se incluyó un estudio realizado por Calverley, en el que se describe el uso de anti IL-1 en 324 pacientes con EPOC moderada a grave, a los que se les administró una carga de 600 mg de anti IL-1 por vía intravenosa al día, seguido de 300 mg subcutáneos cada 4 semanas en total 14 dosis de

anti IL-1 y no se evidenció reducción de las exacerbaciones, ni mejoría en la función pulmonar en relación con el placebo.

**Inhibidores de la interleucina 5 (IL-5):** en pacientes con EPOC grave tratados con mepolizumab o benralizumab se evidenció una reducción del 15-20% de la tasa de exacerbaciones graves, pero no hubo ningún efecto sobre el FEV<sub>1</sub> (9). Se analizaron dos estudios de mepolizumab (METREO y METREX) en pacientes con exacerbaciones frecuentes. En el primer estudio llamado METREO, en el que participaron 674 pacientes con eosinofilia >150 células/ul, no se evidenció una disminución significativa de exacerbaciones con 100-300 mg de mepolizumab o con el placebo, sin embargo, en el segundo estudio denominado METREX que incluyó 462 pacientes con eosinofilia en sangre entre 150-400 células/ul, se evidenció una disminución significativa de la tasa anual de exacerbaciones al administrar 100 mg de mepolizumab en relación con el placebo (44).

**El anticuerpo anti IL8 ABX-CXCL8:** es un anticuerpo que bloquea la IL8 y mejora el grado de disnea, pero no genera cambios en la función pulmonar, ni en el estado de salud (6). Yousuf A et al.(43) en su artículo nombra un estudio piloto de anti IL8 de Mahler y sus colegas, el cual incluyó 109 sujetos con EPOC, en el que se evidenció una discreta mejoría, pero significativas de la disnea, sin embargo, el estudio de este biológico no progresó.

**Antagonistas de CXCR2/IL-8:** este anticuerpo disminuye las exacerbaciones en fumadores (44). En el artículo de Yousuf A et al.(43) se describió el estudio de Rennard y sus colegas en 616 sujetos con EPOC moderada a grave, a los que se les administró 50 mg de antagonistas de CXCR2 y se evidenció tanto una pequeña mejoría de FEV<sub>1</sub> de 160ml, como una reducción del riesgo de exacerbaciones en fumadores actuales (43).

**Células madre:** este tratamiento se basa en la regeneración tanto de las lesiones dadas por la bronquitis como por el enfisema, las más investigadas son las células CMM. Se realizó un ensayo clínico en 62 pacientes con EPOC moderada a grave II-III, a los que se les administró cuatro infusiones intravenosas de 100 a 106 de CMM derivadas de la médula ósea y se evidenció una disminución de la PCR hasta 1 mes después de la primera infusión, pero no se encontraron cambios en la función pulmonar (10).

#### 2.4.5. Monitoreo y seguimiento

Es ideal monitorizar los síntomas y las exacerbaciones que el paciente con EPOC puede presentar; además, se debe tomar en cuenta los cambios en la limitación del flujo aéreo para modificar el manejo de estos pacientes, pero no se ha demostrado que el seguimiento genere beneficios a largo plazo (9).

- **Mediciones:** se puede evaluar la disminución de FEV<sub>1</sub> mediante una espirometría realizada al menos una vez al año, con el fin de identificar una disminución rápida del FEV<sub>1</sub>. Para valorar el pronóstico de la EPOC se usa la prueba de la caminata de 6 minutos (6MWT) (9), la cual consiste en caminar por el lapso de 6 minutos al paso habitual del paciente deteniéndose únicamente al estar fatigado (3).
- **Medición de la oxigenación:** la pulsioximetría es un método no invasivo, se usa para medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina en la sangre arterial, permite identificar pacientes con hipoxemia y monitorizar pacientes graves o que presenten agudizaciones (3).

La gasometría es una prueba de referencia utilizada para el diagnóstico de insuficiencia respiratoria, permite determinar el nivel de compensación metabólica y se recomienda en pacientes con saturación arterial periférica <92%; además, facilita la identificación de pacientes que se beneficiarán con oxigenoterapia o con soporte ventilatorio invasivo o no invasivo (9).

- **Síntomas:** en cada visita al médico se debe valorar la evolución de los síntomas con respecto a la última visita, incluyendo la tos, disnea, fatiga, limitación de la actividad física o alteraciones en el sueño mediante la prueba de evaluación CAT (9).
- **Exacerbaciones:** se consideran como el empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requieren de un tratamiento adicional. Se debe vigilar el tipo, gravedad, frecuencia y causas probables de las mismas. Es importante tener en cuenta la presencia o ausencia de esputo y demás características como su purulencia o volumen. Se recomienda documentar si el paciente ha requerido asistencia médica ambulatoria u hospitalizaciones (9).
- **Farmacoterapia y otros tratamientos médicos:** en cada visita de seguimiento se debe valorar si el paciente sabe la dosis de los medicamentos, su nivel de adherencia

al régimen, la técnica de inhalación, la efectividad del tratamiento; además, es recomendable preguntar sobre los efectos secundarios que ha presentado (1,9).

- **Comorbilidades:** se debe identificar y tratar las comorbilidades, pues la EPOC suele coexistir frecuentemente con estas, es importante no modificar el tratamiento de la EPOC en función de las comorbilidades (7,9).

## **CAPÍTULO III**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1.Objetivo General**

Realizar una revisión bibliográfica sobre la EPOC y su manejo actual.

#### **3.2.Objetivos específicos**

- Identificar la prevalencia de la EPOC y los diferentes fenotipos.
- Describir las escalas y métodos diagnósticos actuales de la EPOC.
- Determinar los aspectos que forman parte del manejo actual de la EPOC.

## CAPÍTULO IV

### 4. DISEÑO METODOLÓGICO

#### 4.1. Tipo de estudio:

Revisión bibliográfica, la cual se llevó a cabo a partir de diversas fuentes de literatura científica como: meta-análisis, revisiones sistemáticas, artículos científicos publicados, series de casos y ensayos clínicos aleatorizados obtenidos mediante buscadores científicos de libre acceso. La elaboración del presente trabajo se basa en las directrices de la declaración PRISMA.

#### 4.2. Buscadores: PubMed, ScienceDirect y Scopus.

**4.3. Palabras claves o MESH:** “LABA” “LAMA” “SAMA” “SABA”  
“CORTICOIDS” “GLUCOCOTICOIDS” “NEW THERAPIES”  
“ETANERCEPT” “INFLIXIMAB” “MEPOLIZUMAB”  
“CANAKINUMAB” “MUCOLYTICS” “ROFLUMILAST”  
“PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS”.

#### 4.4. Idiomas: español, inglés.

#### 4.5. Año de estudio: 2017-2021.

**4.6. Método pico:** para determinar la pregunta de investigación se utilizó el método PICO (Tabla 1).

**Tabla 1 Método PICO**

|   |   |
|---|---|
| P | Estudios de pacientes diagnosticados con EPOC que se encuentren en tratamiento.   |
| I | Estudios de pacientes con EPOC a los que se les haya aplicado terapia farmacológica o no farmacológica.                         |
| C | Estudios que comparen el tratamiento farmacológico o no farmacológico y su impacto en la calidad de vida del paciente con EPOC. |
| O | Estudios que faciliten la elección del tratamiento óptimo para EPOC.  |

**P:** Paciente **I:** Intervención **C:** Comparación **O:** Resultados

**Fuente:** Elaboración propia

#### **4.7. Criterios de selección:**

##### **Criterios de inclusión.**

- Artículos de revistas indexadas entre Q1-Q3.
- Artículos publicados a partir del año 2017.
- Artículos en idioma español e inglés.
- Artículos cuyo impacto científico haya sido evaluado por la plataforma Scimago Journal.

##### **Criterios de exclusión.**

- Estudios duplicados.
- Estudios con datos incompletos.
- Estudios que no cumplan con los estándares de una revisión bibliográfica.

#### **4.8. Estrategia de búsqueda**

Es importante tener en cuenta que para realizar las primeras búsquedas se combinaron términos como: “COPD” “TREATMENT” en bases de datos como ScienceDirect, PubMed y Scopus, posteriormente se usó operadores booleanos, entre estos: AND, OR y NOT, u otros términos como: “LABA” “LAMA” “SAMA” “SABA” “CORTICOIDS” “GLUCOCORTICOIDS” “NEW THERAPIES” “ETANERCEPT” “INFLIXIMAB” “MEPOLIZUMAB” “MUCOLYTICS” “ROFLUMILAST” “PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS” “AZITHROMYCIN” obteniéndose resultados repetidos y escasos con Scopus.

Se amplió la búsqueda en PubMed y ScienceDirect, esta vez se usaron combinaciones como: (((COPD) AND (LABA)) AND (LAMA)) AND (SAMA)) AND (SABA), con las que se encontró 13 resultados en PubMed, mientras que en ScienceDirect con la combinación propuesta anteriormente se obtuvieron 250 resultados, por lo que se propuso la siguiente combinación (((COPD) AND (LABA)) AND (LAMA)) AND (SAMA)) AND (SABA) (CORTICOSTEROIDS)) AND (PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS)) AND (GLUCOCORTICOIDS) que reflejó 13 estudios.

Otras búsquedas en ScienceDirect incluyeron Copd and Tumor necrosis factor inhibitors AND etanercept AND infliximab AND adalimumab AND certolizumab AND golimumab AND (IL) -1b antagonists AND Interleukin 5 inhibitors AND The

monoclonal antibody con 18 resultados, en tanto en PubMed se aplicó las combinaciones ((COPD) AND (Tumor necrosis factor inhibitors)) AND (etanercept), mismas que proporcionaron 15 resultados; además, se usó en este mismo buscador otras combinaciones como: (COPD) AND (((IL) -1b antagonists) obteniéndose 3 resultados; (((COPD) AND (Interleukin 5 inhibitors)) AND (mepolizumab)) AND (benralizumab) con 5 resultados y (COPD) AND (monoclonal antibody) AND CXCL8 con 2 resultados.

#### **4.9. Evaluación de sesgo**

El riesgo de sesgo se considera como un error sistémico o una desviación de la verdad, lo que puede dar lugar a una subestimación o sobrestimación del efecto de la intervención. Es fundamental mencionar que existen 6 dominios, los mismos que se usarán para valorar el riesgo de sesgo, entre estos: “generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del resultado, datos de resultados incompletos y notificación selectiva de los resultados”, esto para estimar si los estudios cuentan con alto, bajo o poco riesgo de sesgo.

#### **4.10. Organización de la información**

Al identificar los estudios se procedió a archivarlos en una carpeta digital, con el fin de descartar tanto los artículos duplicados, como los estudios que no cumplieran los criterios de inclusión.

#### **4.11. Extracción de datos**

En cuanto a la extracción de datos se elaboraron tablas para sintetizar los resultados, mismas que incluyeron la siguiente información: autor, lugar, año, metodología, población y resultados.

## **CAPÍTULO V**

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1. Comunicación de resultados**

Al inicio del estudio se incluyeron 319 artículos, posteriormente aplicando los criterios de inclusión y exclusión se descartaron 259 artículos, dando como resultado 60 estudios, sin embargo, se leyó a profundidad las referencias bibliográficas de dichos artículos y se obtuvieron 2 nuevos estudios, posteriormente fueron eliminados 28 estudios duplicados y 5 tras leer el resumen, obteniéndose 29 estudios en el presente trabajo (Anexo 1).

#### **5.2. Comentarios referentes al riesgo de sesgo**

Se evaluó la fiabilidad de los artículos que conforman el presente estudio, evidenciándose que la mayoría cumplen los estándares establecidos por el Manual de Cochrane, pues a cada uno de los artículos se les aplicó los 6 dominios que valoran el riesgo de sesgo: “generación de la secuencia aleatoria”, “ocultamiento de la asignación”, “cegamiento de los participantes y del personal”, “cegamiento de los evaluadores del resultado”, “datos de resultados incompletos” y “notificación selectiva de los resultados”. Los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica se organizaron en una tabla que refleja el riesgo de sesgo (Anexo 2).

#### **5.3. Características de los estudios incluidos**

Los artículos incluidos en este estudio pertenecen a revistas indexadas con una categoría entre Q1-Q3. La información obtenida se ordenó de acuerdo a su importancia y relevancia clínica mediante cuadros de contenido, con los que se sintetizó la información de cada artículo mediante ítems como: título, autor, metodología del estudio y resultados.

#### **5.4. Objetivos de EPOC y su manejo actual.**

##### **5.4.1. Identificar la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los diferentes fenotipos.**

###### **- Prevalencia de EPOC**

Con respecto a la prevalencia de la EPOC se eligieron 2 artículos de corte transversal que incluyeron a personas  $\geq 40$  años, a las que se les aplicó una encuesta estructurada para obtener información sobre características demográficas, antecedentes médicos, factores de riesgo específicos y síntomas respiratorios, además de cuestionarios CAT, escala de valoración de la disnea mMRC y espirometrías tanto pre como postbroncodilatación. Posteriormente se evidenció que los pacientes que presentaron EPOC con mayor frecuencia fueron hombres, con hábito tabáquico y antecedentes de exposición a la biomasa o exposición laboral a polvo o productos químicos. Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 2).

En el estudio de Echazarreta et al.(45) se visitaron 4.599 hogares de 6 aglomerados urbanos de Argentina, se obtuvieron datos clínicos y espirométricos de 3.999 sujetos. La población final del estudio fue de 3.469 pacientes, puesto que se descartaron 530 espirometrías; la edad media de los participantes fue de 58,8 años; el 35% eran fumadores actuales; el 35,03 eran exfumadores; el 29,7% nunca habían fumado; el 49,8% presentaron antecedente de exposición a biomasa; el 61,3% exposición laboral a polvo o productos químicos en el trabajo y el 2,0% antecedente de tuberculosis. Se evidenció en 504 participantes una relación FEV<sub>1</sub>/FVC inferior al 70%, por lo que estos fueron diagnosticados con EPOC; la prevalencia de EPOC fue de 14,5% (504/3469), de estos 82% (412/504) eran fumadores y el 18% (92/504) no eran fumadores, La distribución de los casos compatibles con EPOC en relación al sexo fue de 53,4% (269/504) eran hombres y 46,6% (235/504) mujeres; la prevalencia de la EPOC por regiones fue más alta en Córdoba 17,2% y más baja en Mendoza 10,4%. La prevalencia de EPOC según GOLD 2017 fue: leve en el 38%, moderada en el 51,5%, grave en el 10% y muy grave en el 1% de los casos.

En el estudio realizado por Fang et al.(46) se utilizó el sistema integrado de vigilancia de enfermedades nacionales llamado “Centro Chino de Control y Prevención de Enfermedades” para obtener una muestra representativa de 75.107 pacientes,  $\geq 40$  años,

provenientes de 7 regiones principales de China. Se realizó espirometría a 68.984 personas, pero solo 66567 participaron en la entrevista y presentaron exámenes aceptables después de realizar la espirometría; la edad media de los participantes fue de 54,9 años; el 31,4% (20059/66567) de pacientes eran fumadores actuales; el 8,8% (6438/66567) era exfumadores, en tanto en 59,8% (40070/66567) nunca habían fumado; el 40,7% presentaron antecedente de exposición a biomasa; el 46,6% exposición a polvo o productos químicos en el trabajo y el 1,6% antecedente de tuberculosis. En 9134 participantes se evidenció una relación FEV1/FVC inferior al 70%, por lo que fueron diagnosticados con EPOC. La prevalencia de la EPOC fue del 13,72% (9134/66567), de estos el 72,64% (6635/9134) eran hombres y 27,35% (2499/9134) mujeres; la prevalencia de la EPOC en los no fumadores fue de 8,7% (3326/40070), en los fumadores de 20,4% (4346/20059) y en los exfumadores de 22,6% (1445/6438); la prevalencia por regiones fue mayor en el suroeste de China 20,2% y menor en el centro de China 10,2%. La prevalencia de EPOC según GOLD 2017 fue: leve en el 56,4%, moderada en el 36,3%, grave en el 6,5% y muy grave en el 0,9% de los casos.

**Tabla 2 Prevalencia y determinantes de la EPOC**

| Prevalencia y determinantes de la EPOC |              |                     |                        |           |            |           |             |                 |                    |                     |              |         |             |        |        |                      |                                  |                            |                         |
|--|--------------|---------------------|------------------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------------|--------------------|---------------------|--------------|---------|-------------|--------|--------|----------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Características del estudio            |              |                     | Resultados del estudio |           |            |           |             |                 |                    |                     |              |         |             |        |        |                      |                                  |                            |                         |
| Fang.                                  | Autor        | Metodología         | Lugar                  | Pacientes | Edad media | Fumadores | Exfumadores | Nunca fumadores | Exposición biomasa | Exposición laboral  | Tuberculosis | FEV/FVC | Prevalencia | Hombre | Mujer  | EPOC en no fumadores | EPOC en fumadores o ex fumadores | Prevalencia más alta       | Prevalencia más baja    |
| Echazarreta.                           | Echazarreta. | Estudio transversal | (2017) Argentina       | 504       | 58,80 años | 35%       | 35,3%       | 29,7%           | 49,8%              | 61,3% <sup>82</sup> | 2,0 %        | 75,9    | 14,5%       | 53,4%  | 46,6%  | 18%                  | 82%                              | Córdoba (17,2%)            | Mendoza (10,4%)         |
| Fang.                                  |              |                     | (2018) China           | 9134      | 54,9 años  | 31,4%     | 8,8%        | 59,8%           | 40,7%              | 46,6                | 1,6%         | 78%     | 13,72%      | 72,64% | 27,35% | 8,7%                 | 20,4% y 22,6%                    | Suroeste de China (20,2 %) | Centro de China (10,2%) |

**Abreviaturas:** FEV/FVC: volumen máximo de aire espirado en el primer segundo /capacidad vital forzada.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

## - **Fenotipos de la EPOC**

En relación a los fenotipos de la EPOC se analizaron 2 artículos en los que se identificaron el fenotipo no exacerbador, fenotipo de bronquitis crónica, fenotipo mixto EPOC asma y fenotipo enfisematoso; además, se evidenció que la prevalencia de las exacerbaciones varía según el fenotipo. Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 3).

En el estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico denominado ADEPOCLE de Larriba et al.(47) se incluyó a 833 pacientes de ambos sexos mayores de 35 años con diagnóstico de EPOC, confirmado mediante espirometría  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbroncodilatación. En cuanto a la selección de los participantes únicamente se eligieron aleatoriamente los pacientes con número par que acudían a 30 centros de salud en la provincia de León-España, algunos pacientes contaban con fenotipo establecido según las recomendaciones de GesEPOC 2014, pero otros participantes no, por lo que se realizó la caracterización en base a los datos clínicos disponibles en la historia clínica. Se evidenció que el 85,8% de los participantes eran varones con edad media de 64,69 años. La prevalencia de fenotipos fue: 58,8% fenotipo no agudizador; 16,7% fenotipo reagudizador con bronquitis crónica; 13,6% fenotipo mixto ACO y 10,8% fenotipo reagudizador con enfisema. Es fundamental tener en cuenta que las exacerbaciones varían según el fenotipo, siendo más frecuentes en el fenotipo reagudizador con bronquitis crónica en el 40% de los casos (6 reagudizaciones/4 ingresos/4 fármacos prescritos/año), seguido del fenotipo reagudizador con enfisema en el 27% de los casos (5,7 reagudizaciones/2,8 ingresos/3,1 fármacos prescritos/año) y el fenotipo mixto en un 23% de los casos (5 reagudizaciones/1 ingreso/2,6 fármacos prescritos/año).

Dal Negro W et al.(48) efectuaron un estudio observacional, transversal llamado CLIMA, que incluyó a 1.012 pacientes de ambos sexos con edad  $\geq 40$  años que contaban con diagnóstico de EPOC en base a espirometría con  $FEV_1/FVC < 0,70$  posbroncodilatador. Se seleccionaron aleatoriamente a los pacientes que acudieron a veinticuatro centros neumológicos distribuidos uniformemente en toda Italia. Finalmente, participaron 1.006 pacientes; el 77% fueron hombres con edad media de 71,5 años, predominó el fenotipo de bronquitis crónica (48,3 %), seguido de los fenotipos enfisematoso y ACO (38,8 % y 12,8 % respectivamente). Cabe recalcar que las exacerbaciones varían según el fenotipo,

en este estudio las reagudizaciones fueron más frecuentes en el fenotipo enfisematoso (44%), seguido del fenotipo bronquitis crónica (35,4%) y el fenotipo ACO (33,6%). La prevalencia del uso de broncodilatadores en monoterapia o en doble terapia por fenotipo fue de 76,7% (LABA 9,2%, LAMA 35,3% y con LAMA/LABA 32,2%) en los pacientes con EPOC-enfisematoso, de 63,9% (LABA 6%, LAMA 27,4% y con LAMA/LABA 30,5%) en EPOC-bronquitis crónica y de 67,4% (LABA 5,4%, LAMA 37,2% y con LAMA/LABA 24,8%) en EPOC ACO, mientras que la prevalencia de la terapia basada en ICS/LABA o ICS/LAMA/LABA fue del 34,1% (ICS/LABA 34,1% y ICS/LAMA/LABA 0,0%) en los pacientes con EPOC-ACO, de 32,0% (ICS/LABA 31,2% y ICS/LAMA/LABA 0,8%) en los pacientes con EPOC-enfisematoso y de 27,2% (ICS/LABA 27% y ICS/LAMA/LABA 0,2%) de los pacientes con EPOC-bronquitis crónica.

**Tabla 3 Fenotipos de la EPOC**

| Fenotipos de la EPOC             |       |  |                        |                    |       |       |           |              |  |
|----------------------------------|-------|--|------------------------|--------------------|-------|-------|-----------|--------------|--|
| Estudio                          |       |  | Resultados del estudio |                    |       |       |           |              |  |
| Autor                            | Lugar | Diseño   | Pacientes              | Fenotipo           | Casos | %     | IC 95%    | Exacerbación | Reagudizaciones/ingresos /fármacos                           |
| Larriba et. al.<br>2017 Madrid   |       | Estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico | 833                    | No agudizador      | 488   | 58,8% | 55,2-61,9 | X            | X  |
|                                  |       |  |                        | Bronquitis crónica | 139   | 16,7% | 14,2-19,3 | 40%          | 6 reagudizaciones/4 ingresos/4 fármacos prescritos/año       |
|                                  |       |  |                        | Mixto ACO          | 113   | 13,6% | 11,3-16   | 23%          | 5 reagudizaciones/1 ingreso/2,6 fármacos prescritos/año      |
|                                  |       |  |                        | Enfisema           | 93    | 10,8% | 8,8-13,3  | 27%          | 5,7 reagudizaciones/2,8 ingresos/3,1 fármacos prescritos/año |
| Dal Negro et. al.<br>2021 Italia |       | Investigación observacional, transversal           | 1006                   | Mixto ACO          | 129   | 12,8% | 11% -15   | 33,6%        | X  |
|                                  |       |  |                        | Enfisema           | 39    | 38,8% | 63% -42   | 44%          | X  |
|                                  |       |  |                        | Bronquitis crónica | 486   | 48,3% | 45% -51   | 35%          | X  |

**Abreviaturas:** IC 95%: intervalo de confianza del 95%, mixto ACO: mixto EPOC-asma

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

#### **5.4.2. Describir las escalas y métodos diagnósticos actuales, de la EPOC**

##### **- Diagnóstico de la EPOC**

Con respecto al diagnóstico se analizaron 2 estudios, en los que se evidenció que el diagnóstico de la EPOC se basa en la historia clínica, examen físico y evaluación espirométrica. Se desarrollaron encuestas para obtener datos demográficos, antecedentes de tabaquismo o de agudizaciones y datos espirométricos, también se valoraron cuestionarios como CAT, mMRC, SGRQ y si los pacientes recibían tratamiento. Se clasificó a los pacientes en grupos A, B, C y D empleando la herramienta de evaluación ABCD. En relación con la terapia aplicada se observó que esta es inadecuada principalmente en los grupos A y B (Tabla 4).

García, S et al.(18) llevaron a cabo un estudio transversal observacional y descriptivo, cuya fuente de información fueron las historias clínicas electrónicas de 5522 pacientes disponibles en la base de datos MEDORA, estos pacientes tenían entre 40 a 85 años. Se evidenció que únicamente 577 pacientes tenían EPOC, de los cuales 147 contaban con un diagnóstico clínico y 430 con un diagnóstico espirométrico, pero únicamente se incluyeron en el estudio 454 pacientes. Se identificó que la edad media de los participantes fue de 72,8 años, el 78,6% fueron varones, el 20% fumadores actuales. Se clasificó a los pacientes según el fenotipo como: agudizador (n=129) y no agudizador (n=325); la edad media en el grupo agudizador fue de 74,8 años y en el no agudizador de 72 años; la relación FEV<sub>1</sub>/FVC media fue de 54,2% en el agudizador y 58,9% en el no agudizador; la media de SGRQ fue de 51,1 en el agudizador, mientras que en el no agudizador fue de 31,6; la media de CAT fue de 19,6 en el agudizador y en el no agudizador fue de 12,5; además, se observó que existe una sobreprescripción de corticoides en el grupo no agudizador (p<0,01). Posteriormente se usó herramienta de evaluación ABCD para clasificar a los pacientes, evidenciándose que el 47,72% de pacientes pertenecían al grupo A; 9,11% al grupo B; 23,50% al grupo C y 19,66% al grupo D, de estos el 30,2% de los pacientes del grupo A y el 44,7% del grupo B presentaban una sobreprescripción de corticoides.

Palmiotti et al.(49) efectuaron un estudio observacional, transversal, no intervencionista con una muestra de 693 pacientes con EPOC que acudían a los principales hospitales y centros neumológicos de la región, la edad media de los participantes 71±9 años, el 85% de los pacientes fueron varones, el 23% fumadores actuales, el FEV<sub>1</sub>/FVC medio fue de

55.84%, la media de CAT fue de 15.53 y la media de mMRC fue de 2.92. Se aplicó una encuesta electrónica que permitió clasificar a los pacientes mediante la herramienta de evaluación ABCD perfeccionada y se evidenció que el grupo A representó el 20,6% de los pacientes, el grupo B el 32,34%, el grupo C el 5,91% y el grupo D el 39,24%. En relación con la terapia inicial se identificó una sobreprescripción de ICS tanto en el grupo A como en el grupo B, pues el 16,20% de pacientes del grupo A recibían terapia basada en LABA/ICS, al igual que el 19,75% de pacientes del grupo B.

**Tabla 4 Diagnóstico de la EPOC**

| Diagnóstico de la EPOC           |                                |   |   |            |      |             |           |                       |        |        |        |           |                     |                    |                    |       |
|----------------------------------|--------------------------------|---|---|------------|------|-------------|-----------|-----------------------|--------|--------|--------|-----------|---------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Estudio                          |                                |   | Resultados                                      |            |      |             |           |                       |        |        |        |           |                     |                    |                    |       |
| Autor                            | Lugar/año                      | Metodología   | Pacientes                                       | Tabaquismo | Sexo | Edad        | Fenotipos | Gold                  |        |        |        | FEV1 /FVC | CAT                 | SGRQ               | mMRC               |       |
|                                  |                                |   |   |            |      |             |           | A                     | B      | C      | D      |           |                     |                    |                    |       |
| Palmiotti et al<br>(2018) Italia | García, et al<br>(2017) España | Estudio observacional, transversal, no intervencionista | Estudio transversal observacional y descriptivo | 693        | 23%  | 85% varones | 71±9 años | Agudizador (n=129)    | 47,72% | 9,11%  | 23,50% | 19,66%    | 54,2% agudizador    | 19,6 agudizador    | 51,1 agudizador    | 2,8   |
|                                  |                                |   |   | 454        | 20%  | 78,6%       | 72,8 años | No agudizador (n=325) |        |        |        |           | 58,9 %no agudizador | 12,5 no agudizador | 31,6 no agudizador |       |
|                                  |                                |   |   |            |      |             |           |                       | 20,6%  | 32,3%, | 5,9%   | 39,2%.    |                     | 15.53              |                    | 2.92. |
|                                  |                                |   |   |            |      |             |           |                       |        |        |        |           |                     |                    |                    |       |

**Abreviaturas:** GOLD: Iniciativa mundial para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEV1 /FVC: volumen máximo de aire espirado en el primer segundo/capacidad vital forzada, CAT: cuestionario de la evaluación de la EPOC, SGRQ: cuestionario respiratorio. Saint George, mMRC: escala de valoración de la disnea del mMRC modificada.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

### **5.4.3. Determinar los aspectos que forman parte del manejo actual de la EPOC** **- Abandono del hábito tabáquico**

Con respecto al abandono del hábito tabáquico se identificó una reducción significativa en el uso de cigarrillos convencionales con productos de tabaco calentado (HTP), HTP/cigarrillos convencionales, cigarrillos electrónicos (AE) y AE/cigarrillos convencionales ( $p < 0,001$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 5).

El estudio prospectivo de Polosa et al.(50) desarrollado en Italia se basó en la revisión de historias clínicas de pacientes con EPOC, los cuales acudían a consultas de neumología en cuatro hospitales. Al inicio del estudio se consideró a 44 pacientes, pero solo 38 pacientes participaron (31 hombres y 7 mujeres), de los cuales 19 fueron usuarios de cigarrillos convencionales y los otros 19 formaron usuarios de HTP, de estos últimos 11 usaron únicamente HTP y 8 pacientes HTP/cigarrillos convencionales. Se evidenció una reducción significativa en el uso de cigarrillos convencionales tanto en los usuarios de HTP como en los usuarios de HTP/cigarrillos convencionales a los 12, 24 y 36 meses ( $p < 0,0016$  y  $P < 0,001$  respectivamente), pero en los pacientes que usaron únicamente cigarrillos convencionales no hubo una disminución significativa del consumo de estos ( $p = 0,650$ ). En relación con las exacerbaciones los HTP disminuyeron significativamente la tasa de exacerbaciones a los 12, 24 y 36 meses ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,002$  y  $p = 0,004$  respectivamente), mientras que con HTP/cigarrillos no se evidenció disminución significativa de las exacerbaciones a los 12 y 24 meses ( $p = 0,108$  y  $p = 0,077$ ), pero si a los 36 meses ( $p = 0,021$ ).

En otro estudio prospectivo de Polosa et al.(51) se revisaron las historias clínicas de pacientes con EPOC que acudían a consultas de neumología en cuatro hospitales de Italia. Al inicio del estudio se consideró a 48 individuos, de estos solo 39 participaron (33 hombres y 6 mujeres), de los cuales 19 pacientes eran usuarios de cigarrillo convencional y 20 pacientes usuarios de cigarrillo electrónico (AE), de estos últimos 9 pacientes usaron exclusivamente AE y 11 AE/cigarrillo convencional. Se evidenció una reducción significativa en el uso de cigarrillos convencionales tanto en los usuarios de AE como en los usuarios de AE/cigarrillo convencional a los 12, 24, 48 y 60 meses ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente), pero en los pacientes que usaron únicamente cigarrillos convencionales no hubo una disminución significativa del consumo de estos ( $p = 0,09$ ). En relación con

las exacerbaciones los AE y AE/cigarrillos convencionales disminuyeron significativamente la tasa de exacerbaciones a los 12, 24, 48 y 60 meses ( $p < 0,001$  y  $p < 0,05$  respectivamente).

**Tabla 5 Abandono del hábito tabáquico**

| Abandono del hábito tabáquico |                     |    |            |              |                     |              |              |              |         |                |             |             |             |   |       |
|-------------------------------|---------------------|----|------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------|----------------|-------------|-------------|-------------|---|-------|
| Estudio                       |                     |    | Resultados |              |                     |              |              |              |         |                |             |             |             |   |       |
|                               |                     |    | Pacientes  | Tratamiento  | Abandono del tabaco |              |              |              |         | Exacerbaciones |             |             |             |   |       |
|                               |                     |    |            |              | Inicial             | Meses        |              |              |         | P              | Inicial     | Meses       |             |   |       |
| 12                            | 24                  | 36 | 60         | 12           |                     | 24           | 36           | 60           |         |                |             |             |             |   |       |
| Polosa et al<br>(2021) Italia | Estudio prospectivo | 11 | HTP        | 20,5<br>±3,4 | 1,5<br>±2           | 1,2<br>±1,8  | 1,2<br>±1,8  | -            | <0,0016 | 2,2<br>±1,1    | 1,4<br>±0,8 | 1,2<br>±0,8 | 1,3<br>±0,8 | -   | 0,024 |
|                               |                     | 8  | HTP + CC   | 21<br>±4,6   | 3,6<br>±1,1         | 3,3<br>±1,3  | 3,7<br>±1    | -            | <0,001  | 2,1<br>±0,6    | 1,6<br>±0,5 | 1,1<br>±0,7 | 1,2<br>±0,4 | 12 y 24<br>( $p=0,108$<br>y<br>$p=0,077$ )<br>36<br>( $p=0,021$ ) |       |
|                               |                     | 19 | CC         | 20,6<br>±3,4 | 20,2<br>±3,8        | 19,8<br>±5,0 | 19,6<br>±4   | -            | 0,650   | -              | -           | -           | -           | -   | -     |
| Polosa et al<br>(2020) Italia | Estudio prospectivo | 9  | AE         | 22,1<br>±4,7 | 2,2<br>±2,2         | 1,8<br>±2    | 1,4<br>±1,6  | 1,4<br>±1,6  | <0,001  | 2,3<br>±0,9    | 1,8<br>±1   | 1,4<br>±0,9 | 1,2<br>±1,0 | 1,2<br>±1,0   | 0,001 |
|                               |                     | 11 | AE/CC      | 23,7<br>±5,4 | 4<br>±1,2           | 3,6<br>±1,3  | 3,1<br>±0,6  | 3,0<br>±0,5  | <0,001  | 2,6<br>±0,8    | -           | 1,5<br>±0,9 | 1,4<br>±0,9 | 1,6<br>±1,0   | <0,05 |
|                               |                     | 19 | CC         | 20,2<br>±2,9 | 20,5<br>±3,6        | 19,9<br>±5,0 | 17,9<br>±3,9 | 18,3<br>±3,4 | 0,091   | -              | -           | -           | -           | -   | -     |

**Abreviaturas:** HTP: productos calentados de tabaco, HTP/CC: productos de tabaco calentado/cigarrillos convencionales, AE: cigarrillos electrónicos, AE/CC: cigarrillos electrónicos/cigarrillos convencionales, P: valor p.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

### - Tratamientos no farmacológicos de la EPOC

#### Rehabilitación física

Con respecto a la rehabilitación física se incluyeron 2 estudios de pacientes con EPOC moderada-muy grave, en los que se demostró que el entrenamiento físico mejoró la

calidad de vida, pues se evidenció una disminución significativa del puntaje del cuestionario SGRQ (estudio 1  $p=0,013$  y estudio 2  $p=0,0001$ ), además de mejoría de la capacidad funcional evaluada mediante 6MWT (estudio 1  $p=0,029$  y estudio 2  $p=0,0001$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 6).

Moezy et al.(52) desarrollaron un ensayo controlado aleatorizado en el Hospital Hazrat-e-Rasool en Teherán-Irán. La participación de los pacientes fue de forma voluntaria con la ayuda de anuncios en hospitales universitarios de Teherán. El estudio incluyó a 45 pacientes que fueron valorados por un neumólogo, de los cuales participaron 32 pacientes tras aplicar criterios de inclusión (1. hombres y mujeres ambulatorios, aptos mentalmente, mayores de 40 años con diagnóstico clínico de EPOC que no tengan contraindicado el ejercicio; 2.  $FEV_1$  posbroncodilatador  $>30\%$ , pero  $<80\%$  del predicho con una relación  $FEV_1/FVC <0,70$  postbroncodilatación; 3. IMC entre 18-30  $kg/m^2$ ). Se incluyeron 32 pacientes con EPOC moderado, a los que se les asignó aleatoriamente entrenamiento excéntrico (grupo de intervención ET caminata en cinta rodante) o medicamentos convencionales para la EPOC (grupo de control). Se evidenció que el ET generó mejor calidad de vida, pues el puntaje del cuestionario SGRQ disminuyó significativamente ( $p=0,013$ ); además, mejoró significativamente la capacidad funcional evaluada mediante 6MWT ( $p=0,029$ ) en relación con el grupo de control.

Paneroni et al.(53) efectuaron una revisión sistemática y metaanálisis con artículos buscados en diferentes plataformas como: MEDLINE, EMBASE y Registro de Cochrane. Se incluyeron estudios de programas de entrenamiento con pacientes hospitalizados o tratados de manera ambulatoria, estudios de entrenamiento con una duración mínima de 4 semanas, estudios de entrenamiento de resistencia en miembros inferiores o superiores, estudios que evaluaron la capacidad funcional mediante 6MWT y estudios que evaluaron la calidad de vida mediante el cuestionario SGRQ. Los ECA seleccionados incluían a pacientes con EPOC muy grave que tengan un  $FEV_1$  menor del 35% del valor predicho y pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (IRC). Se examinaron 580 artículos y se excluyeron 289 tras la lectura de los resúmenes, finalmente se aplicaron los criterios de inclusión a 291 artículos y se obtuvieron 10 estudios. Sucesivamente, se analizaron 5 estudios de 182 pacientes (98 tratamientos y 84 controles), en los que se evidenció que al aplicar rehabilitación física mejoró significativamente la calidad de vida, pues se observó

una disminución significativa del puntaje del cuestionario SGRQ en el grupo de intervención en relación con el grupo de control (p=0,0001). En ocho estudios de 396 pacientes (207 tratamientos y 189 controles) se evidenció que al aplicar rehabilitación física mejoró significativamente la capacidad funcional evaluada mediante 6MWT (p=0,0001) en relación con la atención médica habitual.

**Tabla 6 Rehabilitación física**

| Rehabilitación física             |       |                                     |   |                 |  |        |  |                  |   |        |
|-----------------------------------|-------|-------------------------------------|---|-----------------|--|--------|--|------------------|---|--------|
| Estudio                           |       |                                     | Resultados  |                 |  |        |  |                  |   |        |
|                                   |       |                                     | Impacto en calidad de vida valorado mediante SGRQ |                 |  |        | Impacto en la capacidad funcional evaluado mediante 6MWT |                  |   |        |
| Autor                             | Lugar | Metodolo                            | Pacientes   | Intervenciones  | DM   | P      | Pacientes  | Intervenciones   | DM  | P      |
| Moezy et al.<br>(2018) Irán       |       | ensayo controlado aleatorizado      | 30  | 14 intervención | Pre<br>71.07±23.83<br>Post<br>50.98±26.70        | 0,013  | 30   | 14 intervención  | Pre<br>422.88±136.75<br>Post<br>521.15±109.26 | 0,029  |
|                                   |       |                                     |   | 16 control      | Pre<br>50.61±27.43<br>Post<br>62.40±25.65        |        |  | 16 control       | Pre<br>438.87±110.47<br>Post<br>406.12±137.54 |        |
| Paneroni. et al.<br>(2017) Italia |       | Revisión sistemática y metaanálisis | 182   | 98 intervención | WMD<br>-8.041 (95%<br>CI, -15.273 a<br>-0.809)   | 0,0001 | 396  | 207 intervención | WMD<br>67.066 (95%<br>CI, 35.205-<br>98.927)  | 0,0001 |
|                                   |       |                                     |   | 84              | Atención medica habitual y sesiones de educación |        | SMD<br>-1.23 (95%<br>CI, -2.14 a<br>-0.31)               |                  | 189 control                                   |        |

**Abreviaturas:** SGRQ: cuestionario respiratorio, Saint George, 6MWT: prueba de caminata de 6 minutos, P: valor p, WMD: Diferencia ponderada de medias, SMD: Diferencia estandarizada de medias, IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

## Vacunación

En relación con la vacunación antigripal se analizaron 2 artículos que incluyeron pacientes con EPOC moderado-grave, en los que se comparó la vacuna antigripal frente al placebo y se evidenció que la vacunación disminuye significativamente las exacerbaciones (estudio 1  $p=0,006$  y estudio 2  $p=0,0001$ ), pero no las hospitalizaciones (estudio 1  $p=0,52$  y estudio 2  $p=0,09$ ), sin embargo, en un subgrupo de pacientes con un FEV1 <50% se evidenció que la vacuna antigripal disminuyó significativamente las exacerbaciones y hospitalizaciones ( $p=0,01$  y  $p<0,0001$  respectivamente)

En la revisión sistemática de Kopsaftis et al.(54) se incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados de 6750 participantes, pero solo 6 de estos estudios eran sobre personas con EPOC (2469 participantes). La búsqueda de artículos se realizó en plataformas como: Cochrane, MEDLINE, CINAHL EBSCO y PsycINFO. Los ECA seleccionados fueron doble ciego, en los que se comparó la vacunación antigripal frente al placebo en pacientes con EPOC o con bronquitis crónica. Los pacientes incluidos en esta revisión sistemática tenían una edad media de 67,3 años. En dos ECA de 180 participantes con EPOC moderada-grave se evidenció que la vacuna antigripal disminuyó significativamente la incidencia de exacerbaciones ( $p=0,006$ ), especialmente las exacerbaciones tardías ( $p<0,001$ ), no así, las exacerbaciones tempranas ( $p=0,87$ ). Con respecto a las hospitalizaciones no se identificó disminución significativa de estas con la vacunación en comparación con el placebo ( $p=0,52$ ).

El metaanálisis de Bao et al.(55) se basó en la búsqueda de artículos en plataformas que incluyeron: PubMed, Embase, Cochrane, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) y China Science and Technology Journal Database (CSTJ). Se seleccionaron estudios clínicos o epidemiológicos, estudios de pacientes con diagnóstico explícito de EPOC según los criterios GOLD y estudios con al menos un grupo de pacientes con EPOC que recibieron vacunación antigripal. Finalmente, se incluyeron 9 estudios con 2831 pacientes con EPOC moderada-grave, los mismos que tenían una edad media que oscilaba entre 56,4 y 78,2 años. En 8 estudios se evidenció que la vacunación contra la influenza disminuyó significativamente las exacerbaciones agudas en relación con el placebo ( $p=0,0001$ ). Con respecto a las hospitalizaciones no se evidenció que la vacuna disminuya el riesgo de estas en relación con el placebo ( $p=0,09$ ), en tanto en un subgrupo

de pacientes con un FEV1 <50% se evidenció que la vacuna antigripal disminuyó significativamente tanto las exacerbaciones como las hospitalizaciones (p=0,01 y P < 0,0001 respectivamente)

**Tabla 7 Vacuna antigripal vs placebo**

| Vacuna antigripal vs placebo |                  |                      |                      |  |         |           |                |                                      |                                    |                                      |                                   |   |                                |
|------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|--|---------|-----------|----------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|
| Estudio                      |                  |                      |                      | Resultados   |         |           |                |                                      |                                    |                                      |                                   |   |                                |
| Estudio                      | Autor            | Lugar/año            | Diseño               | Tratamiento  |         | Pacientes | Exacerbaciones |                                      |                                    | Hospitalización                      |                                   |   |                                |
|                              |                  |                      |                      | Intervención   | Control |           | DM/OR          | Totales                              | Tempranas                          |                                      | Tardías                           |   |                                |
| Estudio 1                    | Kopsaftis et al. | (2018) Nueva Zelanda | Revisión sistemática | vacuna antigripal inactivada o vacuna viva atenuada            | Placebo | 180       | DM             | DM -0,37, IC del 95%: -0,64 a -0,11; | DM 0,01; IC del 95%: -0,11 a 0,13; | DM -0,39; IC del 95%: -0,61 a -0,18; | DM 0,33; IC del 95%: 0,09 a 1,24; |   |                                |
|                              |                  |                      |                      |  |         |           | P              | p=0,006                              | p=0,87                             | p<0,001                              | p=0,52                            |   |                                |
| Estudio 2                    | Bao et al.       | (2020) China         | Metaanálisis         | vacuna antigripal inactivada o vacuna viva atenuada intranasal | Placebo | 2831      | 8 estudios     |                                      | OR                                 | OR 0,35; IC del 95%: 0,20-0,60;      | X                                 | X | OR 0,51, IC del 95% 0,24-1,10; |
|                              |                  |                      |                      |  |         |           | P              | p=0,0001                             |                                    |                                      | p=0,09                            |   |                                |
|                              |                  |                      |                      |  |         |           | 1 subgrupo     |                                      | OR                                 | OR 0,30, IC del 95% 0,12-0,77,       | X                                 | X | OR 0,30, IC 95% 0,16-0,54,     |
|                              |                  |                      |                      |  |         |           | P              | p=0,01                               |                                    |                                      | p<0,0001                          |   |                                |

**Abreviaturas:** DM: diferencias de medias, OR: odds ratio, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, P: valor p.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

### Oxigenoterapia

Con respecto a la oxigenoterapia se analizaron 2 estudios en pacientes con EPOC moderada-muy grave, en ambos estudios se administró oxigenoterapia a alto flujo por

cánula nasal/oxigenoterapia a largo plazo (HFNC/LTOT) y oxigenoterapia a largo plazo (LTOT). Se evidenció que HFNC/LTOT disminuyó significativamente el puntaje de SGRQ (estudio 1  $p < 0,01$  y estudio 2  $p = 0,002$ ), además la tasa de exacerbaciones fue más baja con HFNC/LTOT en relación con LTOT (estudio 2  $p < 0,001$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 8).

En nueve hospitales de Japón Nagata et al.(56) desarrollaron un ensayo cruzado aleatorizado y multicéntrico, en el que se comparó HFNC/LTOT con LTOT en 32 adultos con EPOC hipercápnica estable. Los participantes fueron aleatorizados para recibir durante 6 semanas HFNC/LTOT seguido de otras 6 semanas de LTOT o viceversa. Se incluyeron a pacientes  $> 20$  años con diagnóstico de EPOC GOLD 2-4, pacientes con LTOT por 16 horas al día durante al menos 1 mes antes del ensayo y pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica. A los participantes que se les asignó HFNC/LTOT se les indicó que usaran HFNC al menos por 4 horas en la noche durante el sueño a un flujo entre 30-40 L/min, además de LTOT. Finalmente, participaron 30 pacientes (14 pacientes HFNC/LTOT y 16 pacientes LTOT), en los que se evidenció que a las 12 semanas (3 meses) HFNC/LTOT disminuyó significativamente la puntuación del SGRQ en comparación con LTOT ( $p < 0,01$ ). En relación con las reagudizaciones se observó que tres participantes a los que se les aplicó únicamente LTOT (18,75 %) experimentaron una exacerbación.

En la región norte de Jutlandia de Dinamarca Storgaard et al.(57) efectuaron un ensayo prospectivo aleatorizado con 200 pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria hipoxémica crónica y pacientes con LTOT prescrito al menos 3 meses antes del inicio del estudio. La asignación de los grupos se dio al azar mediante sobres sellados: el grupo de control fue el LTOT y el grupo de intervención fue HFNC/LTOT. El flujo de aire administrado por la cánula nasal de alto flujo fue de 20 L/min durante el sueño. Se evidenció que los pacientes tratados con HFNC en comparación con LTOT tuvieron una disminución significativa del puntaje de SGRQ tanto en 6 meses ( $p = 0,002$ ) como en 12 meses ( $p = 0,033$ ). En relación con la tasa de exacerbaciones esta fue significativamente más baja en el grupo tratado con HFNC que en el grupo control (3,12 frente a 4,95/paciente/año respectivamente) ( $p < 0,001$ ), sin embargo, no se evidenció diferencias

significativas entre los dos grupos en relación con la tasa de ingresos hospitalarios (LTOT: 1,39/paciente/año, HFNC/LTOT: 0,79/ paciente/año p <0,001).

**Tabla 8 Oxigenoterapia HFNC/LTOT vs LTOT**

| HFNC/LTOT vs LTOT |                  |                            |   |               |                 |                   |  |                    |   |                   |
|-------------------|------------------|----------------------------|---|---------------|-----------------|-------------------|--|--------------------|---|-------------------|
| Estudio           |                  |                            |   | Resultados    |                 |                   |  |                    |   |                   |
| Estudio           | Autor            | Lugar                      | Diseño                                      | Pacientes     | Impacto en SGRQ |                   |  |                    | Impacto en exacerbaciones y hospitalizaciones |                   |
|                   |                  |                            |   |               | Terapia         | Comparación       | SGRQ                                   | P                  | Terapia                                       | Exacerbaciones    |
| Estudio 1         | Nagata et al.    | (2017) Kioto/Japón         | Ensayo cruzado aleatorizado y multicéntrico | 30 pacientes  |                 |                   |  |                    |   |                   |
|                   |                  |                            |   | 14            | HFNC/LTOT       | HFNC/LTOT VS LTOT | 7,8 puntos; [IC] del 95 %, 3,7 a 11,9; | p<0,01             | HFNC/LTOT                                     | X                 |
|                   |                  |                            |   | 16            | LTOT            |                   |  |                    | 10,3%   |                   |
| Estudio 2         | Storgaard et al. | (2018) Jutlandia/Dinamarca | Ensayo prospectivo aleatorizado             | 200 pacientes |                 |                   |  |                    |   |                   |
|                   |                  |                            |   | 100           | HFNC/LTOT       | HFNC/LTOT VS LTOT | X                                      | p=0,002<br>6 meses | HFNC/LTOT                                     | 3,12/paciente/año |
|                   |                  |                            |   | 100           | LTOT            |                   |  |                    | p<0,001                                       |                   |
|                   |                  |                            |   |               |                 |                   |  |                    |   | p<0,001           |
|                   |                  |                            |   |               |                 |                   |  |                    |   | 4,95/paciente/año |
|                   |                  |                            |   |               |                 |                   |  |                    |   | 1,39/paciente/año |
|                   |                  |                            |   |               |                 |                   |  |                    |   | p<0,001           |

**Abreviaturas:** HFNC/LTOT: oxigenoterapia a alto flujo por cánula nasal/oxigenoterapia a largo plazo, LTOT: oxigenoterapia a largo plazo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, P: valor p.  
**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

- **Terapia farmacológica en EPOC basada en broncodilatadores**  
**Monoterapia broncodilatadora vs doble broncodilatación**

En cuanto a la monoterapia se analizaron 2 estudios, en los que se compararon LAMA frente a LAMA/LABA en pacientes con EPOC moderado a severo y no se evidenció diferencia entre LAMA/LABA frente a LAMA en cuanto a la reducción de exacerbaciones moderadas/severas (estudio 1  $p=0,28$  y estudio 2  $p=0,28$ ) o severas (estudio 1  $p=0,15$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 9).

En la revisión sistemática y metaanálisis de Chen et al.(58) se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, identificados en bases de datos como: PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Trip, además tomaron en cuenta pacientes con diagnóstico de EPOC moderado-severo estable y pacientes en tratamiento con LABA/LAMA o LAMA por al menos 24 semanas. Para establecer la prevalencia de exacerbaciones moderadas a severas se tomó en cuenta 5 ECA que incluyeron 10.791 pacientes, de estos a 5389 se les administró LAMA/LABA y a 5402 LAMA, pero no se evidenció diferencia estadística en cuanto a la disminución de exacerbaciones entre los dos grupos, pues el 30,0% de los pacientes que recibieron LAMA/LABA experimentaron exacerbaciones moderadas/graves versus el 31,7% de los pacientes que recibieron LAMA ( $p=0,28$ ). En relación con las exacerbaciones graves se tomó en cuenta dos publicaciones que incluyeron 9349 pacientes, sin embargo, no se evidenció diferencia significativa en cuanto a la disminución de exacerbaciones entre la mono terapia y doble terapia broncodilatadora, pues el 9,9% de los pacientes que recibieron LAMA/LABA experimentaron exacerbaciones moderadas/graves versus el 10,8% de los pacientes que recibieron LAMA ( $p=0,15$ ).

En el análisis post hoc de Rabe et al.(31) se tomaron en cuenta 2 ensayos: TONADO 1 y TONADO 2 que incluyeron a 2055 personas con EPOC moderada a muy grave de 40 años de edad y con hábito tabáquico  $\geq 10$  paquetes-año, a estos pacientes se les administró tiotropio/olodaterol 5/5 ug o tiotropio 5 ug en monoterapia. En relación con las exacerbaciones moderadas a graves no se evidenció diferencia estadística en cuanto a la disminución de exacerbaciones entre los dos grupos, pues el 27,8% de los pacientes que recibieron LAMA/LABA experimentaron exacerbaciones moderadas/graves frente al 28,9% de los pacientes que recibieron LAMA ( $p=0,0749$ ).

**Tabla 9 Monoterapia en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

| Monoterapia en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|---|--------------|------------------|---|---------------------------------|---------|-------------|-----------------------|-----------------------|--------|---------|-------------|-----------|-------------------|--------------------------|--------|--|--|
| Características del estudio                               |              |                  |   | Resultados                      |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
| Estudio   | Autor        | Lugar            | Metodología                                       | Exacerbaciones moderadas graves |         |             | Exacerbaciones graves |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   | Casos                           | Terapia | Comparación | RR                    | P                     | Casos  | Terapia | Comparación | RR        | P                 |                          |        |  |  |
| Estudio 1   | Chen, et al. | Kaohsiung (2020) | Revisión bibliográfica sistemática y metaanálisis | 10791                           | 5389    | LAMA/LABA   | LAMA vs LAMA/LABA     | 0,96 IC 95% 0,90-1,03 | p=0,28 | 9349    | 4669        | LAMA/LABA | LAMA vs LAMA/LABA | 0,92 (IC 95% 0,81 -1,03, | p=0,15 |  |  |
|   |              |                  |   |                                 | 5402    | LAMA        |                       |                       |        |         | 4680        | LAMA      |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             | 30%                   |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |
|   |              |                  |   |                                 |         |             |                       |                       |        |         |             |           |                   |                          |        |  |  |

Abreviaturas: LAMA/LABA: anticolinérgicos de acción larga/ agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada, LAMA: anticolinérgicos de acción larga, TIO: tiotropio, TIO/OLO: tiotropio/olodaterol, ug: microgramo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, RR: riesgo relativo, HR: hazard ratio P: valor p.

Fuente: Andrea Cevallos, 2022

### Doble broncodilatación vs LABA/ICS

En relación con la doble broncodilatación se analizaron 2 artículos en los que se comparó LAMA/LABA y LABA/ICS, específicamente indacaterol/glicopirronio (IND/GLY

110/50ug) versus salmeterol/fluticasona (SFC50/500 ug) en pacientes con EPOC moderada/grave/muy grave. Se evidenció que el cambio desde el inicio en el FEV<sub>1</sub> previo a la dosis fue mayor en los pacientes tratados con IND/GLY (estudio 1 p=0,028 y estudio 2 p<0.001), asimismo, las exacerbaciones disminuyeron significativamente (estudio 2 p<0,001). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 10).

En Filipinas, Frith et al.(59) efectuaron un estudio doble ciego multicéntrico de 12 semanas de duración que incluyó a 502 pacientes con EPOC moderada a grave de 40 años o más, que hayan presentado al menos una exacerbación en el año anterior y con tratamiento basado en SFC50/500 ug cada 12 horas durante 3 meses antes de la selección. Se distribuyó aleatoriamente 251 pacientes tanto al grupo IND/GLY (110/50ug), como al grupo SFC (50/500 ug). La mayor parte de pacientes eran hombres con una edad media de 65 años; el 37,3% de participantes eran fumadores actuales; el 39,8% experimentó una exacerbación moderada o grave el año anterior al estudio; el 85,9% de los pacientes eran grupo B y el 14,05% grupo D. Finalmente, se evidenció que el cambio desde el inicio de FEV<sub>1</sub> previo a la dosis fue mayor en los pacientes tratados con IND/GLY en relación con SFC (DM 45%, p=0,028); además, se observó que las exacerbaciones fueron menores con IND/GLY en relación con SFC (10% y 13,2% respectivamente).

En Grecia, Wedzicha et al.(60) llevaron a cabo un análisis post hoc del estudio FLAME el cual era un ensayo controlado aleatorizado de 52 semanas de duración en pacientes de 40 años o más con diagnóstico de EPOC moderada a muy grave, con un FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador entre 25 a <60% del normal previsto, con FEV<sub>1</sub>/FVC <0,70 postbroncodilatación y un historial  $\geq 1$  exacerbación en el último año. Este estudio incluyó a 3362 pacientes aleatorizados, finalmente, solo 3354 participaron, a estos se les administró IND/GLY 110/50 ug una vez al día o SFC 50/500 ug cada 12 horas. El 76% eran hombres con edad media de 65,2 $\pm$ 7,7 años; el 42,5% de los participantes eran fumadores actuales; el 79,2% habían experimentado al menos una exacerbación moderada grave; el 24,44% de los pacientes eran del grupo B, mientras que el 74,77% eran del grupo D. Se evidenció que el tratamiento con IND/GLY fue superior a SFC, pues las tasas anualizadas de exacerbaciones moderadas a graves fueron menores en pacientes tratados con IND/GLY (p<0,001), no así, en los pacientes tratados con SFC (p=0.225). Además, el cambio desde el inicio en el FEV<sub>1</sub> previo a la dosis fue mayor en los pacientes

tratados con IND/GLY en comparación con los que recibieron SFC (hombres 67% p<0.001; mujeres 47,5% p=0.006).

**Tabla 10 Indacaterol/glicopirronio vs Salmeterol/fluticasona**

| IND/GLY vs SFC              |                  |  |            |      |                |         |                |         |
|-----------------------------|------------------|--|------------|------|----------------|---------|----------------|---------|
| Características del estudio |                  |  | Resultados |      |                |         |                |         |
| Autor                       | Lugar/año        | Metodología  | Pacientes  |      | Aumento FEV1   |         | Exacerbaciones |         |
|                             |                  |  | 502        |      | IND/GLY vs SFC |         | IND/GLY        | SFC     |
|                             |                  |  | 251        | 251  |                |         |                |         |
| Frith et al.                | (2018) Australia | Estudio doble ciego multicéntrico, aleatorizado, doble | IND/GLY    | SFC  | 45%            | p=0,028 | 10%            | 13,2%.  |
| Wedzicha et al.             | (2019) London    | Análisis post hoc                                      | Pacientes  |      | IND/GLY vs SFC |         | Exacerbaciones |         |
|                             |                  |  | 3354       |      |                |         |                |         |
|                             |                  |  | 1675       | 1679 | Hombres        | Mujeres | IND/GLY        | SFC     |
|                             |                  |  | IND/GLY    | SFC  | 67%            | p<0.001 | 47,5%          | p=0.006 |

**Abreviaturas:** IND/GLY: Indacaterol/glicopirronio, SFC: vs Salmeterol/fluticasona, RR: riesgo relativo, P: valor p.

**Fuente:** Andrea Cevallos 2022

### Triple terapia ICS/LABA/LAMA

En relación con la triple terapia se incluyó 2 artículos, en los que se comparó ICS/LABA/LAMA frente a tres pilares de tratamiento (LABA/LAMA, LABA/ICS y monoterapia) en pacientes con EPOC moderada/grave/muy grave o que presenten

eosinofilia. Se evidenció que la triple terapia redujo significativamente el riesgo de presentar exacerbaciones moderadas/graves o muy graves en relación con las terapias antes mencionadas ( $p < 0,01$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 11).

En la revisión sistemática y metaanálisis de Cazzola et al.(61) se incluyeron artículos de diferentes bases de datos como: Cochrane, MEDLINE, Embase, Scopus, Google Scholar y Web of Science. Se seleccionaron ECA publicados en pacientes con EPOC moderada a grave con  $FEV_1 > 30\% \leq 75\%$  y con antecedentes de al menos una exacerbación en el último año, en los que se comparaban ICS/LABA/LAMA frente a LABA/LAMA o frente a LAMA. Se obtuvieron datos de 16751 pacientes con EPOC procedentes de 14 estudios. Se evidenció que ICS/LABA/LAMA fue superior a LAMA/LABA o monoterapia, pues disminuyó significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas/graves ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$  respectivamente). El efecto protector frente al riesgo de presentar exacerbaciones moderadas/graves en pacientes con eosinofilia  $\geq 150 \geq 400$  células/ul fue mayor con ICS/LABA/LAMA que con LABA/LAMA ( $p < 0,05$ ). Se evidenció que ICS/LABA/LAMA redujo significativamente la tasa de exacerbaciones graves en comparación con LAMA/LABA o monoterapia ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$  respectivamente).

En el ensayo aleatorizado fase 3 de Rabe et al.(62) se buscaba evaluar la terapia LABA/LABA/ICS en relación con LABA/LABA o LABA/ICS en pacientes entre 40-80 años con EPOC sintomática, con CAT  $\geq 10$  puntos, con  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbroncodilatación, con antecedentes de tabaquismo de al menos 10 paquetes año, con eosinofilia en sangre entre 150-300 células/ul y con antecedentes de una exacerbación moderada/grave si su  $FEV_1$  era  $< 50\%$  o 2 exacerbaciones moderadas/1 grave si su  $FEV_1$  era  $\geq 50\%$ . Se evidenció que la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves fue significativamente más baja con la triple terapia basada en 320 ug de budesonida versus glicopirronio/formoterol ( $p < 0,001$ ) o versus budesonida/formoterol ( $p = 0,003$ ). Además, se evidenció que la triple terapia basada en 160ug de budesonida redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves en relación con glicopirrolato/formoterol ( $p < 0,001$ ) o en relación con budesonida/formoterol ( $p = 0,002$ ).

**Tabla 11 ICS/LABA/LAMA vs LAMA/LAMA**

| Triple terapia vs LAMA/LABA  |                                     |                                 |                                |                                |   |  |  |                            |
|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|--|--|----------------------------|
| Características del estudio  |                                     |                                 | Resultados                     |                                |   |  |  |                            |
| Autor                        | Lugar                               | Metodología                     | Exacerbaciones                 | Moderadas/graves               |   | Moderadas graves en eosinofilia  | Graves   |                            |
|                              |                                     |                                 | Casos                          | Terapia                        | ICS/LABA/LAMA vs LAMA/LABA  | ICS/LABA/LAMA vs LAMA  | ICS/LABA/LAMA vs LAMA/LABA en eosinofilia                                    | ICS/LABA/LAMA vs LAMA/LABA |
| Cazzola et al. (2018) Italia | Revisión sistemática y metaanálisis | 16.751 pacientes                | <b>P</b>                       | <0,001                         | <0,001  | <0,05  | <0,05  | <0,001                     |
|                              |                                     |                                 | <b>RR</b>                      | 0,70, IC del 95 % 0,53 – 0,94) | 0,62; IC del 95%: 0,48 a 0,80   | Eosinofilia ≥400 IC del 95%: 0,48 a 0,57<br>Eosinofilia ≥150 células/ul (RR 0,70 IC del 95%: 0,62 a 0,80 | 0,78, 95%CI 0,69 – 0,89  | 59, 95%CI 0,42 – 0,82      |
| Rabe et al. (2020) Londres   | Ensayo aleatorizado de fase 3       | Exacerbaciones                  | <b>Moderadas a graves</b>      |                                |   |  |  |                            |
|                              |                                     |                                 | Casos                          | Terapia                        | 320 ug de budesonida/18 ug de glicopirrolato/9,6 ug de fumarato de formoterol |  | 160ug de budesonida/18 ug de glicopirrolato/9,6 ug de fumarato de formoterol |                            |
|                              |                                     | glicopirronio/formoterol        |                                |                                | budesonid a/formoterol  | glicopirronio/formoterol   | budesonida/formoterol  |                            |
|                              |                                     | <b>P</b>                        | <0,001                         | 0,003                          | <0,001  | 0,002  |  |                            |
| <b>RR</b>                    | 0,76; [IC] del 95 %, 0,69 a 0,83;   | 0,87; IC del 95 %, 0,79 a 0,95; | 0,75; IC del 95 %, 0,69 a 0,83 | 0,86; IC del 95 %, 0,79 a 0,95 |   |  |  |                            |

**Abreviaturas:** RR: riesgo relativo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, P: valor p.

**Fuente:** Andrea Cevallos 2022

### Antibioticoterapia

En relación con la antibioticoterapia se analizaron 2 artículos, los mismos que incluyeron a pacientes con EPOC moderado-grave o muy grave, en los que se evidenció que los macrólidos disminuían tanto la frecuencia de exacerbaciones y el número de pacientes con exacerbaciones (estudio 1 p=0,006 y p<0,0001, estudio 2 p<0,01 y p<0,0003), así

como el puntaje de SGRQ (estudio 1  $p=0,003$  y estudio 2  $p<0,01$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 12).

En Groninga-Países Bajos, Wang et al.(63) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios en 8509 pacientes. Se efectuaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos del Registro Cochrane, Medline, EMBASE y Pubmed. Los artículos seleccionados debían centrarse en pacientes con EPOC estable tratados con antibióticos profilácticos (macrólidos por al menos 12 semanas) y en ensayos clínicos aleatorizado con grupo placebo. Se incluyeron pacientes  $>18$  años con diagnóstico de EPOC basado en  $FEV_1/FVC <0,70$  postbroncodilatador y pacientes sin exacerbaciones durante al menos 3 meses antes del estudio. En siete estudios con 2642 participantes con EPOC moderada a grave se evidenció que el uso continuo o intermitente de antibióticos profilácticos se asoció con una reducción significativa tanto de la frecuencia de las exacerbaciones ( $p=0,006$ ), así como del número de pacientes con 1 o más exacerbaciones ( $p<0,0001$ ), especialmente con la administración de azitromicina y eritromicina ( $p<0,0001$  y  $p=0,002$  respectivamente). Además, el uso de antibióticos durante 6 meses disminuyó significativamente las exacerbaciones ( $p=0,006$ ), al igual que el uso de antibióticos a los 12 meses ( $p=0,0004$ ). Finalmente, se evidenció una disminución significativa del puntaje SGRQ al usar antibiotioterapia continua o intermitente ( $p=0,003$ ). Cabe recalcar que los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales.

En la revisión sistemática y metaanálisis de Cui et al.(39) se efectuaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos electrónicas como: Cochrane, PubMed, Embase y Web of Science. Los artículos seleccionados cumplieron con los siguientes criterios: ser un ECA o estudio retrospectivo de cohortes o de casos y controles, estudios en los que se haya usado macrólidos una vez a la semana durante al menos 3 meses y estudios que incluyan adultos con diagnóstico de EPOC sin agudizaciones. Se analizaron once ECA y un estudio retrospectivo con un total de 1910 pacientes con EPOC grave a muy grave. El tratamiento a largo plazo con macrólidos redujo significativamente la frecuencia de exacerbaciones ( $p<0,01$ ) y el número de pacientes con exacerbaciones ( $p<0,0003$ ), especialmente la terapia basada en eritromicina y azitromicina ( $p=0,002$  y  $p=0,0008$  respectivamente). Se observó que el tratamiento con macrólidos no disminuyó

significativamente la tasa de exacerbaciones a los 3 o 6 meses (p=0,25 y p=0,15 respectivamente), pero se asoció con una reducción del 72% de estas a los 12 meses (p=0,005). Además, disminuyó significativamente el puntaje de SGRQ (p<0.01). Se identificó que los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales.

**Tabla 12 Antibioticoterapia profiláctica**

| Antibioticoterapia profiláctica |                                     |             |            |       |                            |  |   |   |                         |                                 |                              |                          |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------|------------|-------|----------------------------|--|---|---|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Características del estudio     |                                     |             | Resultados |       |                            |  |   |   |                         |                                 |                              |                          |
| Autor                           | Lugar                               | Metodología | Pacientes  | RR/OR | Reducción de la frecuencia | Reducción del número de pacientes con una o más exacerbación | Reducción del número de las exacerbaciones con eritromicina | Reducción del número de las exacerbaciones con azitromicina | Tratamiento por 6 meses | Tratamiento por más de 12 meses | SGRQ                         |                          |
| Cui et al.<br>(2018) China      | Revisión sistemática y metaanálisis | 1910        | P          | OR    | <0,01                      | 0,60; IC 95 % = 0,45-0,78                                    | 0,48; IC del 95 % = 0,31-0,76                               | 0,22; IC del 95 % = 0,09-0,53                               | 0,25<br>0,15            | 0,28; IC 95 % = 0,12-0,68;      | <0,01                        |                          |
|                                 |                                     |             | P          | OR    | <0,0003                    | 0,40; IC 95 % = 0,24-0,65                                    | 0,48; IC del 95 % = 0,31-0,76                               | 0,22; IC del 95 % = 0,09-0,53                               | 0,25<br>0,15            | 0,28; IC 95 % = 0,12-0,68;      | <0,01                        |                          |
| Wang et al.<br>(2018) Groninga  | Revisión sistemática y metaanálisis | 2642        | P          | RR    | 0,006                      | 0,74; IC 95 % 0,60-0,92                                      | 0,82; IC del 95 % 0,74-0,90                                 | -0,24 IC 95 % (-0,39,-0,08)                                 | 0,0001                  | 0,59; IC del 95 % 0,40-0,86     | 0,84; IC del 95 %: 0,77-0,93 | 1,55; 95% CI -2,59 -0,51 |
|                                 |                                     |             | P          | RR    | 0,0001                     | 0,74; IC 95 % 0,60-0,92                                      | 0,82; IC del 95 % 0,74-0,90                                 | -0,24 IC 95 % (-0,39,-0,08)                                 | 0,0001                  | 0,59; IC del 95 % 0,40-0,86     | 0,84; IC del 95 %: 0,77-0,93 | 1,55; 95% CI -2,59 -0,51 |

**Abreviaturas:** RR: riesgo relativo, OR: odds ratio, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, P: valor p

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa**

En relación a los inhibidores de la fosfodiesterasa se evidenció que en pacientes con EPOC grave o muy grave con fenotipo de bronquitis crónica el roflumilast disminuyó significativamente tanto la tasa de exacerbaciones ( $p < 0,001$ ) como las hospitalizaciones ( $p < 0,001$ ), mientras que CHF6001 únicamente disminuyó significativamente la tasa de exacerbaciones en pacientes con bronquitis crónica que presenten eosinofilia  $>150$  células/ul ( $p = 0,005$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 13).

En el estudio retrospectivo de Cilli et al.(64) se incluyeron los registros médicos de pacientes con EPOC que acudían al hospital universitario de Akdeniz, específicamente pacientes ambulatorios  $>40$  años con diagnóstico de EPOC estable basado en  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbroncodilatación y pacientes sin otra patología como bronquiectasias, asma o cualquier enfermedad respiratoria. Finalmente, participaron 83 pacientes con fenotipo de bronquitis crónica (10 mujeres, 73 hombres) con un  $FEV_1$   $33,9 \pm 10,7\%$ , con edad media de  $66,2 \pm 9,3$  años, además se evidenció que el 79,5 % eran parte del grupo D y el 20,5 % del grupo C. Al iniciar el estudio los pacientes estaban en tratamiento con ICS/LABA/LAMA y se les añadió roflumilast, lo que generó una disminución significativa de la tasa media de exacerbaciones ( $p < 0,001$ ) y de hospitalizaciones ( $p < 0,001$ ). Los efectos adversos se evidenciaron en 26,5% de los pacientes, los más frecuentes fueron pérdida de apetito (10,8%), pérdida de peso (10,8%) y náuseas (8,4 %). Otras reacciones adversas incluyeron dolor abdominal (7,2 %), diarrea (3,6%) y mialgia (2,4%).

En siete países (Bulgaria, Alemania, Hungría, Polonia, Rusia, Ucrania y Reino Unido) Singh et al.(65) llevaron a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que incluyó a pacientes con diagnóstico de EPOC de 40 años de edad, fumadores con antecedente de al menos 10 paquetes año, con  $FEV_1$  30-70%, con una exacerbación moderada a severa en los 12 últimos meses previos al estudio, con  $mMRC \geq 2$ , con  $CAT \geq 10$  y en tratamiento con LABA/ICS, pero suspendió el corticoide al inicio del estudio. Finalmente, participaron 1130 pacientes con fenotipo de bronquitis crónica, con edad media de 64 años y con  $FEV_1$  medio de 48%, pero solo el 91,9% completó el estudio, se asignaron al azar los CHF6001, budesonida y placebo. Los pacientes contestaron un

formulario electrónico, en el que registraban sus síntomas y uso de medicación de rescate. Las tasas anuales ajustadas de exacerbaciones moderadas a graves fueron 0,56, 0,59, 0,59 y 0,49 para CHF6001 400, 800, 1200 y 1600 ug BID respectivamente, 0,42 para budesonida y 0,68 para placebo. La disminución de la tasa de exacerbaciones con la administración de CHF6001 (800ug y 1600ug) no fue estadísticamente significativa en relación con el placebo, pero si fue significativa en pacientes con bronquitis crónica y recuentos de eosinófilos elevados >150 células/ul en comparación con el placebo (p=0,005 y p=0,019 respectivamente). Es preciso indicar que la incidencia de diarrea, neumonía y pérdida de peso fue baja.

**Tabla 13 Inhibidores de la fosfodiesterasa**

| Inhibidores de la fosfodiesterasa |                 |  |            |             |                |   |   |
|-----------------------------------|-----------------|--|------------|-------------|----------------|---|---|
| Estudio                           |                 |  | Resultados |             |                |   |   |
| Autor                             | Lugar           | Metodología                                      | Pacientes  | Terapia     | Exacerbaciones | Hospitalizaciones                         | Efectos adversos  |
| Cilli et al                       | 2019 Turquía    | Retrospectivo                                    | 83         | Roflumilast | Tasa           | 2,7±1,68 a<br>1,16±1,36                   | Pérdida de peso de apetito (10,8%)<br>Pérdida de peso (10,8%)<br>Náuseas (8,4 %)<br>Dolor abdominal (7,2 %)<br>Diarrea (3,6%)<br>Mialgia (2,4%) |
|                                   |                 |  |            |             | P              | <0,001                                    |   |
| Singh et al                       | 2020 Manchester | Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego | 1130       | CHF6001     | Tasa           | 49-73%                                    | Diarrea<br>Neumonía<br>Pérdida de peso  |
|                                   |                 |  |            |             | P              | 800ug<br>p=0,005<br><br>1600ug<br>p=0,019 |   |

**Abreviaturas:** P: valor p

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

- **Nuevas terapias**

En relación a las nuevas terapias se analizaron los estudios de MEDI8968, benralizumab y mepolizumab en pacientes con EPOC moderada/muy grave, en los que no se evidenció disminución de la tasa media de exacerbaciones moderadas con MEDI8968 o benralizumab frente a placebo ( $p > 0,05$ ), en tanto con mepolizumab las exacerbaciones disminuyeron significativamente en pacientes con eosinofilia  $\geq 150$  o  $\geq 300$  células/ul ( $p = 0,04$ ). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 14).

**MEDI8968:** En el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de Calverley et, al. (66) se buscaba comparar MEDI8968 con placebo. Se incluyeron a sujetos de 45 a 75 años con EPOC sintomática moderada a muy grave, con terapia estándar de mantenimiento (budesonida/formoterol o tiotropio o budesonida/formoterol/tiotropio) y con antecedentes de  $\geq 2$  exacerbaciones tratados con corticoides orales, antibióticos u hospitalización en los 12 meses previos al ensayo. Los sujetos se aleatorizaron 1:1 para recibir placebo o MEDI8968, este último fue administrado por vía intravenosa con una dosis de 600 mg el día 1, seguido de 300 mg subcutáneos (SC) cada 4 semanas con un total de 14 dosis. Finalmente, se incluyeron 324 pacientes (164 placebo y 160 MEDI8968), pero solo 250 completaron el estudio (el 130 placebo y 120 MEDI8968). El 41% de pacientes que usaron placebo y el 40,6% que usaron MEDI8968 presentaron al menos una exacerbación moderada/grave hasta la semana 56 y no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves entre MEDI8968 y el placebo ( $p = 0,645$  y  $p = 0,340$  respectivamente). El recuento de eosinófilos disminuyó significativamente con MEDI8968 y se mantuvo más bajo en relación al placebo ( $p < 0,0012$ ). Los efectos adversos fueron de 79,3 % en los pacientes tratados con placebo y de 81,3 % en los pacientes a los que se les administró MEDI8968.

**Benralizumab:** Criner, et al.(67) analizaron 2 ensayos: GALATHEA (1120 pacientes) y TERRANOVA (1545 pacientes) que incluyeron a pacientes entre 40 a 80 años con EPOC sintomática, con  $CAT \geq 10$  y con  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbroncodilatación, estos pacientes se estratificaron según el recuento de eosinófilos en sangre  $> 300$  células/ul o  $< 300$  células/ul y se evidenció que el 93% eran del grupo D. En relación a la terapia de mantenimiento se identificó que el 69,9% de los pacientes del estudio GALATHEA y el

58,6% de los pacientes del estudio TERRANOVA recibían LAMA/LABA/ICS, mientras que el 9,0% y el 7,2% respectivamente recibían LAMA/LABA. La aleatorización de los pacientes fue de 1:1:1 GALATHEA o 1:1:1:1 TERRANOVA para recibir placebo o benralizumab (30 mg o 100 mg benralizumab vs placebo en GALATHEA; 10 mg, 30 mg, o 100 mg benralizumab vs placebo en TERRANOVA). En GALATHEA la relación de tasas de exacerbaciones moderadas con benralizumab en relación con placebo no fue significativa, pues fue de 0,96 para 30 mg de benralizumab ( $p=0,65$ ) y de 0,83 para 100 mg de benralizumab ( $p=0,05$ ). Asimismo, en TERRANOVA la relación de tasas de exacerbaciones frente al placebo no fue significativa, pues fue de 0,85 para 10 mg de benralizumab ( $p=0,06$ ), 1,04 para 30 mg de benralizumab ( $p=0,66$ ) y 0,93 para 100 mg de benralizumab ( $p=0,40$ ).

**Mepolizumab:** Pavord et al.(68) realizaron dos ensayos fase 3, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego de grupos paralelos: METREX(462 pacientes) y METREO(674 pacientes) que incluyeron a pacientes con 40 años o más con diagnóstico de EPOC, con  $FEV_1/FVC < 0,70$  postbroncodilatación, con tratamiento en base de triple terapia y antecedentes documentados de dos o más exacerbaciones moderadas o una o más exacerbaciones graves en los 12 meses anteriores. En ambos ensayos el 94 % de pacientes pertenecían al grupo D (mMRC de  $\geq 2$ , CAT de  $\geq 10$ ) y presentaban eosinofilia 150-400 células/ul. La aleatorización de los pacientes fue de 1:1 METREX o 1:1:1 METREO para recibir placebo o mepolizumab (100mg mepolizumab vs placebo en METREX; 100mg o 300mg mepolizumab vs placebo en METREO). En METREX la tasa media anual de exacerbaciones moderadas o graves en el grupo de mepolizumab en comparación con el placebo disminuyó significativamente ( $p=0,04$ ), en tanto en el estudio METREO no disminuyó la tasa media de exacerbaciones ni con 100mg ni con 300mg de mepolizumab frente a placebo ( $p=0,07$  y  $p=0,14$  respectivamente).

**Tabla 14 Anticuerpos monoclonales**

| Anticuerpos monoclonales    |                    |  |               |                        |  |   |  |                        |   |  |   |
|-----------------------------|--------------------|--|---------------|------------------------|--|---|--|------------------------|---|--|---|
| Características del estudio |                    |  | Resultados    |                        |  |   |  |                        |   |  |   |
| Autor                       | Lugar              | Metodología  | Pacientes     | Terapia                | Disminución de la tasa anual de exacerbaciones |   |  | Eosinófilos            |   |  |   |
|                             |                    |  |               |                        | Grupos   | La tasa anual de exacerbaciones         | P  | Eosinófilos            | P   |  |   |
| Calverley et al.            | (2017) Liverpool   | Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.   | 324           | MEDI8968               | Placebo  | (0,78 IC 90% 0,63-0,96)                 |  | X                      | 5,30 × 103<br>(2,17 × 103)<br>células/l   | X  |   |
|                             |                    |  |               |                        | MEDI8968                                       | (0,71 IC 90% 0,57-0,90)                 |  | X                      | 5,27 × 103<br>(2,01 × 103)<br>células/l   | X  |   |
|                             |                    |  |               |                        | Placebo vs MEDI8968                            | 8 % IC 90 % -25 %, 32 %;                |  | 0,645                  | 5,40 × 103<br>[2,58 × 103]<br>células vs<br>3,87 × 103<br>[1,73 × 103]<br>células/l | <0,0012  |   |
| Criner, et al.              | (2019) Filadelfia  | Análisis de ensayos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos.                         | 1120          | Benralizumab GALATHEA  | Placebo  | 1,24 por año (IC del 95 %, 1,08 a 1,42) |  | X                      | X   | X  |   |
|                             |                    |  |               |                        | Benralizumab vs placebo                        | 30 mg                                   | 1,19 por año (95% [IC], 1,04 a 1,36, el coeficiente de tasas 0,96% p=0,65)   |                        | 0,65  | X  | X |
|                             |                    |  |               |                        | Benralizumab vs placebo                        | 100 mg                                  | 1,03 por año IC del 95 %, 0,90 a 1,19 el coeficiente de tasas fue de 0,83%).   |                        | 0,05  | X  | X |
|                             |                    |  | 1545          | Benralizumab TERRANOVA | Placebo  | 1,17 por año (IC del 95 %, 1,04 a 1,32) |  | X                      | X   | X  |   |
|                             |                    |  |               |                        | Benralizumab vs placebo                        | 10 mg                                   | 0,99 por año (IC 95%, 0,87 a 1,13 el coeficiente de tasa fue de 0,85)  |                        | 0,065   | X  | X |
|                             |                    |  |               |                        | Benralizumab vs placebo                        | 30 mg                                   | 1,21 IC95%, 1,08 a 1,37 el coeficiente de tasa fue de 1,04   |                        | 0,66  | X  | X |
|                             |                    |  |               |                        | Benralizumab vs placebo                        | 100 mg                                  | 1,09 por año (IC 95%, 0,96 a 1,23) el coeficiente de tasa fue de 0,93  |                        | 0,40  | X  | X |
|                             |                    |  | Pavord et al. | (2017) Massachusetts   | Análisis de ensayos de fase 3                  | 462                                     | Mepolizumab METREX   | Mepolizumab vs placebo | 100 mg  | 1,40 por año, mepolizumab y 1,71 por año placebo (razón de tasa, 0,82; IC 95 %, 0,68 a 0,98) |   |
| Mepolizumab vs placebo      | 100 mg             | ,19 por año en el grupo de 100 mg de mepolizumab en comparación con 1,49 del placebo (razón de tasas 0,80; IC 95 %, 0,65 a 0,98) |               |                        |  |   |  | 0,07                   | X   | X  |   |
| 674                         | Mepolizumab METREO | Mepolizumab vs placebo   |               |                        |  | 300 mg                                  | 1,27 por año en el grupo de 300 mg de mepolizumab vs 1,49 del placebo (razón de tasas, 0,86; IC del 95 %, 0,70 a 1,05) |                        | 0,14  | X  | X |

**Abreviaturas:** IC 95%: intervalo de confianza del 95%, P: valor p.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

### - **Seguimiento y monitorización**

En cuanto al seguimiento y monitorización se analizaron 2 artículos referentes a las técnicas de inhalación. En el estudio 1 se evidenció una disminución significativa de los errores de inhalación después de recibir indicaciones sobre la técnica de inhalación adecuada impartida mediante telemedicina ( $p < 0,001$ ), en tanto en el estudio 2 se buscaba comparar la técnica de inhalación mediante educación virtual versus la modalidad presencial, en este estudio se evidenció un incremento similar del porcentaje de pacientes con técnica adecuada tanto con la intervención virtual como presencial (67% y 66% respectivamente). Los resultados obtenidos se describieron individualmente, conforme a los resultados alcanzados por cada autor (Tabla 15).

En Francia en el Hospital Salpe, Trosini et al.(69) efectuaron un estudio prospectivo observacional no comparativo en pacientes con asma o EPOC que buscaba evaluar la técnica de inhalación de los pacientes con la supervisión de un médico a través de videollamada o mediante videos pregrabados, esto para identificar los errores durante la inhalación de broncodilatadores y posteriormente proporcionar información adecuada acerca de la técnica de inhalación de manera inmediata en el caso de que la intervención sea por videollamada o luego de que el médico revise los videos. La técnica de inhalación de cada paciente se reevaluó posteriormente en una consulta médica durante el seguimiento del paciente. Finalmente, en este estudio se eligieron 50 pacientes de estos 42 participaron en la intervención a través de telemedicina. Se evidenció que el 38% de los pacientes tenían entre 70 a 79 años, el 57% eran hombres y el 79% presentaron EPOC grave. Se realizaron 96 intervenciones iniciales a los 42 pacientes, de estas 94 fueron utilizables y se identificaron 71 errores, de los cuales 49 no eran críticos y 22 eran críticos. Posteriormente, se realizaron 81 intervenciones de seguimiento en 39 pacientes y se identificaron 32 errores en relación con 71 errores iniciales ( $p < 0,001$ ), de los cuales 25 no eran críticos y 7 fueron críticos ( $p = 0,0017$ )

En Chicago en un hospital académico urbano, Press et al.(70) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para comparar la técnica de inhalación mediante educación virtual versus la modalidad presencial en pacientes adultos mayores a 18 años hospitalizados con asma o EPOC. La educación virtual se dio a través de tablets con demostración de la técnica correcta, mientras que las personas intervenidas presencialmente recibieron 3 rondas iterativas sobre la técnica de inhalación. Se examinaron 1868 pacientes y 121 se

inscribieron, pero solo 118 participaron (59 en cada cohorte). El 64% de participantes fue mujer con una edad media de 54,5 años y el 58% tenía EPOC. Al inicio del estudio el porcentaje de pacientes con técnica de inhalación adecuada era menor en los participantes con intervención virtual TTG V (2%) frente a los participantes a los que se les aplicó intervención presencial TTG (17%) (p=0,008), después de la intervención se observó un aumento similar del porcentaje de pacientes con técnica de inhalación adecuada de 67% y 66% en pacientes con intervención virtual y presencial respectivamente. Después de 30 días el porcentaje de participantes que experimentaron una exacerbación fue menor para los participantes con intervención virtual (24 %) en relación con los participantes con intervención presencial (29 %).

**Tabla 15 Técnica de inhalación**

| Técnica de inhalación |                    |                                    |              |                            |  |                      |  |                             |        |
|-----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------------|--|----------------------|--|-----------------------------|--------|
| Estudio               |                    |                                    | Resultados   |                            |  |                      |  |                             |        |
| Autor                 | Lugar              | Metodología                        | Intervención | Casos                      | Errores  |                      |  |                             | P      |
|                       |                    |                                    |              |                            | Intervenciones   | Errores Iniciales    | intervenciones                                   | Errores de seguimiento      |        |
| Trosini et al.        | 2020 París Francia | Estudio prospectivo, observacional | Telemedicina | 50                         | 96 intervenciones iniciales y 94 fueron útiles en 42 pacientes | 71                   | 81 intervenciones de seguimiento en 39 pacientes | 32                          | <0,001 |
|                       |                    |                                    |              |                            |  | 49 (69%) No críticos |  | 25 (78%) No críticos        | X      |
|                       |                    |                                    |              |                            |  | 22 (31%) Críticos    |  | 7 (22%) errores críticos    | 0,0017 |
| Press et al.          | 2020 Chicago       | Ensayo aleatorizado                | Intervención | 118                        | Técnica de inhalación adecuada                                 |                      |  | Visita al hospital urgencia |        |
|                       |                    |                                    | Rango        | Después de la intervención |  |                      |  |                             |        |
|                       |                    |                                    | TTG V        | 59                         | 2% -69%  | 66%                  | 24%  |                             |        |
| TTG                   | 59                 | 17%-83%                            | 67%          | 29%                        |  |                      |  |                             |        |

**Abreviaturas:** TTG: intervención presencial, TTG V: intervención virtual, %: porcentaje, P: valor p.

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2022

## CAPÍTULO VI

### 6.1. DISCUSIÓN

Actualmente, la EPOC se considera como una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia, pues es la tercera causa de muerte a nivel mundial, afecta más a los hombres  $\geq 40$  años y está íntimamente relacionada con el hábito tabáquico, además, se han vinculado otros factores de riesgo como la exposición a biomasa, exposición laboral a polvo o químicos y antecedente de tuberculosis, este último aumenta entre 2 a 4 veces el riesgo de presentar EPOC (1,9); En la presente investigación se identificó información similar, pues en el estudio de Fang et al.(46) la prevalencia de la EPOC fue de 13,72%, mientras que en el estudio de Echazarreta et al.(45) fue de 14,5%; la edad media osciló entre 54,9 a 58,8 años, el sexo masculino fue el más afectado, es importante mencionar que se identificaron antecedentes de exposición a cigarrillo, biomasa, polvo o químicos y tuberculosis, sin embargo, lo que llama la atención es el porcentaje de nunca fumadores, puesto que fue de 59,8% en el estudio de Fang y de 29,7% en el estudio de Echazarreta. Finalmente, se evidenció que la prevalencia de la EPOC en los nunca fumadores fue de 18% en el estudio de Echazarreta y de 8,7% en el estudio de Fang, pero esta fue superior en los fumadores y exfumadores tanto en el estudio de Echazarreta, así como en el estudio de Fang (82% y 43% respectivamente). Estos hallazgos sugieren que, si bien es cierto que el tabaquismo es el principal factor de riesgo de la EPOC, existen otros factores que pueden desencadenar esta enfermedad en los nunca fumadores, por lo tanto, en la atención primaria se debe motivar al abandono del cigarrillo mediante charlas, asimismo, se debe sugerir que se evite la exposición a la biomasa, polvo o químicos dentro de lo posible.

En la literatura se sugirieron diversos fenotipos, entre estos: el agudizador, bronquítico crónico, enfisematoso, ACO, sistémico, no agudizador e inflamatorio (22-24), sin embargo, en GesEPOC 2017 (23) se sugieren solamente 4 fenotipos: ACO, el agudizador con bronquitis crónica, el agudizador con enfisema y el no agudizador, en tanto, nuestra investigación documental coincide con lo sugerido por GesEPOC, pues en el estudio de Larriba et al.(47) se identificaron estos 4 fenotipos mencionados anteriormente, mientras que en el estudio de Dal Negro et al.(48) únicamente se identificaron 3 fenotipos: reagudizador con bronquitis crónica, reagudizador con enfisema y ACO. Además, en el estudio de Larriba se observó que las exacerbaciones fueron más frecuentes en el fenotipo con bronquitis crónica, pero en el estudio de Dal Negro fueron más frecuentes en el

fenotipo enfisematoso, por ende, aunque existan varios fenotipos solo algunos de ellos son más frecuentes en la práctica clínica, por lo tanto se debe identificar si se trata de un fenotipo no agudizador o agudizador, debido a que este último independientemente de su componente enfisematoso, bronquítico o mixto ACO cuenta con más predisposición para presentar exacerbaciones, lo que genera un gran impacto tanto en la calidad de vida del paciente, así como en la estrategia terapéutica a corto o largo plazo.

Como bien sabemos por la bibliografía descrita, el diagnóstico de la EPOC se basa en reconocer los antecedentes de exposición principalmente el tabaquismo, identificar sintomatología como disnea, tos con o sin expectoración y realizar una espirometría que debe reflejar un patrón obstructivo  $<70\%$  (7-9). En este estudio tanto García, S et al.(18), así como Palmiotti et al.(49) tomaron en cuenta los parámetros antes mencionados para establecer el diagnóstico de EPOC. Además, García clasificó a los pacientes según el fenotipo y herramienta de evaluación ABCD, mientras que Palmiotti únicamente utilizó la herramienta de evaluación ABCD, lo que ayudó a identificar los diversos grupos ABCD, pero el más frecuente en el estudio de García fue el grupo A, sin embargo, en el estudio de Palmiotti fue el D; asimismo, se identificó una sobreprescripción de corticoides en los pacientes del grupo A y B, pues el 30,2 % y 44,7% de los pacientes del grupo A y B incluidos en el estudio de García recibían como terapia inicial LABA/ICS, al igual que el 16,2% y 19,75% de los pacientes de estos mismos grupos del estudio de Palmiotti, por ende, no solo se debe identificar el grado de obstrucción espirométrica o la gravedad de la EPOC, sino también poseer un amplio conocimiento de las terapias correspondientes a cada grupo para garantizar una atención de calidad al paciente.

En la EPOC es recomendable identificar y reducir la exposición a factores de riesgo, especialmente al cigarrillo, por ende, se debe motivar el abandono del hábito tabáquico mediante terapia de sustitución de nicotina e incluso con farmacoterapia como vareniclina, bupropión u otras alternativas que incluyen a los cigarrillos electrónicos, pero este último no solo contiene nicotina, sino también otros productos químicos (9,29), sin embargo, en este estudio en los artículos de Polosa et al. (50) (51) se evidenció que el hábito tabáquico disminuyó significativamente al usar terapias basadas en HTP, HTP/cigarrillos convencionales, AE y AE/cigarrillo convencional ( $p<0,05$ ), además, HTP, AE y AE/cigarrillo convencional disminuyeron significativamente las exacerbaciones a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses ( $p<0,05$ ), sin embargo, HTP/cigarrillo

convencional solo disminuyó significativamente las exacerbaciones a los 36 meses ( $p=0,021$ ), por consiguiente se puede considerar los HTP y los AE como una opción tanto para la abstinencia al cigarrillo, así como para disminuir las exacerbaciones, pero sus efectos sobre la salud a largo plazo se desconocen en gran medida, pues los AE contienen nicotina, glicina vegetal, carbonilos volátiles, diacetilo y diversos aromatizantes, mientras que los HTP contienen nicotina, alquitrán y nitrosaminas, por lo que deberían realizarse más ensayos clínicos sobre AE o HTP y sus efectos adversos en pacientes con EPOC.

Con respecto al entrenamiento físico en la literatura se sugiere que la actividad física en pacientes con EPOC no solo mejora la fuerza muscular, sino también la calidad de vida (7), En la presente investigación se identificó información similar, pues tanto en el estudio de Moezy et al.(52), así como en el estudio de Paneroni et al.(53) al valorar el cuestionario SGRQ se evidenció una disminución significativa de su puntaje ( $p=0,013$  y  $p=0,0001$  respectivamente), lo que se traduce en una mejor calidad de vida; además, en ambos de una mejoría significativa en la capacidad funcional, la cual fue evaluada mediante 6MWT ( $p=0,029$  y  $p=0,0001$  respectivamente). Estos hallazgos nos sugieren que el entrenamiento físico mejora la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con EPOC, por ende, en la atención de primer nivel se debe incentivar la práctica de aeróbicos, entrenamiento de fuerza-resistencia en función del grado de disnea y de su autonomía, con el objetivo de crear un hábito en el paciente y contribuir con un mejor estilo de vida.

En relación con la vacunación antigripal se ha evidenciado que esta reduce las exacerbaciones y hospitalizaciones (3,7), sin embargo, en el estudio de Kopsaftis et al.(54) que incluyó pacientes con EPOC moderada a grave se evidenció que esta disminuyó significativamente las exacerbaciones ( $p=0,006$  y  $p=0,0001$  respectivamente), pero no las hospitalizaciones ( $p=0,52$  y  $p=0,09$  respectivamente), mientras que en el estudio de Bao et al.(55) en un subgrupo de pacientes con FEV1 <50%, la vacuna antigripal disminuyó tanto las exacerbaciones, como las hospitalizaciones ( $p=0,01$  y  $p<0,0001$  respectivamente), por ende, se debe tener en cuenta que los pacientes con EPOC moderada a grave son más propensos a contraer infecciones por los cambios patológicos que se dan en las vías respiratorias, además, la hipersecreción de moco crea un ambiente favorecedor para el crecimiento del virus de la influenza, por lo tanto, la vacuna antigripal es de gran ayuda para reducir las exacerbaciones y en ciertos casos las hospitalizaciones,

por lo que en la atención primaria se debe recomendar enérgicamente a los pacientes con EPOC que se apliquen la vacuna antigripal.

En la literatura expuesta anteriormente se evidenció que la VNI puede mejorar tanto la supervivencia, así como disminuir el riesgo de ingresos hospitalarios en pacientes con EPOC estable muy grave, en casos de hipercapnia diurna y en insuficiencia respiratoria aguda (1,9), este estudio coincide con lo expuesto en la literatura, puesto que en los estudios de Nagata et al.(56) y en el estudio de Storgaard et al.(57) que incluyeron a pacientes con EPOC moderada a grave e insuficiencia respiratoria se evidenció que HFNC/LTOT es superior a LTOT, pues disminuyó significativamente el puntaje de la escala SGRQ ( $p<0,01$  y  $p=0,002$  respectivamente), al igual que las exacerbaciones y hospitalizaciones ( $p<0,001$  y  $p<0,001$  respectivamente) en ambos estudios se administró aleatoriamente LTOT y HFNC/LTOT, sin embargo, fue más efectiva esta última, pues mejoró la calidad y disminuyó tanto las exacerbaciones, como las hospitalizaciones, por ende, debería considerarse frecuentemente a la hora de instaurar la ventilación no invasiva la asociación de HFNC/LTOT en lugar de la LTOT.

Los broncodilatadores se consideran como la piedra angular del tratamiento farmacológico de la EPOC, pues cuentan con beneficios sobre la calidad de vida, exacerbaciones, disnea y función pulmonar (31,58), además, en la literatura se describió un estudio doble ciego aleatorizado denominado DYNAGITO que incluyó a pacientes con EPOC moderado a grave, en el que se comparó TIO/OLO frente a TIO, pero no se evidenció que LAMA/LABA fue superior a LAMA en cuanto a la reducción de exacerbaciones (36). Asimismo, en este estudio en los artículos de Chen et al.(58) y Rabe et al.(31) al comparar LAMA frente a LAMA/LABA en pacientes con EPOC moderado a severo no se identificó diferencias en cuanto a la reducción de exacerbaciones moderadas/severas ( $p=0,28$  y  $p=0,74$  respectivamente); por tanto, antes de instaurar la terapia se debe reconocer el grado de obstrucción espirométrica, el impacto de la EPOC en la salud, intensidad de los síntomas mediante la escala CAT y mMRC, con el objetivo de establecer una terapia que se adapte a las necesidades del paciente.

Con respecto a la doble broncodilatación Sobradillo et al.(34) y Augusti et al.(9) sugieren LAMA/LABA ante LABA/ICS en pacientes sintomáticos, con riesgo de exacerbaciones, con eosinofilia  $<100$  células/ul y sin antecedentes de asma, sin embargo, LABA/ICS es

superior a LAMA/LABA en pacientes con antecedentes de asma, con exacerbaciones frecuentes o con eosinofilia en sangre  $\geq 300$  eosinófilos / $\mu$ L (59-60), por lo tanto en este estudio los autores Frith et al.(59) y Wedzicha et al.(60) compararon GLI/IND frente a SFC en pacientes con EPOC moderada/grave/muy grave, con grupos B y D y con antecedentes de una exacerbación moderada a grave en el año previo, en los que se evidenció tanto una disminución significativa de las exacerbaciones ( $p < 0,001$  estudio de Wedzicha), así como un cambio significativo del FEV<sub>1</sub> con GLI/IND en relación con SFC ( $p = 0,028$  y  $p = 0,028$  respectivamente), por ende, en este estudio se prefiere el uso de LAMA/LABA en lugar de LABA/ICS, pues se trata de pacientes sintomáticos pertenecientes al grupo B-D, con antecedentes de exacerbaciones y sin eosinofilia o asma. Estos hallazgos nos sugieren que en EPOC sintomáticos con riesgo de exacerbaciones al elegir entre LAMA/LABA o LABA/ICS se debe considerar la presencia o ausencia tanto de asma, así como de eosinofilia en sangre.

Es importante tener en cuenta que la triple terapia no es el tratamiento de primera línea en la EPOC, a pesar de que mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones en relación con LAMA, LABA/LAMA y LABA/ICS (9); por ende, en la literatura se incluyeron los estudios FULFIL y de WISDOM de pacientes con EPOC grave-muy grave con eosinofilia  $> 300$  células/ $\mu$ l, en estos se comparó la triple terapia frente a dos pilares de tratamiento (LAMA/ICS LAMA/LABA) y se evidenció una disminución significativa de las exacerbaciones (34), por tanto, en el presente trabajo se comparó ICS/LABA/LAMA frente a 3 pilares de tratamiento basados en LAMA/LABA, LABA/ICS y monoterapia tanto en el estudio de Cazzola et al.(61), así como en el estudio Rabe et al.(62) en pacientes con EPOC moderada-muy grave, con CAT  $> 10$ , eosinofilia 150-300 células/ $\mu$ l y antecedentes de al menos 1 exacerbación moderada/grave el año anterior, en los que se evidenció que la triple terapia disminuyó significativamente las exacerbaciones en relación con las terapias antes mencionadas ( $p < 0,001$ ), por ende, aun que el objetivo del tratamiento es la ralentización de la enfermedad, al instaurar terapias agresivas como la triple terapia, se debe considerar que el paciente cuente con síntomas clínicamente significativos, alto riesgo de exacerbaciones frecuentes o graves y recuento elevado de eosinófilos en sangre.

Cabe recalcar que los pacientes con EPOC moderada/muy grave cuentan con mayor riesgo de exacerbaciones, por ende, se recomienda el uso de macrólidos de forma continua

o intermitente, pues genera una disminución significativa de estas (38,39); además se han asociado con algunos efectos adversos, pero los que destacan son: las alteraciones gastrointestinales, pérdida auditiva y prolongación del intervalo QT(1,3,40). En este trabajo se identificó información similar, puesto que en los estudios de Wang et al.(63) y Cui et al.(39) se evidenció que el uso continuo o intermitente de macrólidos en pacientes con EPOC moderada- muy grave se asoció con una reducción significativa tanto de la frecuencia de las exacerbaciones ( $p=0,006$  y  $p<0,01$  respectivamente), así como del puntaje SGRQ ( $p=0,003$  y  $p<0,01$  respectivamente), por ende, se sugiere el uso de macrólidos específicamente azitromicina y eritromicina, pues cuentan con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras que muy probablemente estén relacionadas con la disminución de las exacerbaciones, pero no se debe usar deliberadamente estos antibióticos, puesto que se han asociado con múltiples efectos adversos, sin embargo, en este estudio se identificaron únicamente los efectos adversos gastrointestinales, a pesar de ello se debe valorar el riesgo beneficio antes de instaurar el tratamiento con macrólidos.

En la bibliografía descrita se menciona que los PDE4 ayudan a prevenir las exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes con EPOC grave/muy grave, con bronquitis crónica y con antecedentes de exacerbaciones moderadas/graves (23-37), sin embargo, esta terapia se ha asociado con efectos adversos como diarrea, pérdida de apetito, cefalea y dolor abdominal (9); asimismo, en esta revisión se identificaron hallazgos similares, pues tanto en el estudio de Cilli et al.(64), así como en el estudio de Singh et al.(65) se incluyeron pacientes con bronquitis crónica, con  $FEV_1 <50\%$  con  $CAT \geq 10$  y con  $mMRC \geq 2$ , en los que al asociar PDE4 con sus terapias de mantenimiento se evidenció una disminución de exacerbaciones y hospitalizaciones ( $p<0,001$   $p<0,001$  y  $p=0,005$  y  $p=0,019$  respectivamente); además, los efectos adversos evidenciados en ambos estudios fueron diarrea y pérdida de peso, por todo esto se puede considerar a los PDE4 en pacientes con bronquitis crónica, con  $FEV_1 <50\%$  y con exacerbaciones frecuentes para disminuir las exacerbaciones y hospitalizaciones, asimismo, cabe recalcar que si bien esta terapia genera diversos efectos adversos, estos son reversibles al suspender el tratamiento e incluso disminuyen con el tratamiento continuo.

En cuanto a los mABs en la literatura antes mencionada se describieron múltiples hallazgos poco favorecedores en pacientes con EPOC, pues Yousuf et al.(43) hace referencia a un estudio de infliximab, en el que no se evidenció disminución de las

exacerbaciones con este mAB, pero si un aumento en la incidencia de neumonía; sin embargo, Pavord et, al. (44) menciona el estudio METREX, en el que se evidenció disminución de las exacerbaciones al administrar 100 mg de mepolizumab en pacientes con eosinofilia significativa, asimismo, en el presente trabajo documental no se evidenció un impacto positivo de los mABs en la EPOC en las publicaciones de Calverley et, al. (66), Criner, et al.(67) y Pavord et al(68), puesto que ni MEDI8968, ni benralizumab disminuyeron significativamente las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada/moderada/muy grave ( $p>0,05$ ), sin embargo, el mepolizumab fue el único mAB que disminuyó las exacerbaciones en pacientes con eosinofilia entre 150-300 células/ul ( $p=0,04$ ). Por lo tanto, aunque los mABs actúan sobre dianas específicas que están implicadas en la fisiopatología de la EPOC, no fueron superiores al placebo en cuanto a la disminución de exacerbaciones, además, aún se está evaluando su seguridad y eficacia, por consiguiente, no se recomienda su uso en EPOC.

Finalmente, con respecto a la técnica de inhalación en la bibliografía sugiere que es importante que el paciente cuente con una buena técnica de inhalación para una óptima administración de los broncodilatadores y así poder controlar la enfermedad (1,9), en este estudio se identificó información similar, puesto que Trosini D et al.(69) en su estudio impartió la técnica de inhalación adecuada mediante telemedicina que contribuyó a una disminución significativa de los errores en la técnica de inhalación ( $p<0,001$ ), sin embargo, en el estudio de Press et al.(70) se comparó la técnica de inhalación virtual frente a la educación presencial y se evidenció un aumento similar del porcentaje de pacientes con técnica de inhalación adecuada (67% y 66% respectivamente), pero además en los pacientes intervenidos virtualmente se evidenció un menor porcentaje de exacerbaciones en relación con los intervenidos presencialmente (24% y 29% respectivamente). Esto nos sugiere que tanto la intervención virtual y presencial son igual de efectivas para mejorar la técnica de inhalación, lo que muy probablemente mejore el cumplimiento del tratamiento y la calidad de vida, por ende, indistintamente de la modalidad mediante la cual se imparta la técnica de inhalación, es fundamental que el médico la valore en cada visita de seguimiento y en caso de que evidencie errores es conveniente que enseñe la técnica correcta.

## 6.2. CONCLUSIONES

La prevalencia global de la EPOC fue de 14,5%, la edad media osciló entre 54,9 a 58,8 años, el sexo masculino fue el más afectado; el factor de riesgo que está íntimamente asociado con la EPOC fue el tabaquismo, sin embargo, otros factores incluyeron: la exposición a la biomasa, la exposición a polvo o químicos en el trabajo y la tuberculosis. Además, se identificaron fenotipos como: el no agudizador, reagudizador con bronquitis crónica, reagudizador con enfisema y el ACO.

El diagnóstico de la EPOC se basa en los antecedentes de exposición a factores de riesgo, en este estudio el más importante fue el tabaquismo; asimismo se valoró la sintomatología mediante las escalas CAT y mMRC, mismas en las que se evidenciaron puntajes  $\geq 10$  y  $\geq 2$  respectivamente, sin embargo, el gold estándar es la espirometría que reflejó una relación FEV<sub>1</sub>/FVC <70%, pues osciló entre 54,2-55,84%; además no se debe dejar de lado la herramienta de evaluación ABCD perfeccionada, puesto que permite identificar el grupo al que pertenece cada paciente, lo que es de gran ayuda para establecer el tratamiento más apropiado.

El manejo actual de la EPOC consiste en identificar y contrarrestar los factores de riesgo principalmente el consumo de cigarrillo, el cual disminuyó con HTP y AE; además, se debe instaurar un tratamiento farmacológico, en este caso se basó en el uso de broncodilatadores, corticoides, PDE4, macrólidos que fueron de gran ayuda para reducir las exacerbaciones, al igual que otras terapias no farmacológicas como la vacunación antigripal y la VNI; sin embargo, el entrenamiento físico mejoró la calidad de vida del paciente y la capacidad funcional. Por último, es importante que el paciente cuente con una buena técnica de inhalación que asegure una administración óptima del medicamento para evitar exacerbaciones.

### **6.3. LIMITACIONES**

Durante el desarrollo de la revisión bibliográfica se evidenció falta de estudios referentes a los nuevos tratamientos de la EPOC.

### **6.4. FINANCIAMIENTO**

El presente estudio fue financiado en su totalidad por el autor.

### **6.5. CONFLICTO DE INTERESES**

El autor del estudio no cuenta con ningún conflicto de interés.

## CAPÍTULO VII

### 7.1. BIBLIOGRAFÍA

1. Ulmeanu R, Fildan A, Rajnoveanu R, Mladinescu O, Toma C, Nemes R, et al. Romanian clinical guideline for diagnosis and treatment of COPD. *J Int Med Res.* 2020; 48(8):1-16.
2. Pleguezuelos E, Gimeno E, Hernández C, Palacios L, Piñera P, et al. Recomendaciones sobre tratamiento no farmacológico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la Guía española de la EPOC (GesEPOC 2017). *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(11):568-75.
3. Izquierdo A, Paredes C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2018; 12(63):3699-709.
4. Vulpi M, Liotino V, Dragonieri S, Buonamico E, Dimitri M, Capozzolo A, et al. The association of patient-reported symptoms and clinical and lung function parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase. *Expert Rev Respir Med.* 2020; 14(6):637-43.
5. Yang I, Brown J, George J, Jenkins S, McDonald C, McDonald V, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: update. *Med J Aust.* 2017; 207(10):436-42
6. Gea J. Futuro de los tratamientos biológicos en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(4):185-6.
7. Vogelmeier C, Criner G, Martínez F, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):128-49.
8. Riley C, Sciruba F. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA.* 2019; 321(8):786-95.
9. Agusti A, Beasley R, Celli B, Chen G, Halpin D, Victoria Lopez, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Macquarie University; 2021. Disponible en: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
10. Glassberg M, Csete I, Simonet E, Elliot SJ. Stem Cell Therapy for COPD. *Chest.* 2021; 160(4):1271-81.
11. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 03 de marzo 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

12. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 03 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
13. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Carga de enfermedad atribuible al uso del tabaco en Ecuador y potencial impacto del aumento del precio a través de impuestos [Internet]. Ecuador: MSP; 2015. [citado 03 de marzo 2022] Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/01/Carga-de-Enfermedad-Informe-tabaquismo-Ecuador-.pdf>
14. Palacios A, Villacrés T, Noboa H, Dorado D, Arcila J, Bardach A. La importancia de aumentar los impuestos al tabaco en Ecuador [Internet]. Buenos Aires Argentina: Instituto de efectividad clínica y sanitaria; 2020 [citado 03 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/tabaco-ecuador.pdf>
15. Hidalgo A, Rojas L, Aguilar I, Delgado L, Mateos R, López I, et al. Comparación de intervención educativa grupal frente a una individual y el autoaprendizaje en EPOC. *Med Fam SEMERGEN*. 2021; 47(4):215-23.
16. Dobler C, Farah M, Morrow A, Alsawas M, Benkhadra R, Hasan B, et al. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and evidence map. *BMJ Open*. 2019;9(5):1-4.
17. Vogelmeier C, Singh D, Han M, Rodríguez R, Ferguson G. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020; 166(1):1-7.
18. García S, Carazo L, García J, Naveiro J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: los pacientes en la vida real. Estudio LEONPOC. *Aten Primaria*. 2017; 49(10):603-10.
19. Woldeamanuel G, Mingude A, Geta T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its associated factors among adults in Abeshge District, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(181):1-9.
20. Kotaki K, Ikeda H, Fukuda T, Yuhei K, Yuki F, Kawasaki M, et al. Trends in the prevalence of COPD in elderly individuals in an air-polluted city in Japan: a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14(1):791-8.
21. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Saeedi S, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediter Health J*. 2019;25(1):47-57.
22. Siafakas N, Corlateanu A, Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017; 14(3):367-74.
23. Miravittles M, Soler J, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano J, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(6):324-35.

24. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R, Botnaru V, Siafakas N. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art." *Pulmonology*. 2020; 26(2):95-100.
25. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera M. Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):1-13.
26. Gharib S, Manicone A, Parks W. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol*. 2018;73(1):1-18.
27. Wetering C, Elko E, Berg M, Schiffers C, Stylianidis V, Van M, et al. Glutathione S-transferases and their implications in the lung diseases asthma and chronic obstructive pulmonary disease: ¿Early life susceptibility? *Redox Biol*. 2021; 43(1):1-23.
28. Kelly A, Van O, Keijzers G, Motiejunaite J, Jones P, Body R, et al. Get with the guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease in emergency departments in Europe and Australasia is sub-optimal. *Intern Med J*. 2020; 50(2):200-8.
29. Mirza S, Clay R, Koslow M, Scanlon P. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc*.2018;93(10):1488-502.
30. Malerba M, Foci V, Patrucco F, Pochetti P, Nardin M, Pelaia C, et al. Single Inhaler LABA/LAMA for COPD. *Front Pharmacol*. 2019;1(10):1-13.
31. Rabe K, Chalmers J, Miravittles M, Kocks J, Tsiligianni I, Hoz A, et al. Tiotropium/Olodaterol Delays Clinically Important Deterioration Compared with Tiotropium Monotherapy in Patients with Early COPD: a Post Hoc Analysis of the TONADO® Trials. *Adv Ther*. 2021;38(1):579-93.
32. Koarai A, Sugiura H, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, et al. Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1):1-11.
33. Pires N, Pinto P, Marçal N, Ferreira A, Rodrigues C, Bárbara C. Pharmacological treatment of COPD – New evidence. *Pulmonology*. 2019; 25(2):90-6.
34. Sobradillo P, García J, López Caro J. El tratamiento broncodilatador en la prevención de las exacerbaciones de la EPOC. *Med Fam SEMERGEN*. 2019; 45(7):479-88.
35. Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevskiy A, Chuchalin A, Leshchenko I, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13(1):183-7.
36. Calverley P, Anzueto A, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(5):337-44.

37. Phillips J. Inhaled Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitors for Inflammatory Respiratory Diseases. *Front Pharmacol.* 2020; 11(1):1-7.
38. Huckle A, Fairclough L, Todd I. Prophylactic Antibiotic Use in COPD and the Potential Anti-Inflammatory Activities of Antibiotics. *Respir Care.* 2018; 63(5):609-19.
39. Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13(1):3813-29.
40. Sethi S, Aaron S. Antibiotic Retreatment for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(4):481-2.
41. Papi A, Avdeev S, Calverley P, Cordeiro C, Jesenak M, Koblížek V, et al. Use of mucolytics in COPD: A Delphi consensus study. *Respir Med.* 2020;175(1):1-24.
42. Accortt N, Chung J, Bonafede M, Limone B, Mannino D. Retrospective analysis to describe associations between tumor necrosis factor alpha inhibitors and COPD-related hospitalizations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12(1):2085-94.
43. Yousuf A, Brightling C. Biologic Drugs: A New Target Therapy in COPD? *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018; 15(2):99-107.
44. Pavord ID. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(6):1983-91.
45. Echazarreta A, Arias S, Olmo R, Giugno E, Colodenco F Arce S, et al. Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 6 aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC.AR. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(5):260-9.
46. Fang L, Gao P, Bao H, Tang X, Wang B, Feng Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):421-30.
47. Larriba A, Méndez E, González J, Capón J, Díaz Á, Peleteiro B, et al. Estimación de la prevalencia de los fenotipos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio ADEPOCLE. *Nutr Hosp.* 2017;34(1):180-5.
48. Dal Negro W, Carone M, Cuttitta G, Gallelli L, Pistolesi M, Privitera S, et al. Prevalence and clinical features of most frequent phenotypes in the Italian COPD population: the CLIMA Study. *Multidiscip Respir Med.* 2021;16(790):116-25.
49. Palmiotti G, Lacedonia D, Liotino V, Schino P, Satriano F, Di Napoli PL, et al. Adherence to GOLD guidelines in real-life COPD management in the Puglia region of Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13(1):2455-62.
50. Polosa R, Morjaria J, Prosperini U, Busà B, Pennisi A, Gussoni G, et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Intern Emerg Med.* 2021;16(3):687-96.

51. Polosa R, Morjaria J, Prosperini U, Busà B, Pennisi A, Malerba M, et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11(1):1-15.
52. Moezy A, Erfani A, Mazaherinezhad A, Javad S. Downhill walking influence on physical condition and quality of life in patients with COPD: A randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2018;32(1):283-90.
53. Paneroni M, Simonelli C, Vitacca M, Ambrosino N. Aerobic Exercise Training in Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(8):541-8.
54. Kopsaftis Z, Wood R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Airways Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6) 1-23.
55. Bao W, Li Y, Wang T, Li X, He J, Wang Y, et al. Effects of influenza vaccination on clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;68(1):1-9.
56. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, Shiraki A, Kitajima T, Kadowaki T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):432-9. 64.
57. Storgaard L, Hockey H, Laursen B, Weinreich U. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13(1):1195-205.
58. Chen C, Chen W, Huang C, Hsiang Y, Sheu C, Chen Y, et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations *versus* LAMA monotherapy in the prevention of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14(1):1-10.
59. Frith P, Ashmawi S, Krishnamurthy S, Gurgun A, Hristoskova S, Pilipovic V, et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology.* 2018;23(12):1152-9.
60. Wedzicha J, Singh D, Tsiligianni I, Jenkins C, Fucile S, Fogel R, et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium *versus* salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: a post-hoc analysis in the FLAME study. *Respir Res.* 2019;20(1):1-8.
61. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera M. Triple therapy *versus* single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1-14.

62. Rabe K, Martínez F, Ferguson G, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
63. Wang Y, Zijp TR, Bahar M, Kocks J, Wilffert B, Hak E. Effects of prophylactic antibiotics on patients with stable COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(12):3231-43.
64. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis.*2019;11(4):1100-5.
65. Singh D, Martínez F, Watz H, Bengtsson T, Maurer B. A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD. *Respir Res.* 2020;21(1):47.
66. Calverley P, Sethi S, Dawson M, Ward C, Finch D, Penney M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2017;18(1):1-12.
67. Criner G, Celli B, Brightling C, Agustí A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019; 381(11):1023-34.
68. Pavord I, Chanez P, Criner G, Kerstjens H, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.*2017;377(17):1613-29.
69. Trosini V, Lafoeste H, Regard L, Malrin R, Galarza M, Amarilla C, et al. A Telemedicine Intervention to Ensure the Correct Usage of Inhaler Devices. *Telemed E-Health.* 2020;26(11):1336-44.
70. Press V, Arora V, Kelly C, Carey K, White S, Wan W. Effectiveness of Virtual vs In-Person Inhaler Education for Hospitalized Patients with Obstructive Lung Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.*2020;3(1):1-13.

## 7.2. ABREVIATURAS

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**FEV<sub>1</sub>:** volumen máximo de aire espirado en el primer segundo.

**FVC:** capacidad vital forzada.

**LAMA:** anticolinérgicos de acción larga.

**LABA:** agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada.

**ACO:** EPOC-asma

**ICS:** corticoides inhalados

**Anti-IL-8:** el anticuerpo anti-interleuquinas-8.

**MAPK-p38:** proteinquinasa activado por el mitógeno p38.

**TNF:** factor de necrosis tumoral.

**IL-5:** interleuquinas 5.

**CMM:** células madre mesenquimales.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**IECS:** Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.

**GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

**Pink puffer:** soplador rosado.

**AAT:** alfa-1-antitripsina.

**PCR:** proteína C reactiva.

**MMP-12:** metaloproteinasas-12 de matriz.

**GST:** glutatión S-transferasa.

**mMRC:** escala de disnea modificada.

**CAT:** cuestionario de la evaluación de la EPOC.

**PCV13:** vacuna neumocócica conjugada.

**PPSV23:** vacuna neumocócica polisacárida.

**La vacuna contra Tdap:** vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina.

**AMP cíclico:** adenosín monofosfato cíclico.

**SABA:** b2 agonistas de acción corta.

**FF:** formoterol.

**SAL:** salmeterol.

**IND:** indacaterol.

**OLO:** olodaterol.

**VIL:** vilanterol.

**SAMA:** anticolinérgicos de acción corta.

**GesEPOC:** Guía española de la EPOC.

**PDE4:** inhibidores de la fosfodiesterasa-4.

**NAC:** N-acetilcisteína.

**IL-1:** interleucina 1.

**6MWT:** Prueba de la marcha de seis minutos.

**HTP:** productos de tabaco calentado.

**AE:** cigarrillos electrónicos.

**HFNC:** oxigenoterapia a alto flujo por cánula nasal.

**LTOT:** oxigenoterapia a largo plazo.

**GLY:** glicopirronio.

**TIO:** tiotropio.

**SFC:** salmeterol/fluticasona.

**VNI:** ventilación no invasiva.

**CPAP:** presión positiva continua en las vías respiratorias.

**NPPV:** ventilación no invasiva con presión positiva.

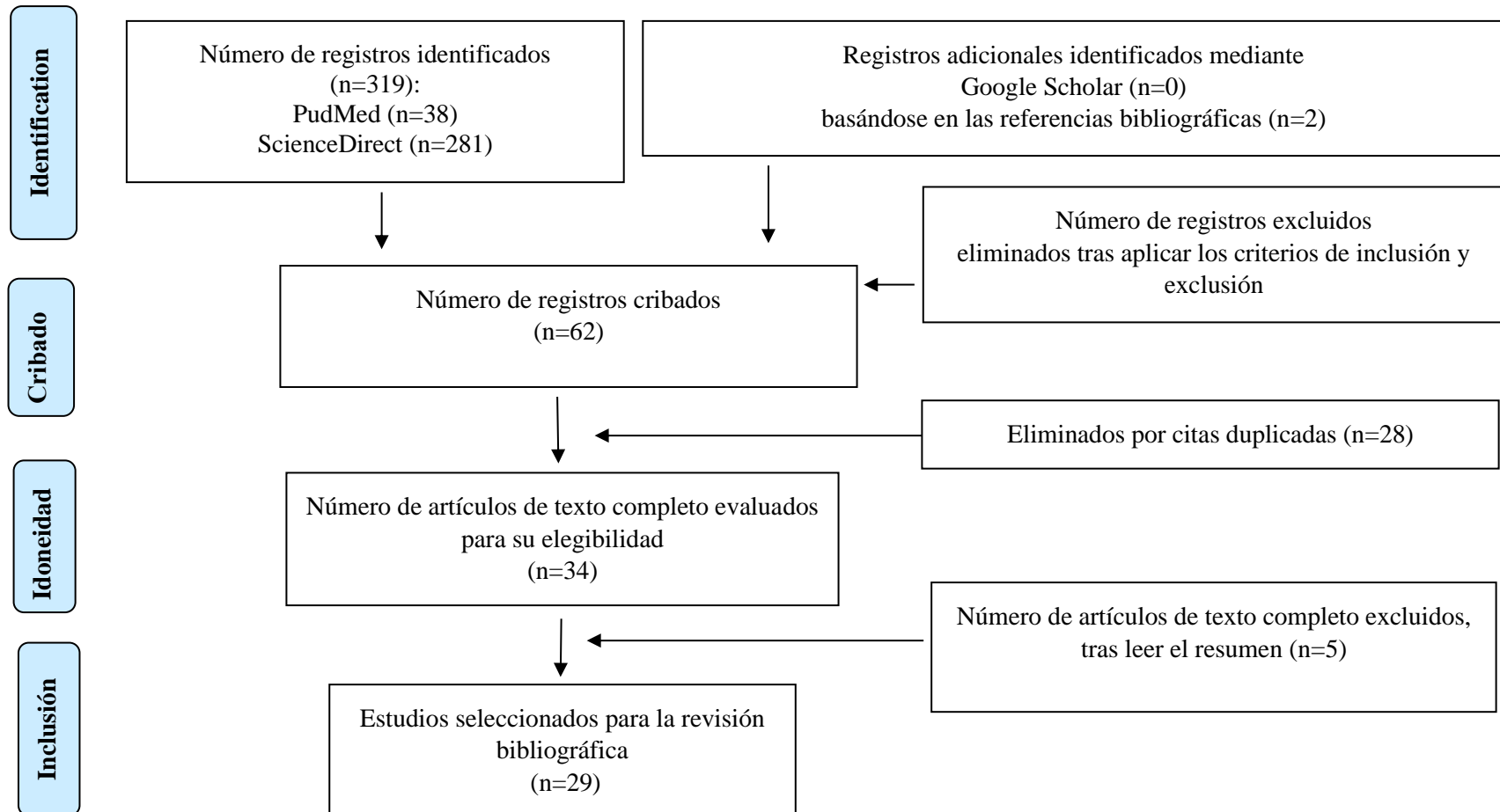
**mABs:** anticuerpo monoclonal.

**TTG V:** intervención virtual.

**TTG:** intervención presencial.

### 7.3. ANEXOS

#### ANEXO 1 Estructuración del proceso de elegibilidad



Fuente: Andrea Cevallos, 2021

## ANEXO 2 Evaluación del riesgo de sesgo

| Posibles<br>riesgos<br>de sesgos | Posibles                             |                               |  |   |                                 |  |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------------------------|--|
|                                  | Generación de la secuencia aleatoria | Ocultamiento de la asignación | Cegamiento de los participantes y del personal | Cegamiento de los evaluadores del resultado | Datos de resultados incompletos | Notificación selectiva de los resultados |
| <b>Estudios incluidos</b>        |                                      |                               |  |   |                                 |  |
| Echazarreta, et al.              | ●                                    | ●                             | ●  | ?   | ?                               | ●  |
| Fang et al.                      | ●                                    | ?                             | ●  | ●   | ●                               | ?  |
| Larriba et, al.                  | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Dal Negro et, al.                | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ?  |
| García, et al.                   | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ?                               | ●  |
| Palmiotti et al.                 | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Polosa et al.                    | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ?  |
| Polosa et al.                    | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ?                               | ●  |
| Moezy et al.                     | ●                                    | ?                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Paneroni, et al.                 | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Kopsaftis et al.                 | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ?  |
| Bao, et al.                      | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ●  |
| Nagata et al.                    | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ?                               | ●  |
| Storgaard et al.                 | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Chen, et al.                     | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Rabe et al.                      | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |
| Frith et al.                     | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ?                               | ●  |
| Wedzicha et al.                  | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ●  |
| Cazzola et al.                   | ●                                    | ●                             | ●  | ?   | ●                               | ●  |
| Rabe et al.                      | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ●  |
| Wang et al                       | ●                                    | ●                             | ●  | ?   | ●                               | ●  |
| Cui et al.                       | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ●  |
| Cilli et al.                     | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ?                               | ●  |
| Singh et al.                     | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ?                               | ●  |
| Calverley et, al.                | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ●  |
| Criner, et al.                   | ●                                    | ●                             | ?  | ?   | ●                               | ●  |
| Pavord et al.                    | ●                                    | ●                             | ?  | ●   | ●                               | ●  |
| Trosini et al.                   | ●                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ?  |
| Press et al.                     | ?                                    | ●                             | ●  | ●   | ●                               | ●  |

● Bajo riesgo de sesgo    ? Riesgo incierto de sesgo    ● Alto riesgo de sesgo

**ANEXO 6 Tabla del cronograma de actividades**

| Actividades                | Mes   |       |       |       |       |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                            | Mes 1 | Mes 2 | Mes 3 | Mes 4 | Mes 5 |
| Aprobación del tema        |       |       |       |       |       |
| Aprobación de Rubrica 1    | X     |       |       |       |       |
| Recolección de información |       | X     | X     |       |       |
| Análisis de información    |       | X     | X     | X     |       |
| Aprobación de la rúbrica 2 |       |       |       |       | X     |
| Presentar pares revisores  |       |       |       |       | X     |
| Sustentación               |       |       |       |       | X     |

**Fuente:** Andrea Cevallos, 2021

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

ANDREA ELIZABETH CEVALLOS ATARIHUANA portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 1105099269. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, MANEJO ACTUAL” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de enero de 2022

F: .....  


ANDREA ELIZABETH CEVALLOS ATARIHUANA

C.I. 1105099269