



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC):  
MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ELECCIÓN Y TRATAMIENTO INDICADO  
USADO CON MAYOR FRECUENCIA PARA EVITAR AGUDIZACIONES

CUEVA CHENCHE MARINA ELIZABETH  
MÉDICA

MACHALA  
2018



**UTMACH**

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD**

**CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC):  
MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ELECCIÓN Y TRATAMIENTO  
INDICADO USADO CON MAYOR FRECUENCIA PARA EVITAR  
AGUDIZACIONES**

**CUEVA CHENCHE MARINA ELIZABETH  
MÉDICA**

**MACHALA  
2018**



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC): MÉTODO  
DIAGNÓSTICO DE ELECCIÓN Y TRATAMIENTO INDICADO USADO CON  
MAYOR FRECUENCIA PARA EVITAR AGUDIZACIONES

CUEVA CHENCHE MARINA ELIZABETH  
MÉDICA

ARCINIEGA JACOME LUIS ALFONSO

MACHALA, 09 DE JULIO DE 2018

MACHALA  
09 de julio de 2018

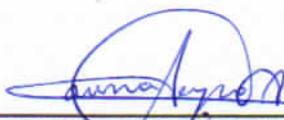
**Nota de aceptación:**

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): método diagnóstico de elección y tratamiento indicado usado con mayor frecuencia para evitar agudizaciones, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



---

ARCINIEGA JACOME LUIS ALFONSO  
1000723096  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA  
0302005913  
ESPECIALISTA 2



---

CARDENAS LOPEZ OSWALDO EFRAIN  
1801392489  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: lunes 09 de julio de 2018 - 17:49

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC método diagnóstico de elección y tratamiento indicado usado con mayor frecuencia para evitar agudizaciones.docx (D40285420)

**Submitted:** 6/20/2018 10:46:00 PM

**Submitted By:** mcueva\_est@utmachala.edu.ec

**Significance:** 7 %

### Sources included in the report:

<http://www.archbronconeumol.org/es-guia-espanola-epoc-gesepoc-tratamiento-articulo-S0300289612001159>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289615000642>

[http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_468\\_EPOC\\_AP\\_AE.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf)

[http://www.dicaf.es/dicafdigest\\_card.php?id=6655](http://www.dicaf.es/dicafdigest_card.php?id=6655)

### Instances where selected sources appear:

6

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, CUEVA CHENCHE MARINA ELIZABETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): método diagnóstico de elección y tratamiento indicado usado con mayor frecuencia para evitar agudizaciones, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 09 de julio de 2018



CUEVA CHENCHE MARINA ELIZABETH  
0705854958

## RESUMEN

Introducción: la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología crónica, compleja, heterogénea, caracterizada por síntomas respiratorios de aparición continua y limitación del flujo del aire, representa un problema sanitario con gran impacto en la población de 40 años de edad o más. Objetivo: determinar el método diagnóstico de elección en la EPOC y tratamiento indicado usado con mayor frecuencia para evitar agudizaciones. Método: Estudio descriptivo retrospectivo, realizado mediante búsquedas de publicaciones de artículos científicos en revistas médicas electrónicas Google scholar, PubMed, Elsevier, Cochrane, entre otros, de los cuales se tomaron las referencias bibliográficas para la elaboración de la presente revisión. Resultados: se pudo determinar el método diagnóstico de elección en la EPOC es la sospecha clínica a todo paciente adulto con exposición a factores de riesgo, acompañado de tos crónica con o sin expectoración o disnea el cual se confirma habitualmente con la espirometría, proporciona una descripción útil de la gravedad y cambios patológicos en la EPOC, es el estándar de oro para el diagnóstico, mientras que su tratamiento está relacionado con el riesgo y el fenotipo del paciente. Conclusión: El diagnóstico de la EPOC está basado en la clínica acompañada con examen complementario como es la espirometría un método muy poco frecuente pero es de gran ayuda ya que nos permite describir la gravedad y los cambios patológicos en la enfermedad, su tratamiento se basa en su nivel de riesgo y al fenotipo que presente el paciente.

**Palabras Claves:** EPOC, Espirometría, Crónica, Síntomas Respiratorio, Fenotipo

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic, complex, heterogeneous pathology, characterized by respiratory symptoms of continuous onset and limitation of air flow, represents a health problem with great impact on the population of 40 years of age or more. **Objective:** to determine the diagnostic method of choice in COPD and the indicated treatment used most frequently to avoid exacerbations. **Method:** Retrospective descriptive study, carried out through searches of publications of scientific articles in electronic medical journals Google scholar, PubMed, Elsevier, Cochrane, among others, from which bibliographic references were taken for the preparation of the present review. **Results:** it was possible to determine the diagnostic method of choice in COPD is the clinical suspicion to all adult patients with exposure to risk factors, accompanied by chronic cough with or without expectoration or dyspnea which is usually confirmed with spirometry, provides a description Useful for the severity and pathological changes in COPD, it is the gold standard for diagnosis, while its treatment is related to the patient's risk and phenotype. **Conclusion:** The diagnosis of COPD is based on the clinic accompanied by a complementary examination, such as spirometry, a very rare method but it is very helpful since it allows us to describe the severity and pathological changes in the disease, its treatment is based on its level of risk and the phenotype that the patient presents.

**Key Words:** COPD, Spirometry, Chronic, Respiratory Symptoms, Phenotype

## ÍNDICE

### CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	5
II.	DESARROLLO.....	7
	2.1 DEFINICIÓN: .....	7
	2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
	2.3 ETIOLOGIA .....	7
	2.4 DIAGNÓSTICO.....	7
	2.4.1 SOSPECHA CLÍNICA.....	8
	2.4.2. ESPIROMETRÍA.....	8
	2.4.3 OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	9
	2.4.3.1Radiografía simple de tórax.....	9
	2.4.3.2 Tomografía computarizada de tórax.....	9
	2.4.3.3 Análisis de sangre.....	9
	2.4.3.4 Prueba de marcha de 6 minutos.....	10
	2.5 NIVEL DE RIESGO.....	10
	2.6 TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE.....	10
	2.6.1 MEDIDAS GENERALES.....	10
	2.6.1.1 Vacunación.....	10
	vacunas antigripales.....	10
	vacunas antineumocócica.....	10
	2.6.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE INICIO EN PACIENTES CON EPOC EN FASE ESTABLE.....	11
	2.6.2.1 Broncodilatadores de corta duración.....	11
	2.6.2.2 Broncodilatadores de larga duración.....	11
	2.6.2.2 Terapia doble broncodilatadora.....	12
	2.6.2.2 Teofilina.....	12
	2.6.2.2 Corticosteroides inhalados.....	12
	2.6.2.2 Mucolíticos.....	13
	2.6.2.2 Inhibidores de la fosfodiesterasa-4.....	13
	2.6.2.2 Triple terapia (LAMA/LABA/CI).....	14
	2.6.2.2 Antibióticos en la EPOC estable.....	14
	Macrólidos en fase estable.....	15
	Quinolonas en fase estable.....	15

2.6.2 OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ESPECÍFICOS.....	15
2.6.2.1 Oxigenoterapia crónica domiciliaria.....	15
2.6.2.1 Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina.....	15
2.6.2.1 Dispositivos de inhalación.....	15
III. DISCUSIÓN.....	17
IV CONCLUSIÓN.....	20
V BIBLIOGRAFÍA.....	21

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se la define como una patología crónica caracterizada por síntomas respiratorios de aparición continua y limitación del flujo del aire.<sup>(1)</sup> Esta patología representa un problema sanitario con gran impacto en la población de 40 años de edad o más con una incidencia que va en aumento causando importantes costes socioeconómicos.<sup>(2)</sup> con una prevalencia global de 10% en adultos.<sup>(3)</sup>

En el año 2016 murieron 2.9 millones de personas en el mundo como consecuencia de esta patología colocándola como la 6ta causa de muerte, por lo tanto la organización mundial de la salud ha pronosticado que el 2030 causara 8.3% de las muertes y será la tercera causa de muerte.<sup>(4)</sup> En Ecuador no hay un datos estadístico exacto sobre la morbilidad y mortalidad de la EPOC solo se hace referencia datos obtenidos en el 2016 la cual nos indica sobre las enfermedades respiratorias crónicas ocupando el lugar 8 de mortalidad con 2.76% en el sexo masculino y 8vo con un 2.60% en las mujeres.<sup>(5)</sup>

Para tener un diagnóstico de la EPOC es necesario dos factores tales como la presencia de obstrucción y la exposición a un tóxico inhalado de forma mantenida por lo cual uno de los principales tóxicos inhalado es el humo del tabaco aunque también la exposición a otro tóxicos como químicos volátiles se describe como causa de obstrucción bronquial crónica, sin embargo también podemos encontrar con frecuencia a pacientes que son expuesto a estas sustancias y también fuman o han fumado y esto ocasiona una difícil determinación en qué grado ha contribuido cada una de estas sustancias a la aparición de la EPOC.<sup>(6)</sup>

La atención primaria se enfrenta a muchos desafíos en diagnóstico y tratamiento de la EPOC que se va a encontrar diferentes fenotipos clínico y estos requieren un enfoque de tratamiento personalizado, el personal de atención primaria desconocen las directrices y recomendaciones para un correcto diagnóstico y tratamiento, esté a su vez puede contribuir a afectar la calidad de vida del paciente.<sup>(7)</sup>

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una enfermedad distinta al asma el cual es de inicio en la edad adulta, algunos pueden presentar una variedad de formas de enfermedad, aproximadamente del 15% al 20% de los pacientes con EPOC pueden presentar características del asma, la cuales se describe como superposición de asma-EPOC (ACO).<sup>(8)</sup> Además se ha comprobado que el déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) es un desorden genético asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>(9)</sup>

Dentro del tratamiento de la EPOC están los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados (ICS) sin embargo la recomendación del uso de estos difiere ampliamente, por lo tanto los médicos deben tener confianza en su diagnóstico para que se garantice la administración del mismo. <sup>(8)</sup>

Por lo antes expuesto, en este contexto, es necesario determinar un correcto diagnóstico, con el propósito de buscar un tratamiento individualizado y así prevenir las complicaciones que pueden derivar de la falta del mismo. De esta forma, se pretende establecer el tratamiento de elección en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) para evitar posibles agudizaciones que se puedan presentar.

## II. DESARROLLO

### 2.1 DEFINICIÓN:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se la define como una patología compleja, heterogénea, prevenible tratable caracterizada por la limitación persistente del flujo de aire la cual generalmente es progresiva además presenta comorbilidades que contribuyen a muchos fenotipos clínicos los cuales van a presentar diferentes características tanto pulmonares como extrapulmonares.<sup>(7)</sup>

### 2.2. EPIDEMIOLOGÍA:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene una prevalencia en individuos entre 40 a 80 años de edad en España, en el año 2016 murieron 2.9 millones de personas en el mundo como consecuencia de esta patología colocándola como la 6ta causa de muerte, por lo tanto la organización mundial de la salud ha pronosticado que el 2030 causara 8.3% de las muertes y será la tercera causa de muerte.<sup>(4)</sup>

### 2.3. ETIOLOGÍA:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dentro de las etiologías tenemos el consumo de tabaco sólo el 50% de fumadores desarrollan a lo largo de su vida EPOC, el tabaquismo pasivo este es un factor de riesgo aunque se produzcan riesgos de salud inferior a los del tabaquismo activo, quema de combustible biomasa se estima que las personas expuesta presenta un riesgo de presentar EPOC.<sup>(10)</sup>

### 2.4. DIAGNÓSTICO:

Es importante realizar un buen diagnóstico a menudo se diagnostica de manera errónea y se trata de manera inapropiada, en los Estados Unidos el 50% de los adultos con EPOC se diagnostican de forma erróneo o se encuentran sin diagnóstico.<sup>(8)</sup>

La Ges EPOC 2017 nos presenta 4 puntos clave para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

1. Una limitación al flujo del aire el cual es no completamente reversible es importante para el diagnóstico de la EPOC.
2. Es de gran importancia diagnosticar la EPOC en fases precoces.
3. Determinar el nivel de riesgo nos va a permitir una racionalización de los recursos en la atención al paciente con EPOC.

4. Determinar el fenotipo en pacientes de alto riesgo nos permite personalizar al tratamiento.

**2.4.1. SOSPECHA CLÍNICA:** Se considera una sospecha clínica a todo paciente adulto con exposición a factores de riesgo, principalmente los que presenten hábito tabáquico por un tiempo prolongado acompañado de tos crónica con o sin expectoración o disnea, las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son inespecíficas en etapas tempranas ya que la sintomatología es mínima y la progresión e intensidad es muy variable en cada persona.<sup>(10)</sup>

La tos de forma crónica y la expectoración suelen preceder a la obstrucción de la vía aérea y no todos los paciente que presentan esta sintomatología terminan desarrollando la enfermedad, mientras que la disnea es el principal síntoma de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica produciendo la mayor pérdida de la calidad de vida del paciente, el cual se va caracterizando en cada individuo ya que puede presentarse en paciente de mayor edad y aparecer en fases avanzadas de forma persistente empeorando al momento de realizar ejercicio y desarrollarse en forma progresiva.<sup>(10)</sup>

Ser productiva sin tener relación con el grado de obstrucción del flujo aéreo, la expectoración suele ser mucoide por lo cual hay que valorar las características tales como el cambio de color o del volumen cuando se presenta mayor a 30 ml/día sugiriendo presencia de bronquiectasia puede acompañarse de otros síntomas como sibilancias, opresión torácica, pérdida de peso, anorexia, depresión y ansiedad.<sup>(10)</sup>

**2.4.2. ESPIROMETRÍA:** El diagnóstico se confirma habitualmente con la espirometría, pero existen pocos estudios sobre el uso de la espirometría documentada en la práctica clínica diaria, esta proporciona una descripción útil de la gravedad y cambios patológicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>(11)</sup>

De acuerdo a las guías de interpretación de espirometría de la ATS/ERS, la respuesta broncodilatadora se mide utilizando el porcentaje de cambio en el FEV1 y/o FVC según su valor basal. Incrementos de 12% y 200 ml en el VEF1 y CVF comparados con el valor basal son sugestivos de una respuesta broncodilatadora significativa.<sup>(12)</sup>

Un valor de FEV1/FVC post broncodilatador menor a 0.70 confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo, representando una prueba no invasiva y ampliamente accesible a pesar de su sensibilidad, a medición del flujo espiratorio máximo no se puede usar por sí solo como única prueba diagnóstica debido a su débil especificidad.<sup>(13)</sup>

Esta prueba nos puede dar un infradiagnóstico en pacientes jóvenes y sobrediagnóstico en pacientes de edad avanzada, a pesar de la existencia de la posibilidad de un infradiagnóstico y sobrediagnóstico.<sup>(10)</sup>

### **2.4.3. OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:**

#### **2.4.3.1 Radiografía simple de tórax:**

La podemos encontrar normal en su mayoría o presentar signos de hiperinflación pulmonar, atenuación vascular y enfisema además se puede detectar bullas, zonas radiolucidas o signos de HTP (Hipertensión pulmonar), su sensibilidad para el diagnóstico de EPOC es baja pero es muy útil para detectar enfisema, muy útil para descartar complicaciones por lo cual se debe solicitar para valoración inicial.<sup>(10)</sup>

#### **2.4.3.2 Tomografía computarizada de tórax:**

Nos permite valorar los cambios patológicos en la estructura pulmonar asociados a la EPOC y separar los diversos fenotipos la enfermedad de la vía aérea o del enfisema, vamos a encontrar un engrosamiento de la pared de las vías respiratorias estrechamiento del lumen y la destrucción del parénquima que ocurren en la EPOC.<sup>(10)</sup>

La gravedad de la disnea se correlaciona con la medida cuantitativa del enfisema y con el grosor de la vía aérea en la TC, aunque estos también puede asociarse a síntomas de bronquitis crónica y agudizaciones frecuentes, este método diagnóstico es muy útil en los pacientes con fenotipo agudizador, puede demostrar la presencia de bronquiectasia.<sup>(10)</sup>

#### **2.4.3.2 Análisis de sangre:**

El hemograma no suele presentar alteraciones a menos que se presenten complicaciones. La leucocitosis con neutrofilia puede aparecer en las exacerbaciones de causa infecciosa. Una leucocitosis leve puede deberse al tabaquismo activo o al tratamiento con corticosteroides.<sup>(10)</sup>

La poliglobulina está relacionada con la gravedad y la antigüedad de la IR (insuficiencia respiratoria), pueden presentar anemia en un 12.6% en varones y 18.5% en mujeres con EPOC, esta se encuentra relacionada con la inflamación sistémica.<sup>(10)</sup>

La eosinofilia puede hacer pensar en la posibilidad de un ACO, los niveles de eosinófilos en sangre muestran un gran potencial como biomarcador pronóstico y pronóstico en el tratamiento clínico de la EPOC; sin embargo, se necesita más investigación para determinar las implicaciones precisas para la atención clínica de pacientes con EPOC.<sup>(14)</sup>

Hallazgos sugieren que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave pueden exhibir un "estado inflamatorio", caracterizado por una mayor relación IL-6, IL-6 / IL-10 y una menor concentración de IL-10.<sup>(15)</sup>

En pacientes con EPOC se debe valorar la concentración de alfa-1 antitripsina a nivel plasmático.<sup>(10)</sup> una concentración baja (menor 20% del valor normal), se debe examinar a los familiares.<sup>(13)</sup>

#### **2.4.3.3 Prueba de marcha de 6 minutos:**

En esta prueba se debe, hacer recorrer al paciente por un tiempo de 6 minutos, en un terreno plano con su respectivo protocolo. Con esta prueba se ha permitido pronosticar la supervivencia y los reingresos hospitalarios por presentar exacerbación.<sup>(10)</sup>

#### **2.5 NIVEL DE RIESGO:**

La estratificación se basa esencialmente en criterios funcionales (porcentaje de FEV1 tras broncodilatación) y clínicos (grado de disnea y exacerbaciones), GesEPOC 2017 propone una nueva clasificación en dos niveles de riesgo. Aunque la clasificación no ha sido validada prospectivamente.<sup>(10)</sup>

- **Bajo riesgo:** pacientes que cumplan los siguientes criterios como el FEV, tras broncodilatación  $\geq 50\%$ , disnea según MRC modificado de 0-2, exacerbación en el último año de 0-1 sin riesgo.
- **Alto riesgo:** el paciente debe cumplir por lo menos 1 criterio el FEV  $< 50\%$ , disnea según MRC modificado  $> 2$  o  $= 2$  con tratamiento, exacerbación en el último año 2 o más o 1 ingreso

#### **2.6 TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE**

Este tratamiento tiene 3 objetivos básicamente son:

- reducir la sintomatología de la patología
- reducir la frecuencia y la gravedad
- mejorar el pronóstico, controlar la enfermedad y reducir el riesgo.<sup>(13)</sup>

**2.6.1 MEDIDAS GENERALES:** las medidas que se debe tener en los pacientes con EPOC tales como: el abandono del tabaco, una correcta nutrición, evaluación y tratamiento de las comorbilidades que pueden presentar, la vacunación.<sup>(10)</sup>

##### **2.6.1.1 Vacunación:**

- Las vacunas antigripales nos permiten reducir el riesgo de exacerbaciones que están relacionadas infecciones de vías respiratorias bajas que requieren hospitalización y la muerte de estos pacientes, por esto está recomendó aplicar anualmente.<sup>(13)</sup>
- Las vacunas antineumocócica se recomiendan 2 vacunas la PCV13 Y PPSV23. En pacientes menores de 65 años y en los que presentan EPOC

grave la vacuna PPSV23 , esta reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en estos pacientes, la Vacuna PCV13 se recomienda en pacientes mayores 65 años presentando una protección significativa a la neumonía bacteriana y no bacteriana.<sup>(13)</sup> En pacientes fumadores se recomienda la vacunación antineumocócica VNC13 utilizando una sola dosis conjugada con 13 serotipos independiente de la edad o carga de consumo.<sup>(10)</sup>

## **2.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE INICIO EN PACIENTES CON EPOC EN FASE ESTABLE:**

**2.6.2.1. Broncodilatadores de corta duración:** actúa aumentando el FEV y modifica otras variables espirométricas, estos 2 tipos los cuales tiene gran eficacia para para el control de la sintomatología de presentación ocasional y ayuda en la tolerancia al esfuerzo <sup>(10)</sup>:

- anticolinérgicos (SAMA), bromuro de ipatropio
- beta 2 agonista de acción corta (SABA)

Son de uso ubicuo, tanto en las exacerbaciones como durante la EPOC estable, sus efectos adversos se encuentran bien caracterizados e incluyen desde temblor distal hasta alteraciones electrocardiográficas y metabólicas.<sup>(16)</sup>

### **2.6.2.2. Broncodilatadores de larga duración**

**2.6.2.2.1. beta-2 adrenérgicos:** encontramos al salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol e indacaterol (LABA), estos relajan el músculo liso de las vías aéreas mediante estimulación de los receptores adrenérgicos beta produciendo un antagonismo funcional frente a la broncoconstricción, el salmeterol y el formoterol se aplica 2 veces al día proporcionando una mejora significativa en cuanto al FEV y los volúmenes pulmonares, carecen de efecto sobre la mortalidad o la rapidez del deterioro de la función pulmonar.<sup>(13)</sup>

El indacaterol se administra una vez al día aporta una mejora en cuanto a la dificultad respiratoria, estado de salud y la tasa de exacerbaciones, olodaterol y el vilanterol se administra una vez al día y mejora la función pulmonar y los síntomas.<sup>(13)</sup>

**2.6.2.2.1 anticolinérgicos o antimuscarínicos (LAMA):** tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio, estos bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 expresado en el músculo liso de las vías aéreas <sup>(13)</sup>

- duración de 12 horas: aclidinio, salmeterol y formoterol
- duración de 24 horas : tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol

Se recomienda para los pacientes en tratamiento con un BDLA un LAMA ya que este tiene mayor prevención de las agudizaciones según estudios que se han realizado.<sup>(10)</sup>

**2.6.2.2 Terapia doble broncodilatadora:** Las combinaciones LAMA / LABA son tratamientos efectivos en pacientes con EPOC, la combinación de broncodilatadores de diferentes clases, con diferentes mecanismos y duraciones de acción, puede mejorar la broncodilatación con un menor riesgo de eventos adversos en comparación con el aumento de la dosis de monoterapia con broncodilatador. Combinaciones LAMA / LABA esta permite relajarse directamente el músculo liso bronquial a través de la estimulación de los beta 2 adrenorreceptores con un LABA e indirectamente relajar el músculo liso a través de la inhibición del neurotransmisor acetilcolina en los receptores muscarínicos con una LAMA.<sup>(7)</sup>

Indacaterol / glycopyrronium (IND / GLY) 110/50 mcg fue el primer agonista de acción prolongada (LABA) / antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) de acción prolongada de larga duración, aprobado en Europa para el tratamiento de EPOC. El desarrollo de IND / GLY fue impulsado por la necesidad de mejorar el control de los síntomas y la frecuencia de la exacerbación.<sup>(17)</sup>

**2.6.2.3. Teofilinas:** fármacos broncodilatadores débiles, es una de las drogas más comúnmente recetadas en todo el mundo para el tratamiento del asma y la EPOC. Algunos estudios muestran que todavía se prescribe en el 35% de los pacientes con EPOC. A pesar de que se utiliza en todo el mundo, en los países industrializados el papel de la teofilina ha cambiado drásticamente en las últimas décadas y se ha convertido en un tratamiento de tercera línea pacientes controlados.<sup>(18)</sup>

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa y el aumento de cAMP intracelular, que relaja el músculo de las vías respiratorias. Sin embargo, esta inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa, sus efectos secundarios náuseas, vómitos, dolor abdominal, acidosis metabólica, convulsiones y arritmias. Además tiene efecto antiinflamatorio es el resultado del aumento de la actividad de histona deacetilasa (HDAC) que potencia el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides al disminuir la expresión de genes proinflamatorios.<sup>(18)</sup>

**2.6.2.4. Corticosteroides inhalados:** sugerido en pacientes que a pesar de tener un buen tratamiento broncodilatador presentan agudizaciones, esté asociado a

broncodilatadores de larga duración presenta mejoría en la calidad de vida ya que disminuye de forma significativa el número de agudizaciones.<sup>(10)</sup>

ICS / LABA son recomendados por la Canadian Thoracic Society (CTS) Guidelines COPD para la prevención de las exacerbaciones de la EPOC. Recientemente, la guía Chest y CTS proporcionó un análisis actualizado y riguroso de los datos de ensayos controlados aleatorios actuales con respecto a la prevención de las exacerbaciones de la EPOC. Si bien ICS / LABAs están indicados para esta población, hay un aumento en el riesgo asociado de neumonía no mortal con corticosteroides inhalados que contienen tratamientos. Sin embargo.<sup>(19)</sup>

La retirada de ICS no aumentó significativamente ( $P > 0.05$ ) la tasa global de exacerbación de la EPOC, aunque se detectó un aumento clínicamente importante del riesgo de exacerbación grave (Riesgo relativo  $> 1.2$ ). La retirada de ICS significativamente ( $P < 0.001$ ) perjudicó tanto la función pulmonar ( $-30$  ml FEV<sub>1</sub>) como la calidad de vida ( $+1.24$  unidades SGRQ), aunque de forma no clínicamente importante.<sup>(20)</sup> La suspensión de ICS es un procedimiento complejo que requiere una estrategia bien planificada y adaptada.

**2.6.2.5. Mucolíticos:** Existe una gran demanda de nuevos tratamientos que alivien la obstrucción de las vías respiratorias y los procesos inflamatorios en pacientes con EPOC. Se ha demostrado que el tratamiento con mucolíticos, principalmente NAC, alivia estos síntomas debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias adicionales, es un fármaco atractivo en la terapia de EPOC, además, estos pacientes sufren con frecuencia exacerbaciones graves que son causadas principalmente por infecciones respiratorias.<sup>(21)</sup>

Estudio, confirma efecto bacteriostático ya que el crecimiento de varios patógenos respiratorios fue notablemente inhibido por NAC. Por lo tanto, dado que muchas exacerbaciones resultan de infecciones bacterianas, el efecto terapéutico de NAC puede estar más allá de sus propiedades mucolíticas y antiinflamatorias y antioxidantes. Además se demostramos que NAC, a pesar de una mejora de la liberación de MV proinflamatorias por las bacterias Gram-negativas, suprimió la liberación de citocinas inflamatorias por macrófagos ingenuos en respuesta a estas MV.<sup>(21)</sup>

**2.6.2.5. Inhibidores de la fosfodiesterasa-4:** Roflumilast es un inhibidor oral, potente y selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Tiene una vida media compatible con una dosis diaria, este puede inhibir la liberación de mediadores de células

inflamatorias activadas, y puede reducir el número absoluto de neutrófilos y eosinófilos en el esputo inducido, además, los ensayos clínicos también informaron que el roflumilast se asoció con mejoras significativas de la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con EPOC. Sin embargo, las diferencias étnicas pueden conducir a diferencias de eficacia y seguridad en las respuestas de los medicamentos.<sup>(22)</sup>

Este medicamento previene agudizaciones en pacientes con EPOC grave, cuando esta añadido a un BDLT ya sea este un LABA o un LAMA, presenta un incremento del FEV1 entre 50 a 70ml, evitar la combinación con teofilinas. <sup>(10)</sup>

**2.6.2.6. Triple terapia (LAMA/LABA/CI):** comprende un glucocorticoide inhalado, un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) y un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada (LABA). Estrategia de manejo para la EPOC en pacientes que tienen síntomas clínicamente significativos a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados-LABA o LAMA-LABA y que tienen mayor riesgo de exacerbaciones frecuentes o graves. Aunque los estudios han demostrado que la terapia triple inhalada tiene efectos positivos sobre la función pulmonar y los síntomas de la EPOC en comparación con la terapia dual, Recientemente, se han desarrollado inhaladores únicos que contienen un glucocorticoide inhalado, un LABA y un LAMA; estos inhaladores ofrecen ventajas potenciales en practicidad y adherencia a la terapia.<sup>(23)</sup>

En estudios realizados nos refieren que la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en el grupo de triple terapia fue de 0,91 por año, en comparación con 1,07 por año en el grupo de fluticasona furoato-vilanterol (índice de frecuencia con terapia triple, 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,80 a 0,90, 15% de diferencia,  $P < 0.001$ ) y 1.21 por año en el grupo de umeclidinio-vilanterol (índice de frecuencia con terapia triple, 0,75, IC 95%, 0,70 a 0,81, diferencia de 25%,  $P < 0.001$ ), la tasa anual de exacerbaciones graves que resultaron en hospitalización en el grupo de triple terapia fue de 0,13, en comparación con 0,19 en el grupo de umeclidinio-vilanterol (índice de frecuencia, 0,66; IC del 95%: 0,56 a 0,78; diferencia del 34%;  $p < 0,001$ ).<sup>(23)</sup>

**2.6.2.7. Antibióticos en la EPOC estable:** Se puede dividir estos estudios en dos grupos: a) los que utilizan macrólidos con intención de aprovechar también su acción

antiinflamatoria, y b) los que utilizan quinolonas para lograr la prevención de agudizaciones a través de una máxima erradicación bacteriana.

- **Macrólidos en fase estable:** estas presentan una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora por lo cual reduce las exacerbaciones en pacientes estables cuando su administración es de forma prolongada<sup>(10)</sup>:

§ Eritromicina: 250 mg/12 h por un 1 año

§ Azitromicina: 500 mg/día 3 días a la semana por 1 año

§ Azitromicina: 250 mg/día por 1 año

La indicación a largo plazo de este tratamiento es recomendado en paciente con alto riesgo y que presente un mínimo de 3 agudizaciones en un año con un tratamiento inhalado adecuado.<sup>(10)</sup>

- **Quinolonas en fase estable:** según estudios realizados este reduce en un 45% las agudizaciones, no se conoce la duración óptima de esta terapia. se desaconseja el uso a largo plazo con finalidad preventiva. Se debe tratar con antibióticos a pacientes con agudizaciones frecuente.<sup>(10)</sup>

### 2.6.3. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ESPECÍFICOS:

**2.6.3.1 Oxigenoterapia crónica domiciliaria:** La efectividad de la oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo ha sido bien documentada pero, estos pacientes requieren una clínica detallada fenotipado para identificar características tratables para maximizar la efectividad clínica de la VNI domiciliaria. Pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria ( $\text{PaCO}_2$  superior a 7 kPa o 53 mmHg), en cualquiera de los dos la fase de recuperación de una exacerbación que amenaza la vida o en el estado estable crónica debe considerarse para el tratamiento con el hogar VNI y oxigenoterapia.<sup>(24)</sup>

Se ha recomendado la oxigenoterapia, su duración tiene que ser al menos entre 16 a 18 horas manteniendo una saturación de oxígeno  $\geq 90\%$  cuando el paciente se encuentre en reposo.<sup>(10)</sup>

**2.6.3.2 Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina:** indicado en pacientes con DAAT grave con una concentración de AAT  $\leq 50$  mg/dL, no fumadores o exfumadores, con diagnóstico de EPOC y función pulmonar deteriorada ( $\text{FEV}_1 < 80\%$  del valor predicho) en los que se documenta pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema, a pesar del tratamiento farmacológico y no farmacológico. El tratamiento con AAT iv no está indicado en heterocigotos PiMZ ni en la mayoría de los PiSZ, salvo en casos infrecuentes de heterocigotos SZ que presenten

concentraciones séricas iguales o inferiores a 50 mg/dL y que cumplan el resto de los criterios.<sup>(25)</sup>

La eficacia del tratamiento con AAT iv se define sobre la base de los criterios bioquímicos y clínicos. La eficacia bioquímica ha sido demostrada ya que, su administración iv eleva los valores séricos por encima de los considerados protectores, aumenta su concentración en el fluido alveolar y neutraliza la elastasa neutrofílica. Se admite que el valor sérico de AAT que protege al pulmón frente a la elastasa libre del neutrófilo debe ser igual o superior a 50 mg/dL (si se determina por nefelometría), a 80 mg/dL (si la medición se hace por inmunodifusión radial) o a 11 M/L (si se utiliza el estándar NHLBI del Registro EE. UU.).<sup>(25)</sup>

**2.6.3.3 Dispositivos de inhalación:** una vez que se ha elegido el fármaco o los fármacos a utilizar en el tratamiento el dispositivo de inhalación debe ajustarse al paciente de acuerdo a las necesidades que presenten, vamos a encontrar diversos dispositivos de los cuales pueden ser unidosis o multidosis.<sup>(10)</sup> entre los más frecuentes tenemos:

- Inhaladores de cartucho o MDI
- Inhaladores de polvo seco o DPI
- Inhalador de vapor suave o SMI

### III. DISCUSIÓN

Uno de los métodos de diagnóstico de la EPOC de mayor relevancia es la espirometría, Falco Jimena L. Nos indica en un estudio realizado sobre la respuesta post broncodilatadora en la capacidad vital forzada en pacientes con EPOC, al expresarse en porcentajes de cambio respecto al valor basal, hubo una clara influencia por parte del VEF1 pre broncodilatador, cuanto más severa la obstrucción basal, mayor el porcentaje de cambio respecto al valor basal, según los estadios GOLD se demostró que la magnitud de respuesta en el VEF1 disminuye progresivamente en los estadios GOLD más severos mientras que la respuesta en la CVF aumenta en estadios severos, la asociación entre la respuesta en el flujo y el volumen cambia a medida que la EPOC se torna más severa, demostrado en la significativa correlación entre el incremento en el VEF1 y CVF en estadios moderados de EPOC. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease en su edición 2017 nos indica que la presencia de un valor de FEV1 / FVC postbroncodilatador  $< 0,70$  confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo y, la espirometría es la medición más reproducible y objetiva de la limitación del flujo aéreo. A pesar de su buena sensibilidad, la medición del flujo espiratorio máximo no puede usarse por sí sola de manera fiable como única prueba diagnóstica, debido a su débil especificidad.

Guía española de la EPOC (GesEPOC). Nos indica que La utilización del cociente FEV1/FVC tras broncodilatación en el diagnóstico de la EPOC comporta un riesgo de infradiagnóstico en edades jóvenes y de sobrediagnóstico en edades avanzadas. Se considera positiva si se confirma un aumento en el FEV1  $> 200$  ml y al 12% del valor anterior a la broncodilatación. En la actualidad, la existencia de una prueba broncodilatadora significativa no excluye diagnóstico de EPOC ni confirma el de asma.

Dentro del tratamiento farmacológico en pacientes con EPOC estable, la Guía española de la EPOC (GesEPOC) nos indica los broncodilatadores de corta duración pueden ser de dos tipos: anticolinérgicos (SAMA), como el bromuro de ipratropio, y beta-2 agonistas de acción corta (SABA), como salbutamol o terbutalina, eficaces en el control rápido de los síntomas. Joaquín Maritano Furcada nos indica en su revisión bibliográfica los broncodilatadores agonistas b2 de acción corta (SABAs) son de uso ubicuo, tanto en las exacerbaciones como durante la EPOC estable. La introducción de los b2 de larga duración (LABAs), en la EPOC estable en el año 2000, tuvo aceptación en la comunidad médica. Son fármacos que han demostrado beneficio en lo que respecta al manejo de la EPOC estable. Los efectos

adversos están bien documentados e incluyen alteraciones electrocardiográficas y metabólicas, son bien tolerados.

Antonio Anzueto en su revisión bibliográfica indica combinaciones LAMA / LABA actualmente aprobadas han indicado que la broncodilatación dual puede producir beneficios clínicos, como mejoras en la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), capacidad de ejercicio, disnea y otras mediciones espirométricas relevantes, y en algunos los casos reducen la frecuencia de exacerbaciones, en comparación con el tratamiento con placebo o monocomponentes. Las mejoras en el FEV<sub>1</sub> informaron en los ensayos clínicos clave de Fase III de las combinaciones LAMA / LABA que actualmente están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.: Umeclidinio / vilanterol, tiotropio / olodaterol, glicopirrolato / formoterol y glicopirronio (o glicopirrolato) / indacaterol.

Núria Toledo-Pons nos indica que la Teofilina, uno de los medicamentos recetados con más frecuencia en todo el mundo para el tratamiento del asma y la EPOC. Algunos estudios muestran que se prescribe en el 35% de los pacientes con EPOC, a pesar de su uso en todo el mundo, en los países industrializados el papel de la teofilina ha cambiado drásticamente en las últimas décadas, y se ha convertido en una tercera línea tratamiento para pacientes mal controlados, debió principalmente a la introducción de nuevos fármacos con perfiles de eficacia y seguridad más favorables, como los agonistas<sup>2</sup> y los corticosteroides inhalados (ICS).

J. Bourbeau en un estudio observacional, se comparó dos estudios canadienses recientes que utilizaron bases de datos administrativas de salud de Quebec y Ontario y llegaron a conclusiones opuestas sobre el riesgo de neumonía en pacientes con EPOC tratados con ICS. El análisis de Suissa utilizó datos de RAMQ de Quebec y mostró un aumento del riesgo relativo de neumonía grave para los usuarios actuales de ICS en comparación con los no usuarios, RR = 1,69 (intervalo de confianza del 95%, 1,63-1,75). El análisis de Gershon utilizó datos de ODB y no mostró diferencias para la hospitalización por neumonía, RR = 1.01 (0.93-1.08). La retirada de ICS no aumentó significativamente (P > 0.05) la tasa global de exacerbación de la EPOC, aunque se detectó un aumento clínicamente importante del riesgo de exacerbación grave (Riesgo relativo > 1.2). La retirada de ICS significativamente (P < 0.001) perjudicó tanto la función pulmonar (-30 ml FEV<sub>1</sub>) como la calidad de vida (+1.24 unidades SGRQ), aunque de forma no clínicamente importante.<sup>(20)</sup> La suspensión de ICS es un procedimiento complejo que requiere una estrategia bien planificada y adaptada.

En estudios realizados nos refieren que la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en el grupo de triple terapia fue de 0,91 por año, en comparación con 1,07 por año en el grupo

de fluticasona furoato-vilanterol (índice de frecuencia con terapia triple, 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,80 a 0,90, 15% de diferencia,  $P < 0.001$ ) y 1.21 por año en el grupo de umeclidinio-vilanterol (índice de frecuencia con terapia triple, 0,75, IC 95%, 0,70 a 0,81, diferencia de 25%,  $P < 0.001$ ), la tasa anual de exacerbaciones graves que resultaron en hospitalización en el grupo de triple terapia fue de 0,13, en comparación con 0,19 en el grupo de umeclidinio-vilanterol (índice de frecuencia, 0,66; IC del 95%: 0,56 a 0,78; diferencia del 34%;  $p < 0,001$ ).

#### IV. CONCLUSIÓN

- La EPOC es un patología compleja caracterizada por la limitación persistente del flujo de aire la cual es progresiva, esta presenta comorbilidades que contribuyen a muchos fenotipos clínicos, el diagnóstico de elección está basado en la clínica presentando tos crónica con o sin expectoración o disnea, la cual es inespecíficas en etapas tempranas, la progresión e intensidad es muy variable en cada persona
- La espirometría acompaña la parte clínica ayuda a confirmar el diagnóstico, pero existen pocos estudios sobre el uso de esta en la práctica clínica diaria.
- El tratamiento basado en el nivel de riesgo y el fenotipo, se debe tener en cuenta medidas generales como el abandono del tabaco, una correcta nutrición, evaluación y tratamiento de las comorbilidades que pueden presentar, la vacunación (vacuna antigripales y antineumocócica).
- El tratamiento farmacológico basado Broncodilatadores de corta duración (SAMA y SABA), beta-2 adrenérgicos (LABA), anticolinérgicos o antimuscarínicos (LAMA) bloquean los efectos broncoconstrictores, Terapia doble broncodilatadora (LAMA / LABA) permite relajarse directamente el músculo liso bronquial con un LABA e indirectamente relajar el músculo liso LAMA, Teofilinas inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa y el aumento de cAMP intracelular, Corticosteroides inhalados, Triple terapia (LAMA/LABA/CI): comprende un glucocorticoide inhalado, un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), pacientes que tienen síntomas clínicamente significativos a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados-LABA o LAMA-LABA.

## V. BIBLIOGRAFÍA

1. Hikichi M, Hashimoto S, Gon Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergol Int* [Internet]. 2018;67(2):179–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.001>
2. López-Giraldo A, Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: La década prodigiosa. Implicaciones para su diagnóstico, prevención y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(11):507–13.
3. Lopez M, Mongilardi N, Checkley W. Chronic obstructive pulmonary disease by biomass smoke exposure. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2014;31(1):94–9. Available from: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
4. Carrión Valero F, Paulos Dos Santos S, Celli BR. Smoking In COPD Patients: A New Clinical Phenotype? *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.10.021>
5. Usiña J, Carrera S, INEC - Registro estadístico de nacimientos y defunciones 2016.
6. Represas CR, Carrera AP, Casamor R. Evaluación de la Exposición a factores de riesgo alternativos al tabaco En la Época de la Eumonitorización. Resultados del Estudio on-sint. 2015;27(4):195–200.
7. Anzueto A, Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. *Am J Med* [Internet]. 2018;131(6):608–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318300068>
8. Anzueto A, Miravittles M. Considerations for the Correct Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Management With Bronchodilators. *Chest* [Internet]. 2018;(May):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.023>
9. Sorroche PB, Fernández Acquier M, López Jove O, Giugno E, Pace S, Livellara B, et al. Déficit de alfa 1 antitripsina en pacientes con EPOC: Estudio de corte transversal. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015;51(11):539–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.01.008>

10. Miravittles M, Ejecutivo C, Rubio MC, Emilia M, Díaz C, Casanova C, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017 Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfer. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017;53(1):1–64. Available from: [www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)
11. Arne M, Lisspers K, Ställberg B, Boman G, Hedenström H, Janson C, et al. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? Respir Med. 2010;104(4):550–6.
12. Falco AJ, Martin V, Marozzi L, Aramayo MAS, Hernández M, Sobrino E, et al. Respuesta post broncodilatadora en la capacidad vital forzada en pacientes con EPOC. 2016;137–43.
13. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. Glob Obstr Lung Dis [Internet]. 2018;<http://www.goldcopd.org>. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Apr2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf)
14. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. Respir Med [Internet]. 2018;138:21–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>
15. Silva BSA, Lira FS, Ramos D, Uzeloto JS, Rossi FE, Freire APCF, et al. Severity of COPD and its relationship with IL-10. Cytokine [Internet]. 2017;(January):0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.018>
16. Svetliza G, Vito EL De, Precerutti JA, Italiano H, Aires DB. Exacerbaciones de EPOC y agonistas beta 2 de acción larga. 2015;8:97–9. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v15n2/v15n2a05.pdf>
17. Banerji D, Fogel R, Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. Drug Discov Today. 2018;23(1):196–203.
18. Toledo-Pons N, Cosío BG. ¿Hay un lugar para la teofilina en la EPOC? Arch Bronconeumol [Internet]. 2017;53(10):539–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2017.05.019>
19. Bourbeau J, Aaron SD, Barnes NC, Davis KJ, Lacasse Y, Nadeau G. Evaluating the risk of pneumonia with inhaled corticosteroids in COPD: Retrospective database studies have their limitations SA. Respir Med [Internet]. 2017;123:94–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.015>

20. Calzetta L, Matera MG, Braido F, Contoli M, Corsico A, Di Marco F, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;45:148–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.002>
21. Volgers C, Benedikter BJ, Grauls GE, Hellebrand PHM, Savelkoul PHM, Stassen FRM. Effects of N-acetyl-L-cysteine on the membrane vesicle release and growth of respiratory pathogens. *FEMS Microbiol Lett*. 2017;364(9):1–8.
22. Liu D, Wang Z, Gao Y, Zhang H, Zhang Y, Wang X, et al. Effect and safety of roflumilast for chronic obstructive pulmonary disease in Chinese patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(7):e9864. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201802160-00024>
23. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1713901. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713901>
24. Murphy PB, Hart N. Home Non-Invasive Ventilation for COPD: How, Who and When? *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018;54(3):149–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371025> <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030028961730443X>
25. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015;51(4):185–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.05.008>