

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVALUACIÓN DEL BROMURO DE TIOTROPIO EN LA PREVENCIÓN DE  
EXACERBACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios  
de Posgrado de Neumología para optar por el grado y título de Médico  
Especialista de Neumología

SEBASTIÁN UNFRIED HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2021

## DEDICATORIA

A mis papás, mi esposa, mi familia y a todas la personas que siempre me han apoyado.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis amigos y compañeros de la residencia.

A mis profesores del Hospital San Juan De Dios, Hospital Calderón Guardia y  
Hospital México

A la jefatura de consulta externa del Hospital San Juan de Dios y al servicio de  
Obstetricia del Hospital San Juan de Dios

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neumología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Médico Especialista de Neumología



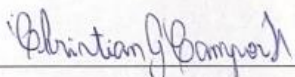
---

Dra Betty Rocha Contreras  
**Coordinadora Nacional**  
**Programa de Posgrado en Neumología**



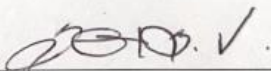
---

Dr Eddy Betancourt Flores  
**Profesor Tutor**



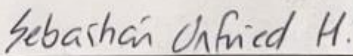
---

Dr Christian Campos Fallas  
**Lector**



---

Dra Diana Brenes Valverde  
**Lectora**



---

Dr Sebastián Unfried Hernández  
**Candidato**

## TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
HOJA DE APROBACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	IV
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
ÍNDICE DE CUADROS	IX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	X
1. INTRODUCCION	1
2. MARCO METODOLÓGICO	2
Antecedentes	2
Justificación	3
Tipo de estudio	4
Objetivo General	5
Objetivos Especificos	5
3. MARCO TEORICO	6
Definición	6
Epidemiología	6
• Prevalencia	7
• Mortalidad	8
• Económico	8
Factores de riesgo	9
• Tabaquismo	9
• Exposición a partículas	10
• Genética	10
Fisiopatología y patogénesis	11
Síntomas y signos	12
Diagnóstico	14
Clasificación y evaluación	16

Medidas generales	18
Farmacoterapia	19
• Broncodilatadores	19
• Antimuscarínicos	
• Metlixantinas.	21
• Corticosteroides inhalados	22
• Otros tratamientos	22
Exacerbaciones	23
Estudios realizados	28
4. CONCLUSIONES	31
5. BIBLIOGRAFÍA	32

## RESUMEN

**Antecedentes:** La frecuencia de exacerbaciones están relacionado con la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las medidas destinadas a prevenir exacerbaciones y retrasar la progresión de la enfermedad, pueden ayudar a disminuir la morbimortalidad de los pacientes con este padecimiento. El bromuro de tiotropio es un tratamiento de primera elección para los pacientes sintomáticos y con riesgo de exacerbación.

**Métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica, se realizó la búsqueda de información en PubMed, OvidSP, EMBASE y Cochrane, utilizando las siguientes palabras clave: COPD, EPOC, tiotropium bromide, tiotropium, COPD exacerbations, antimuscarinic effect, spiriva y lung function.

Se indentificaron inicalmente 1,473 artículos, para este trabajo se consideraron revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos y guias internacionales, tanto en inglés como en español. Se realizó revisión manual de los títulos y se excluyeron aquellos que por su contenido no concordaban con la temática abordada, de manera que tras aplicar dichos criterios, se incluyeron 63 documentos para la revisión respectiva

**Conclusiones:** El bromuro de tiotropio ha demostrado disminuir la tasa de exacerbaciones en pacientes EPOC, además que disminuye el tiempo de la siguiente exacerbación. Asimismo, se ha documentado que el inicio de este tratamiento reduce la caída de FEV1, mejora la caminata de 6 minutos y mMRC.

## ABSTRACT

**Background:** The frequency of exacerbations is related to the progression of chronic obstructive pulmonary disease. Measures aimed at preventing exacerbations and delaying the progression of the disease can help reduce the morbidity and mortality of patients with this condition. Tiotropium bromide is a first-line treatment for symptomatic patients and those at risk of exacerbation.

**Methods:** This is a bibliographic review, information was searched in PubMed, OvidSP, EMBASE and Cochrane, using the following keywords: COPD, EPOC, tiotropium bromide, tiotropium, COPD exacerbations, antimuscarinic effect, spiriva and lung function. 1,473 articles were initially identified; for this work, systematic reviews, meta-analyzes, clinical studies and international guidelines were considered, both in English and Spanish. A manual review of the titles was carried out and those that did not correspond with the subject matter due to their content were excluded, so that after applying these criteria, 63 documents were included for the respective review.

**Conclusions:** Tiotropium bromide has been shown to reduce the rate of exacerbations in COPD patients, in addition to decreasing the time to the next exacerbation. Additionally, it has been documented that the initiation of this treatment reduces the fall in VEF1, improves the 6-minute walk and mMRC.



## ÍNDICE DE CUADROS

	<b>Páginas</b>
Cuadro 1. Escala de Disnea mMRC	13
Cuadro 2. Clasificación de la severidad de la limitación al flujo de aire en EPOC (basado en FEV1 post-broncodilatador)	15
Cuadro 3. Fenotipificación de la EPOC según GesEPOC	16
Cuadro 4. Clasificación EPOC según GOLD	17
Cuadro 5. Escala de severidad de las exacerbaciones	25
Cuadro 6. Posibles indicaciones para la evaluación de la hospitalización	26
Cuadro 7. Intervenciones que reducen la frecuencia de exacerbaciones	27

## INDICE DE ABREVIATURAS

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

CAT: Prueba de evaluación de la EPOC

mMRC: Consejo de investigación médica modificada, escala de disnea.

SABA: Beta agonistas de acción corta

LABA: Beta agonistas de acción prolongada

SAMA: Anti muscarínicos de acción corta

LAMA: Anti muscarínicos de acción prolongada

ICS: corticosteroides inhalado



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Sebastián Unfried Hernández con cédula de identidad 114520815, en mi condición de autor del TFG titulado Evaluación del Bromuro de Tiotropio en la Prevención de Exacerbaciones de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO \* [ ]

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Sebastián Unfried Hernández

Número de Carné: B79289 Número de cédula: 114520815

Correo Electrónico: unfried7@gmail.com

Fecha: 12-1-21 Número de teléfono: 88939769

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Eddy Betancourt Flores

Sebastián Unfried H.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es un problema de salud mundial, producto del aumento en la incidencia y en la dificultad para tratar estos pacientes (1). Actualmente es la tercera causa de muerte en el mundo (2), siendo esta una enfermedad prevenible y tratable (1). A nivel mundial existen alrededor de 3 millones de muertes anualmente como consecuencia del consumo de tabaco (3). Parte de las metas de tratamiento de la EPOC se basan en reducir el impacto de una exacerbación y eventualmente prevenir exacerbaciones subsecuentes (4). El tratamiento de dichas exacerbaciones consiste en broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos (5). Entre los broncodilatadores se encuentra el bromuro de tiotropio que es un antagonista muscarínico de acción prolongada (6). El uso de bromuro de tiotropio puede disminuir la tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones, resultando en menor sintomatología y mejor calidad de vida (7).

## **2. MARCO METODOLÓGICO**

### **ANTECEDENTES**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una enfermedad común, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debido a la exposición de partículas nocivas y factores propios de la persona (1). La exacerbación se define como el empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en una terapia adicional (8). Los antagonistas muscarínicos de acción prolongada inhiben la acción de la acetilcolina, el neurotransmisor parasimpático, en los receptores muscarínicos reduciendo el tono bronquial y disminuyendo la broncoconstricción (6). El bromuro de tiotropio es un agente anticolinérgico cuaternario sintético aprobado para terapia de mantenimiento en EPOC estable (9). Además, este fármaco se une a los receptores muscarínicos con alta afinidad y es aproximadamente 10 veces más potente que el bromuro de ipratropio en unirse a los receptores muscarínicos del pulmón humano (10) que antagoniza los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) (13). La activación de los receptores muscarínicos M3 en el músculo liso de las vías aéreas da lugar a broncoconstricción a través de la estimulación de la fosfolipasa C, que genera la formación de diacilglicol y trifosfato de inositol; estos a su vez estimulan varias cascadas de señalización intracelular que producen cambios en la homeostasis del calcio intracelular y broncoconstricción (11). El efecto broncodilatador prolongado del bromuro de tiotropio es atribuido a su selectividad y lenta disociación del receptor M3, el objetivo principal de los broncodilatadores antimuscarínicos. Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son de gran importancia en la calidad de vida de los pacientes (18). Estas aceleran el deterioro de la función pulmonar, incrementan la mortalidad y aumentan los costos en los sistemas de salud

(19). Por lo anterior, uno de los objetivos primarios del tratamiento contra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de minimizar el impacto y la frecuencia de las exacerbaciones (1).

## **JUSTIFICACIÓN**

El tiotropio ha demostrado minimizar el riesgo de futuras exacerbaciones previniendo que una gran proporción de paciente, cambien de estado de riesgo de exacerbación bajo a alto en comparación con placebo (20)

La carga y la importancia de las comorbilidades es que están aumentando a nivel mundial, y la reducción de las exacerbaciones proporcionadas por el bromuro de tiotropio también puede tener efectos beneficiosos sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular y la mortalidad en general (21).

Este trabajo pretende aportar conocimiento y valorar si existe o no disminución de la tasa de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que están recibiendo bromuro de tiotropio, con el objetivo de evidenciar la importancia de este tratamiento y extender su uso, para así evitar las exacerbaciones de estos pacientes y así disminuir las exacerbaciones y su mortalidad.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de una revisión bibliográfica, se realizó la búsqueda de información en PubMed, OvidSP, EMBASE y Cochrane, utilizando las siguientes palabras clave: COPD, tiotropium bromide, tiotropium, COPD exacerbations, antimuscarinic effect, spiriva y lung function

Se indentificaron inicialmente 1,473 artículos, para este trabajo se consideraron revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos y guías internacionales, tanto en inglés como en español. Se realizó revisión manual de los títulos y se excluyeron aquellos que por su contenido no concordaban con la temática abordada, de manera que tras aplicar dichos criterios, se incluyeron 63 documentos para la revisión respectiva. El material incluido fue leído y analizado según las pautas de valoración crítica de artículos establecida por el Programa de Lectura Crítica CASPe.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la literatura disponible y actualizada en materia de la evaluación en la prevención de exacerbaciones con el uso de bromuro de tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Establecer la reducción en el número de exacerbaciones al inicio del bromuro de tiotropio en comparación al año previo al inicio del tratamiento.

Determinar el tiempo de una exacerbación a otra según el inicio de tratamiento con bromuro de tiotropio en pacientes EPOC.

Identificar si existe mejoría en la FEV1, caminata de 6 minutos, mMRC y la calidad de vida, luego de inicio de tratamiento con bromuro de tiotropio en pacientes EPOC.



### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **DEFINICIÓN**

La enfermedad obstructiva crónica es una enfermedad común, prevenible y tratable que es caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo y/o anormalidades alveolares usualmente causados por exposición a partículas nocivas, gases o factores propios del desarrollo pulmonar (1) La limitación del flujo aéreo se suele manifestar clínicamente en forma de disnea y, por lo general, progresiva asociando síntomas respiratorios como tos crónica acompañada o no de expectoración (43). Una exacerbación de EPOC es definida como un empeoramiento agudo de síntomas respiratorios que requiere un cambio en la medicación habitual en un paciente (8).

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

A nivel mundial la EPOC es una causa de morbilidad y mortalidad que produce una carga económica y social importante (1). Se calcula que en el 2017 se produjeron 3,2 millones de muertes a causa de la EPOC y se estima que para el año 2040 existan 4,4 millones de muertes anuales a causa de esta enfermedad (47). La prevalencia de la EPOC está directamente relacionada con el fumado de cigarrillo, sin embargo, la exposición ocupacional o la contaminación en interiores (cocina con leña o exposición a biomasa), son factores de riesgo identificados (25). Se espera que la prevalencia de la EPOC incremente en las próximas décadas debido a la persistencia de la exposición a factores de riesgo, así como al envejecimiento y la longevidad de la población mundial (3).

## 1.1 Prevalencia

En general, la prevalencia de la EPOC aumenta con la edad y es más recuente en hombres, aunque este hecho puede estar más relacionado con el efecto acumulativo de otros factores de riesgo a los que se ha expuesto el paciente a lo largo de su vida que con la edad y el sexo (43).

Una revisión sistemática y meta-análisis realizado por Halbert et al, incluyendo estudios llevados a cabo en 28 países entre 1990 y 2004, proporcionaron pruebas que la prevalencia de EPOC es sensiblemente mayor en fumadores y exfumadores en comparación con no fumadores, en aquellos  $\geq 40$  años en comparación con los  $<40$ , y en hombres en comparación con mujeres (27). Con base en el programa BOLD, se estima que el número de casos de EPOC fue de 384 millones en 2010, con una prevalencia global del 11,7% (28). Existe un aumento de prevalencia de tabaquismo en países en vías de desarrollo y en población envejecida de países con altos recursos estimando aumento de la prevalencia de EPOC en los próximos 40 años (3). Por otro lado, en Costa Rica, la prevalencia de tabaquismo disminuyó de 14,3% a 8,9% en un período de 25 años secundarios a estrategias como la ley general de control del tabaco y sus efectos nocivos en la salud N° 9028 (26).

## **1.2 Mortalidad**

La EPOC es de las causas más importantes de mortalidad a nivel mundial (2). En Estados Unidos, en el 2011, la EPOC fue la tercera causa más frecuente de muerte (30). Según la dirección de vigilancia de salud de Costa Rica, la tasa promedio de muertes en pacientes portadores de EPOC para los 5 años en estudio 2013-2017, es de 16,2 por 100.000 habitantes, siendo el sexo masculino el más frecuente de las muertes y en el 95% de los casos ocurrieron en pacientes mayores a los 65 años (29).

## **1.3 Económico**

La carga económica producto de la EPOC es bastante significativa (1). En la Union Europea, el costo total dirigido a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica constituye 38.6 billones de euros anuales y en Estados Unidos es aproximadamente 32 billones de dólares (31). Conforme progresa la enfermedad, los costos de esta aumentan ya que incrementan el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, los costos de oxígeno domiciliar y se produce una carga económica para la familia del paciente. En países en vías de desarrollo, el capital humano es uno de los pilares fundamentales de la economía por lo que los costos indirectos de pacientes portadores de EPOC pueden ser más grave de lo que se estima (1).

## **FACTORES DE RIESGO**

La EPOC es el resultado de una combinación entre una predisposición genética y la exposición ambiental a agentes nocivos (25). Si bien es cierto el tabaquismo es la causa ambiental más importante, menos del 50% de los tabaquistas activos (incluso fumadores importantes) van a desarrollar EPOC durante su vida (32). Además del tabaquismo, existen otros factores de riesgo como el estado socioeconómico, exposición a biomasa, genética, desarrollo pulmonar y susceptibilidad e infección previa por tuberculosis que predispondrá al paciente a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1).

### **2.1 Tabaquismo**

El tabaquismo es el factor de riesgo más comúnmente documentado para desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1). En estudios de cohorte prospectivos se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores es de 9 a 10 veces superior que, entre no fumadores (44). Se ha demostrado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, el riesgo pasa del 26% en los fumadores de 15-30 paquetes año, al 51% en los fumadores de más de 30 paquetes al año (43).

Estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC (25,43). En Guanzhou, China, se realizó un estudio con 6,000 pacientes no fumadores, 89.6% mujeres y de edad media en 61 años, más de la mitad afirmó ser tabaquistas pasivas la duración de este fue directamente relacionada con el riesgo de EPOC (45). A su vez, se ha determinado que los fumadores tienen una mayor prevalencia de síntomas y

alteraciones en la función respiratoria, mayor caída anual de FEV1 y mayor mortalidad en comparación a los no fumadores (33).

## **2.2 Exposición a partículas**

A nivel mundial, aproximadamente 50% de todas las casas y el 90% de las casas rurales utilizan biomasa (madera, carbón vegetal, otros materiales vegetales y el estiércol) como fuente principal de energía doméstica (46). En revisiones sistemáticas, exposiciones ocupacionales como polvos orgánicos, polvos inorgánicos y agentes químicos son factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC (25). En estudios epidemiológicos (11 transversales y 4 casos y controles), se estima que las personas expuestas a la biomasa tienen un riesgo de desarrollar EPOC más elevado que en los no expuestos (*odds ratio* = 2,44; intervalo de confianza del 95%, 1,90-3,33), tanto en varones como en mujeres, fumadores y no fumadores (45). Los antecedentes de exposición a humo de leña o carbón deben interrogarse principalmente en personas con obstrucción crónica de flujo aéreo, no fumadoras o con escasa exposición al tabaco (34).

## **2.3 Genética**

Dentro de los factores de riesgo genéticos descritos, el que se ha visto mejor documentado es la deficiencia hereditaria severa de alfa 1 antitripsina, la cual, es un inhibidor circulante de serin-proteasas (35). El déficit congénito alfa 1 antitripsina es una enfermedad autosómica de expresión recesiva predispone a destrucción y pérdida acelerada de parénquima pulmonar y desarrollo de enfisema. Se estima que dicha enfermedad es responsable del 1% de casos de EPOC y 2-4% de los enfisemas (43). Otras alteraciones

genéticas como el gen que codifica la metaloproteinasa 12 de la matriz (MMP-12) y el glutatión S-transferasa han sido relacionadas con deterioro de la función respiratoria y riesgo de la EPOC (36).

## **FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS**

La limitación progresiva del flujo de aéreo en pacientes con EPOC resulta de dos procesos patológicos: remodelamiento y ensanchamiento de las vías aéreas pequeñas y destrucción del parénquima pulmonar con consecuente destrucción pulmonar que resulta en enfisema (37). La obstrucción de las vías aéreas pequeñas y pérdida de la unión alveolar resulta en el cierre de la vía aérea, atrapamiento de aire e hiperinflación dinámica que se manifiestan en disnea de ejercicio y síntomas mayores de EPOC y que se pueden manifestar incluso en pacientes con enfermedad leve (33,37).

La respuesta inflamatoria involucra, respuestas inmunes innatas y adaptativas que son desencadenadas por la activación de células dendríticas y existe un patrón característico de inflamación con incremento en el número de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B (38).

Los cambios patológicos observados en la EPOC son producto del estrés oxidativo, el cual es generado por el humo del cigarrillo y/o exposición a partículas nocivas y liberados por células inflamatorias activadas como macrófagos y neutrófilos al igual que por el desbalance proteasa-antiproteasa (37).

La presencia de inflamación y fibrosis en las vías aéreas pequeñas, se correlacionan con una reducción progresiva en la FEV1 y el cociente FEV1/FVC (39). La limitación del flujo de aire progresivamente produce atrapamiento de aire durante la espiración resultando en hiperinflación (37). Además, existen alteraciones en el intercambio gaseoso resultando en hipoxemia e hipercapnia, hipersecreción de moco producto del incremento de

células caliciformes e hipertensión pulmonar como consecuencia de vasoconstricción de arterias pulmonares pequeñas (38,39)

Las exacerbaciones ocurren con frecuencia en los pacientes con EPOC siendo desencadenadas por bacterias, virus, contaminantes ambientales o factores desconocidos (8). Durante las exacerbaciones se produce incremento en la hiperinflación, atrapamiento de aire, reducción en el flujo espiratorio, e incremento en la disnea (40).

## **SÍNTOMAS Y SIGNOS**

Los síntomas mas característicos de la EPOC son la tos crónica y la disnea, el paciente puede buscar atención medica por la presencia de síntomas respiratorios o por episodios de exacerbación de sus síntomas (8). La presencia de tos productiva se presenta hasta en un 30% de los pacientes, sin embargo, los síntomas pueden variar día tras día (41).

La disnea es el síntoma fundamental de la EPOC, siendo la principal causa de incapacidad y preocupación de los pacientes (41). La caracterización de la disnea se basa principalmente en la presencia de opresión torácica, dificultad para respirar y limitación de la actividad física (41,42). Como medida para objetivar la disnea, se emplea la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC) que tiene como meta, permitir graduar cuantitativamente la disnea del paciente (18). Existe cuestionarios como el CAT (COPD Assesment Test) y el CCQ (COPD Control Questionnaire) los cuales brindan medidas del impacto sintomático de la EPOC, pero no categoriza pacientes en grupos de severidad de síntomas, en el caso de CAT se utiliza el valor de corte de 10 como límite de gravedad de síntomas (1,18).

La tos crónica es comúnmente el primer síntoma de la EPOC y es frecuentemente subestimada por el paciente, además que esta puede iniciar siendo progresiva hasta ser persistente durante todo el día (42). Acompañada de la tos, el esputo es común en estos pacientes, la producción de esputo por 3 o más meses en dos años consecutivos (en ausencia de otras condiciones que la expliquen) es la definición de bronquitis crónica (41,42).

El examen físico es importante en el abordaje del paciente, sin embargo, rara vez es diagnóstico de EPOC. Signos físicos de limitación al flujo aéreo (sibilancias o disminución del murmullo vesicular) usualmente no están presentes hasta que exista un deterioro importante de la función pulmonar (1).

Cuadro 1. Escala de Disnea mMRC

Grado 0	Ausencia de disnea salvo al realizar ejercicio intenso
Grado 1	Disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
Grado 2	La disnea le produce incapacidad para mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que descansar al andar en llano al propio paso
Grado 3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano



Grado 4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse
---------	---

Medical Research Council. Instructions for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: WJ Holman; 1966.

## DIAGNÓSTICO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe sospechar en pacientes que presentan disnea, tos crónica, producción de esputo y exposición a factores de riesgo de la enfermedad (33). La espirometría es requerida para hacer el diagnóstico en dicho contexto clínico con la presencia de relación FEV1/FVC  $<0.70$  post-broncodilatador (18).

Dicho criterio espirométrico se basa en un valor predeterminado establecido y determina limitación de flujo aéreo que resulta en diagnósticos más frecuentes de EPOC en personas adultas mayores y menos frecuentes en personas  $<45$  años asociando enfermedad leve (1). Es importante recalcar que existe una pobre correlación entre la FEV1, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente, por lo que debe realizar un abordaje sintomático formal (38).

Cuadro 2. Clasificación de la severidad de la limitación al flujo de aire en EPOC (basado en FEV1 post-broncodilatador)

En pacientes con FEV1/FVC <0.70		
GOLD 1	Leve	FEV1 $\geq$ 80% del predicho
GOLD 2	Moderada	50% $\leq$ FEV1 < 80% del predicho
GOLD 3	Severa	30% $\leq$ FEV1 < 50% del predicho
GOLD 4	Muy Severa	FEV1 < 30% del predicho

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020.

## CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN

Para evaluar el impacto de la EPOC en un paciente, se puede utilizar la iniciativa de GOLD con la herramienta de evaluación “ABCD” que consiste en combinar la evaluación sintomática con la clasificación espirométrica y/o el riesgo de exacerbaciones (1).

Otra manera de clasificar la EPOC se basa en la guía española de GesEPOC, la cual propone cuatro fenotipos clínicos (43). Independientemente de la forma en que se clasifique el paciente, el abordaje se debe basar en las características propias de cada paciente tanto en el enfoque farmacológico como en el de rehabilitación (43,47). Existen herramientas como el BODE que consiste en un instrumento pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica empleando las variables de FEV1, índice de masa corporal, escala de mMRC y la caminata de 6 minutos.

Cuadro 3. Fenotipificación de la EPOC según GesEPOC

No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica
EPOC-asma (ACO del inglés <i>asthma-COPD overlap</i> )
Agudizador con enfisema
Agudizador con bronquitis crónica

Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017

Cuadro 4. Clasificación EPOC según GOLD

Historia de exacerbaciones Moderadas o severas		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <math>\geq 2</math> o <math>\geq 1</math>                      ameritando                      ingreso a                      hospital                 </div>	
		C	D
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">                     0 o 1                      No ameritando                      ingreso a                      hospital                 </div>	
		A	B
Síntoma:		mMRC 0-1 CAT <10	mMRC $\geq 2$ CAT $\geq 10$

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020.

## **MEDIDAS GENERALES**

La cesación del fumado, la terapia farmacológica y la rehabilitación pulmonar mejoran los síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida (25). La mayoría de los pacientes con síntomas leves (una puntuación de 0 o 1 en la escala de disnea modificada del Medical Research Council o una puntuación de <10 en la evaluación de la EPOC) y menos de dos exacerbaciones por año funcionan bien con el control de la exposición, el aumento de la actividad física, las vacunas y el uso de broncodilatadores de acción prolongada (47).

La presencia de síntomas más intensos y la ocurrencia de exacerbaciones más frecuentes (una puntuación de  $\geq 2$  en la escala de disnea modificada del Medical Research Council o una puntuación de  $> 10$  en la evaluación de la EPOC) amerita una evaluación más detallada y un manejo especializado y personalizado con la combinación de broncodilatadores, uso de corticosteroides inhalados, esteroides orales o antibióticos y la rehabilitación pulmonar, que mejora el estado de salud, reduce la disnea y aumenta la capacidad de ejercicio (8). La rehabilitación pulmonar está indicada en mayoría de los pacientes con EPOC, ya que ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio funcional y la calidad de vida relacionada con la salud en todos los grados de gravedad de la EPOC, aunque la evidencia es principalmente aplicada en pacientes con enfermedad de moderada a grave (48).

La vacunación es una estrategia para reducir el riesgo de exacerbaciones relacionadas a infecciones pretendiendo reducir la morbimortalidad. La administración anual de la vacuna antigripal reduce el número de exacerbaciones durante los periodos epidémicos (47), además la vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPV23) ha demostrado reducir la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes EPOC  $>65$  años con una FEV1  $<40\%$  del predicho (1,47). En la población en general  $\geq 65$

años, la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV 13) ha demostrado eficacia significativa en reducir la bacteremia y enfermedad invasiva neumocócica (1).

## **FARMACOTERAPIA**

La terapia farmacológica para la EPOC se basa principalmente en la disminución de síntomas, reducción de la frecuencia y severidad de las exacerbaciones al igual que mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud en general (1). La guías GOLD sugieren iniciar el abordaje terapéutico basado en la intensidad de los síntomas y la historia de exacerbaciones con eventuales combinaciones de medicamentos basado en la clínica del paciente, sin embargo se debe tomar en cuenta, que ninguna clase de tratamiento farmacológico puede modificar el deterioro de la función respiratoria (18,47).

### **3.1 Broncodilatadores**

Los broncodilatadores son medicamentos que alteran el músculo liso bronquial, provocando dilatación de las vías aéreas con la consecuente mejoría del flujo espiratorio, al igual que tienden a reducir la hiperinflación durante el reposo y el ejercicio (1,49). El uso de broncodilatadores es indicado principalmente para prevenir y reducir síntomas, y la evaluación de la efectividad de estos medicamentos es medida mediante los cuestionarios con base a la variación de síntomas (49).

Los  $\beta_2$  agonistas son fármacos que presentan como mecanismo de acción la relajación del músculo liso mediante la estimulación de los receptores beta 2 adrenérgicos, los cuales incrementan el amp ciclico produciendo antagonismo

funcional a la broncoconstricción (51). Los beta agonistas de acción corta (como el salbutamol) tienen un efecto aproximado de 4 a 6 horas, mientras los beta agonistas de acción prolongada (como el formoterol y salmeterol) tienen una duración de acción de 12 horas o más (50,51).

El formoterol y salmeterol se utilizan dos veces al día los cuales mejoran significativamente el FEV1, volúmenes pulmonares, disnea, estado de salud, tasa de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones, pero no tienen efecto en la mortalidad o la tasa de disminución de la función pulmonar (50). Como efectos adversos, la estimulación de receptores beta 2 adrenérgicos puede producir taquicardia sinusal en reposo y puede precipitar alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes susceptibles (51)

### **3.2 Antimuscarínicos**

Los fármacos antimuscarínicos son medicamentos que bloquean el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina expresados en músculo liso de las vías aéreas(49). Los antagonistas muscarínicos de acción prolongada inhiben la acción de la acetilcolina, el neurotransmisor parasimpático, en los receptores muscarínicos reduciendo el tono bronquial y disminuyendo la broncoconstricción (6). Los antimuscarínicos de acción corta (como el ipratropio) tienen un efecto máximo de 30-60 minutos luego de la administración y una duración aproximadamente de 3 a 6 horas, mientras los antimuscarínicos de acción prolongada (como el tiotropio, umeclidinio y glycopyrronio), tiene una duración de acción de 24 horas (49). Debido a que las drogas anticolinérgicas son pobremente absorbidas, usualmente no se presentan efectos adversos si embargo, el que se más se ha reportado es la resequedad bucal (6).

El bromuro de tiotropio es un agente anticolinérgico cuaternario sintético aprobado para terapia de mantenimiento en EPOC estable (9). Además, este fármaco se une a los receptores muscarínicos con alta afinidad y es aproximadamente 10 veces más potente que el bromuro de ipratropio en unirse a los receptores muscarínicos del pulmón humano (10) antagonizando receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) (13). La activación de los receptores muscarínicos M3 en el músculo liso de las vías aéreas, da lugar a broncoconstricción a través de la estimulación de la fosfolipasa C, que genera la formación de diacilglicol y trifosfato de inositol. Estos a su vez estimulan varias cascadas de señalización intracelular que producen cambios en la homeostasis del calcio intracelular y broncoconstricción (11). El efecto broncodilatador prolongado del bromuro de tiotropio es atribuido a su selectividad y lenta disociación del receptor M3, el objetivo principal de los broncodilatadores antimuscarínicos (12).

### **3.3 Metilxantinas**

Son derivados de las xantinas las cuales ejercen su efecto broncodilatador tanto por la inhibición relativamente no selectiva de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos como al antagonismo competitivo de los receptores de adenosina (49). La teofilina y la aminofilina son las metilxantinas utilizadas para la EPOC, sin embargo, existe evidencia modesta del efecto broncodilatador en enfermedad estable y evidencia limitada en reducción de tasas de exacerbaciones (49, 52). La toxicidad es dosis dependiente provocando inconvenientes debido a que el rango terapéutico es pequeño, estos efectos adversos incluyen arritmias cardíacas, convulsiones, cefalea, insomnio y gastritis (52).



### **3.4 Corticosteroides inhalados**

Los glucocorticoides no causan relajación de la vía aérea ya que no producen relajación del musculo liso por lo tanto no tiene efecto en la broncoconstricción (49) sin embargo existen estudios los cuales documentan efecto benefico de la combinación ICS/LABA sobre únicamente LABA en tasa de exacerbaciones, estado de salud y función pulmonar, sin producir reducción en la mortalidad (53). Estudios recientes han demostrado que los recuentos de eosinófilos en sangre predicen la magnitud del efecto de los CSI en la prevención de exacerbaciones futuras añadido al tratamiento broncodilatador (54). Un recuento de eosinófilos en sangre > 300 células /  $\mu$ L, identifica pacientes que puedan obtener mayor probabilidad de beneficios del tratamiento con ICS, en cambio los pacientes con eosinófilos en sangre <100 células /  $\mu$ L tienen poco o ningún beneficio con el uso de dichos medicamentos (1,54).

### **3.5 Otros tratamientos**

Existen otros medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la EPOC, pero con mucho menos frecuencia, como por ejemplo el Roflumilast, que se trata de un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que reduce la inflamación mediante la inhibición de amp cíclico intracelular sin efecto broncodilatador. Se han visto efectos beneficiosos con el Roflumilast en pacientes con EPOC moderado a muy severo con historia previa de hospitalización por exacerbaciones (55). Distinta alternativa se plantea con el uso de Azitromicina 3 veces por semana o Eritromicina 2 veces por día por un año en pacientes propensos a exacerbaciones ya que reduce la tasa de exacerbaciones en comparación a tratamiento usual. Cabe recalcar que el uso de oxígeno suplementario a largo plazo (al menos 15 horas al día) en pacientes con

hipoxemia arterial en reposo, cirugía de reducción de volúmenes en pacientes con enfisema severo de lóbulos superiores y la cesación del fumado, son las únicas medidas que pueden incrementar la sobrevida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (47).

## **EXACERBACIONES**

La exacerbación se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que se presenta en el curso natural de la enfermedad, caracterizándose por un empeoramiento sostenido de los síntomas respiratorios (43). Se documenta clínicamente episodios de incremento de la disnea, tos, producción y purulencia del esputo (56). Las exacerbaciones se clasifican desde leves (uso de broncodilatadores de corta acción) hasta severas, en las cuales los pacientes requieren acudir a servicios de emergencias y/o hospitalización (1). Las exacerbaciones frecuentes se asocian con un empeoramiento del estado de salud y una rápida disminución de la función pulmonar y, además, son un factor determinante de los costos de la atención médica, ya que representan más del 20% de todas las readmisiones que ocurren dentro de los 30 días posteriores a una hospitalización por el mismo diagnóstico (47).

Pacientes con exacerbaciones frecuentes (2 o más por año), son identificables por tres factores: antecedentes de exacerbaciones, mayor gravedad de la limitación del flujo aéreo y la presencia de reflujo gastroesofágico. Entre el 30 y el 50% de las exacerbaciones tienen causa bacteriana (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae*), y virus como el virus de la influenza y los rinovirus están involucrados hasta en un 30% de los casos (57).

Con respecto al tratamiento, se debe minimizar el impacto negativo de la exacerbación y prevenir el desarrollo de exacerbaciones a futuro (43). Dependiendo de la severidad del cuadro se debe valorar si el paciente requiere tratamiento debe manejo ambulatorio u hospitalización (56). Si el paciente se decide internar, se debe administrar soporte ventilatorio (considerar ventilación no invasiva), soporte hemodinámico y eventual internamiento en unidad de cuidado intensivo o respiratorio (1). El uso de agonistas beta 2 inhalados y agentes antimuscarínicos de acción corta, se utilizan de preferencia en una exacerbación leve o moderada (47). La administración sistémica de glucocorticoides mejora el flujo de aire y la sintomatología administrándose durante un ciclo de 5 días (56). El uso de antibióticos es beneficioso en paciente con esputo purulento y exacerbaciones severas. Se selecciona el antibiótico basado en el agente bacteriano detectado y la duración del tratamiento varía de 5 a 14 días (57).

Cuadro 5. Escala de severidad de las exacerbaciones

Leve	Una exacerbación tratada con antibióticos, pero sin corticosteroides sistémicos en ausencia de insuficiencia respiratoria.
Moderada	Una exacerbación tratada con corticosteroides parenterales con o sin antibiótico en ausencia de insuficiencia respiratoria.
Severa	Insuficiencia respiratoria tipo 1 con hipoxemia, pero sin retención de dióxido de carbono ni acidosis. PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg y PaCO <sub>2</sub> < 45 mmHg
Muy severa	Insuficiencia respiratoria tipo 2, compensada con hipoxia y retención de dióxido de carbono pero sin acidosis. PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg) y pH > 7.35
Potencialmente mortal	Insuficiencia respiratoria tipo 2, descompensada con acidosis y retención de dióxido de carbono. PaCO <sub>2</sub> >45mmHg y pH < 7.35

Burge, S. and Wedzicha, J., 2003

Cuadro 6. Posibles indicaciones para la evaluación de la hospitalización

Signos y síntomas severos (disnea súbita en reposo, frecuencia respiratoria alta, disminución de la saturación de oxígeno, confusión y somnolencia)
Falla respiratoria aguda
Aparición de nuevos signos (cianosis, edema periférico)
Falla de una exacerbación a medidas médicas iniciales
Presencia de comorbilidades severas (falla cardíaca, arritmias)
Soporte domiciliario insuficiente

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020.

Cuadro 7. Intervenciones que reducen la frecuencia de exacerbaciones

<b>Clase de intervención</b>	<b>Intervención</b>
Broncodilatadores	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Regimenes con corticosteroides	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
AINES	Roflumilast
Anti-infeccioso	Vacunas + Macrólidos
Mucoreguladores	N-acetilcisteína
Otros	Cese fumado Rehabilitación Cirugia de reducción de volúmenes

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020.

## ESTUDIOS

Wedziche et al realizaron un estudio de grupo paralelo doble ciego en 2224 pacientes con EPOC severo y muy severo, administrando indacaterol/glycopyrronio 110/50 µg, glycopyrronio 50 µg y tiotropio 18 µg durante 64 semanas. documentando tasa anualizada significativamente más alta de exacerbación grave con glycopyrronio versus tiotropio (0,12 frente a 0,08, respectivamente; relación de tasa 1,43 [IC 95%: 1,05–1,97]; p = 0,025) (14).

Decramer et al realizaron 2 estudios aleatorizados, cegados, doble simulación, grupos paralelos y con control activo en 1141 pacientes (estudio 1) y 1191 pacientes (estudio 2) administrando umeclidinio / vilanterol 62.5 / 25 µg una vez al día, tiotropio 18 µg una vez al día, vilanterol 25 µg una vez al día umeclidinio 125 µg una vez al día, umeclidinio / vilanterol 125 / 25 µg una vez al día, demostrando menor incidencia de exacerbaciones con tiotropio versus umeclidinio (7% frente a 18% respectivamente en el estudio 2 (15).

Chapman et al efectuaron un estudio de grupo paralelo, ciego y de doble simulación en glycopyrronio 50 µg una vez al día tiotropio 18 µg una vez al día y placebo en 657 pacientes durante 12 semanas en pacientes con EPOC moderado a severo. Concluyendo mejoras comparables en la tasa de exacerbaciones de la EPOC (0,38 exacerbaciones / año con glycopyrronio frente a 0,35 exacerbaciones / año con tiotropio) (16).

UPLIFT fue un ensayo de 4 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tiotropio 18 µg o placebo una vez al día, en el que participaron 5993 con EPOC moderado a muy severo. La terapia con tiotropio se asoció con mejoras en la función pulmonar, la calidad de vida y

una reducción de las exacerbaciones durante un período de 4 años, pero no reduce significativamente la tasa de disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo frente a placebo (58).

Zhou et al ejecutaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, asignando al azar a 841 pacientes con EPOC leve o moderado para recibir una dosis inhalada una vez al día (18 µg) de tiotropio (419 pacientes) o un placebo equivalente (422) durante 2 años.

El FEV1 en los pacientes que recibieron tiotropio fue mayor que en los que recibieron placebo durante todo el ensayo (rangos de diferencias medias, 127 a 169 ml antes del uso de tiotropio y 71 a 133 ml después del uso de tiotropio (P <0,001). La disminución anual del FEV1 después del uso de tiotropio fue significativamente menor en el grupo de tiotropio que en el grupo de placebo (29 ± 5 ml por año frente a 51 ± 6 ml por año; diferencia, 22 ml por año [95 % IC, 6 a 37]; P = 0,006) (59).

Zhao et al evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia por inhalación de bromuro de tiotropio combinado con budesonida / formoterol en 180 pacientes con EPOC de moderada a grave. Los pacientes fueron tratados mediante inhalación de budesonida / formoterol (grupo de control) o inhalación de bromuro de tiotropio combinado con budesonida / formoterol (grupo de intervención). Los resultados indicaron que después del tratamiento, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo, la escala modificada del Medical Research Council, la distancia de caminata de 6 minutos y las puntuaciones del cuestionario respiratorio de St. George para la calidad de vida mejoraron significativamente en los dos grupos, mientras que las mejoras en el grupo de intervención fueron más significativas (todas P <0,05) (60).



El efecto del tiotropio frente al placebo sobre las exacerbaciones fue el objetivo principal de un estudio francés multicéntrico de 1 año (MISTRAL). Este estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, comparó el efecto de tiotropio 18 µg una vez al día (n = 500) y placebo (n = 510) sobre las exacerbaciones documentando que el tiotropio retrasó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación en aproximadamente 100 días, redujo la proporción de pacientes que experimentaron más de una exacerbación en un 17% (P <0.01) y disminuyó el número de exacerbaciones en un 35% (<0.001) y los días de exacerbación en un 37% (<0.001) en comparación con placebo (62).

Finalmente, en el ensayo de prevención de exacerbaciones con tiotropio en la EPOC (POET-COPD) se estudió una población de 7376 pacientes, documentando que el tiotropio 18 µg una vez al día fue significativamente más eficaz que el salmeterol 50 µg dos veces al día para aumentar el tiempo hasta la primera exacerbación (índice de riesgo [HR]) = 0,83 [ 17% de reducción del riesgo de exacerbaciones con tiotropio]; p <0,001) y reducción de la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves (0,64 frente a 0,72; índice de tasas [RR] = 0,89 [reducción del 11% con tiotropio]; p = 0,002) y exacerbaciones graves (0,09 vs 0,13; RR = 0,73 [reducción del 27% con tiotropio]; p <0,001) después de 1 año de tratamiento (63).

Según los artículos revisados, ningún otro LAMA ha demostrado ser superior al tiotropio, lo que lo convierte en un LAMA óptimo como monoterapia y como el LAMA principal en la terapia de combinación LABA / LAMA. En la mayoría de los estudios comparativos de tiotropio y placebo, ipratropio o salmeterol, el tiotropio proporcionó efectos beneficiosos significativos sobre la función pulmonar, incluidas mejoras en el FEV1 y la FVC. (58-61).

## CONCLUSIONES

Las exacerbaciones en la EPOC son eventos agudos superpuestos al curso de esta enfermedad crónica que se asocian con aumento en la morbilidad y mortalidad al igual que su carga económica, siendo la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones, uno de los objetivos en el manejo de esta enfermedad. El bromuro de tiotropio ha demostrado incrementar significativamente la calidad de vida de estos pacientes, además de minimizar el riesgo de futuras exacerbaciones previniendo que una gran proporción de pacientes cambien de estado de riesgo de exacerbación bajo a alto en comparación con placebo y diversos fármacos (20). Se ha documentado que el inicio de este tratamiento reduce la caída de FEV1, mejora la caminata de 6 minutos y mMRC (60). La carga y la importancia de las comorbilidades están aumentando a nivel mundial, y la reducción de las exacerbaciones proporcionada por el bromuro de tiotropio también puede tener efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en general (21).

## Bibliografía

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)
- 2) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9064):1498–1504. [PubMed: 9167458]
- 3) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
- 4) Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert review of anti-infective therapy* 2006;
- 5) Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
- 6) Andrea S Melani (2015) Long-acting muscarinic antagonists, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8:4, 479-501
- 7) Beeh KM, Beier J, Buhl R, et al. Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities. *Pneumologie*. 2006;60:3341–3346.
- 8) Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96
- 9) Heredia JL. Tiotropium bromide: an update. *Open Respir Med J*. 2009;3:43–52. Published 2009 Apr 14. doi:10.2174/1874306400903010043
- 10) Haddad EB, Mak JC, Barnes PJ. Characterization of {3H} 3Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 899-907.
- 11) Lubinski W. Tiotropium as a controller of bronchoconstriction. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2004;16:75-76, 78.
- 12) D. Price, A. Sharma, F. Cerasoli, Biochemical properties, pharmacokinetics and pharmacological response of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease patients, *Expert. Opin. Drug Metab Toxicol*. 5 (4) (2009) 417-424.

- 13) K. Alagha, A. Palot, T. Sofalvi, L. Pahus, M. Gouitaa, C. Tummino, et al., Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases, *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 5 (2) (2014) 85-98.
- 14) J.A. Wedzicha et al., Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study, *Lancet Respir Med.* 1 (3) (2013) 199-209.
- 15) M. Decramer et al., Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials, *Lancet Respir Med.* 2 (6) (2014) 472-486.
- 16) K.R. Chapman, K.M. Beeh, J. Beier, E.D. Bateman, A. D'Urzo, R. Nutbrown, et al., A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study, *BMC. Pulm. Med.* 14 (2014) 4.
- 17) Halpin DM, Kaplan AG, Russell RK, Why choose tiotropium for my patient? A comprehensive review of actions and outcomes versus other bronchodilators, *Respiratory Medicine* (2017), doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.008.
- 18) N. Barnes, P.M. Calverley, A. Kaplan, K.F. Rabe, Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey, *BMC. Pulm. Med.* 13 (2013) 54.
- 19) J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto, N. Locantore, H. Mullerova, R. Tal-Singer, et al., Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J Med.* 363 (12) (2010) 1128-1138.
- 20) B. Celli, M. Decramer, G. Asijee, K. Kupas, D. Tashkin, Effects of tiotropium on exacerbations in patients with COPD with low or high risk of exacerbations: a post-hoc analysis from the 4- Year UPLIFT® trial, *J COPD F* 2 (2) (2015) 122-130
- 21) B. Celli, M. Decramer, I. Leimer, U. Vogel, S. Kesten, D.P. Tashkin, Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD, *Chest* 137 (1) (2010) 20-30.
- 22) Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508-15.

- 23) Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66(7): 585-90.
- 24) D. Halpin, C. Vogelmeier, M.P. Pieper, N. Metzdorf, F. Richard, A. Anzueto, Effect of tiotropium on COPD exacerbations: a systematic review, *Respir Med.* 114 (2016) 1-8
- 25) Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(5): 693- 718.
- 26) Espinoza Aguirre A, Fantin R, Barboza Solis C, Salinas Miranda A. Características sociodemográficas asociadas a la prevalencia del consumo de tabaco en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e17
- 27) Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**(3): 523-32.
- 28) BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. <http://www.boldstudy.org/> (accessed 14 October 2019).
- 29) Análisis de Situación Integral de Salud de Costa Rica, 2019. -San José, Costa Rica: Ministerio de Salud, 2019.
- 30) Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; **61**(6): 1-65
- 31) European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition. 2017.
- 32) Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; **367**(9518): 1216-9.
- 33) Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(1): 3-10.
- 34) Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018; **5**(1): e000246.
- 35) Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36.

- 36) Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2599-608.
- 37) Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**(1): 16-27.
- 38) Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; **378**:1015-26
- 39) Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(26): 2645-53.
- 40) Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(3): 420-8.
- 41) Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; **37**(2): 264-7
- 42) Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; **15**: 122.
- 43) Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017 / Arch Bronconeumol. 2017; **53**(Supl 1):2-64
- 44) Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006; **61**:935-9.
- 45) Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007; **370**:751-7.
- 46) Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*. 2009; **374**:733-43.
- 47) Celli, B. and Wedzicha, J., 2019. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, **381**(13), pp.1257-1266.
- 48) Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; **10**(5): 593-8.
- 49) Montuschi, P., 2006. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, **1**(4), pp.409-423.

- 50) Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177.
- 51) Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; **4**(4): 415-20.
- 52) McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48**(3): 227-32.
- 53) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**(9): CD0068
- 54) Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 523-5.
- 55) Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9971): 857-66
- 56) Wedzicha, J., Miravitlles, M., Hurst, J., Calverley, P., Albert, R., Anzueto, A., Criner, G., Papi, A., Rabe, K., Rigau, D., Sliwinski, P., Tonia, T., Vestbo, J., Wilson, K. and Krishnan, J., 2017. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal*, 49(3), p.1600791.
- 57) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**:1128-38.
- 58) Celli BR, Decramer M, Asijee GM, Kupas K, Tashkin DP. Effects of tiotropium on exacerbations in patients with COPD with low or high risk of exacerbations: A post-hoc analysis from the 4-year UPLIFT® trial.
- 59) Zhou, Y., 2017. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 377(10), pp.923-935.
- 60) Zhao, D., Ling, C., Guo, Q., Jin, J. and Xu, H., 2018. Efficacy and safety of tiotropium bromide combined with budesonide/formoterol in the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease.

- 61) Tashkin, D., 2010. Preventing and managing exacerbations in COPD &ndash; critical appraisal of the role of tiotropium. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p.41.
- 62) Dusser, D., 2006. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 27(3), pp.547-555.
- 63) Burge, S. and Wedzicha, J., 2003. COPD exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal*, 21(Supplement 41), pp.46S-53s.