

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Siglo XXI - Optimismo basado en evidencia

RAFAEL SILVA O,¹

Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the 21st Century - Evidence-based optimism

Abstract

There are increasingly more data on the prevalence and distribution of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) from around the world. COPD is predicted to be the third most frequent cause of death in the world by 2020. COPD is mainly caused by chronic tobacco smoking, which induces important changes in both the airways and lung parenchyma.

COPD is a progressive, disabling condition that ultimately ends in respiratory failure and death. Is a multicomponent disease, there is evidence that systemic inflammation and extrapulmonary effects are also common in COPD, although the association between systemic inflammation and systemic manifestations of COPD is still not entirely clear.

COPD has been associated with a nihilistic attitude. On the basis of current evidence, this nihilistic attitude is totally unjustified. The disease must be viewed through the lens of a new paradigm: COPD is not only preventable but also treatable.

The past decade has witnessed great progress in COPD research. New drugs have been developed and tested and a growing base of scientific evidence now documents the efficacy of various therapies for symptoms and exacerbations. It is clear that many patients with COPD can benefit from aggressive management, with a decrease in the frequency of hospitalizations and improvements in symptoms and quality of life. In addition, basic and clinical scientists have now identified cells, mechanisms, and molecules that appear to play key roles in disease pathogenesis. Additional novel treatments are on the horizon and the advent of newer and more effective therapies will lead to a decline in the contribution of this disease to poor world health.

The good news about COPD is to increase awareness of the disease. COPD is now viewed under a new paradigm as preventable and treatable.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Emphysema, Chronic Bronchitis.

**1. Facultades de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma de Chile
Sede Talca**

Correspondencia

Dr. Rafael Silva O.
4 Norte 1656, Talca.
Email: rafaelsilvao@gmail.com
Teléfono: (+56) 71-2201933

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se proyecta como la tercera causa de muerte en el mundo para el año 2020.¹ La prevalencia y el impacto de esta enfermedad sobre la población se espera que aumente por el envejecimiento y el alza en las tasas de tabaquismo de la población, especialmente en los países desarrollados. La prevalencia mundial en la población general se ha estimado en alrededor del 1%² y en mayores de 40 años se estima en un 10%.³ En Chile, en la ciudad de Santiago, el estudio Platino⁴ demostró una prevalencia ajustada de 14,5 %.

En Estados Unidos se ha descrito un sostenido aumento de la mortalidad por EPOC entre los años 1970 y 2002,⁵ lo que ha provocado creciente interés, en todo el mundo y en Chile, por conocer más sobre esta enfermedad, con un aumento sustancial de las presentaciones en congresos, cursos específicos e investigación en los últimos años, lo que ha permitido tener un mejor conocimiento respecto las características clínicas, fisiopatológicas y, sobre todo, de disponer de nuevas herramientas terapéuticas para los pacientes portadores de EPOC.

Definición

La iniciativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) define EPOC como “una enfermedad frecuente, prevenible y tratable que se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo a causa de alteraciones de las vías aéreas o de los alvéolos usualmente producidas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos”.⁶ GOLD clasifica la severidad de los pacientes de acuerdo a la alteración del Volumen Espirado del primer segundo (VEF1), seguido posteriormente por la historia de exacerbaciones el año anterior y luego incorpora el análisis de los síntomas, clasificando finalmente en los pacientes en categorías A,B,C y D. (FIG.1),

Respecto la reversibilidad, un estudio de Tashtkin⁷ mostró reversibilidad del VEF1 en más del 50% de los pacientes reclutados en su estudio clínico, con lo que surge la duda de estar excluyendo a casi la mitad de los pacientes portadores de EPOC en los protocolos de investigación.

Mortalidad por EPOC

Por años se consideró que los pacientes portadores de EPOC, específicamente aquellos con daño funcional avanzado, eran pacientes terminales a los que se les podían ofrecer pocas alternativas terapéuticas, siendo portadores de un pronóstico ominoso y con una alta mortalidad a corto plazo. Esta mirada pesimista ha ido cambiando, entre otras razones, por las nuevas alternativas terapéuticas actualmente disponibles y por el mayor conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad, situaciones que analizaremos posteriormente. Por otro lado, no es fácil atribuir mortalidad específica a EPOC, porque es distinto “morir de EPOC” que “morir por EPOC”. Se ha encontrado, al re-analizar algunos estudios clínicos, que las discrepancias entre las causas originalmente adjudicadas por los autores y las detectadas por comités independientes, en algunos casos pueden llegar al 20%,⁸ por lo que hoy se recomienda tener siempre un comité independiente al grupo investigador, y que este sea el que adjudique la causa de muerte en los protocolos EPOC.⁹ De hecho, el primer protocolo de investigación que utilizó esta metodología fue el estudio TORCH.¹⁰ Este protocolo encontró que los pacientes portadores de EPOC fallecen por causa cardíaca en un 27% y por causa respiratoria un 35%. La mortalidad relacionada con EPOC fue de un 41.3%.

Respecto la mortalidad por EPOC, el estudio Platino II, (11), realizado en 5 ciudades latinoamericanas encontró que el VEF1 es un buen predictor de mortalidad general y cardiovascular en pacientes portadores de EPOC. Estos datos ponen en discusión la ne-

cesaria intervención terapéutica temprana en pacientes portadores de EPOC.

Historia natural

Fletcher y Peto¹² publicaron en 1977 un artículo clásico, que muestra el riesgo de las personas que fuman y las diferencias entre los que mantienen el hábito tabáquico a través de los años, con deterioro progresivo del volumen espirado del primer segundo (VEF1), respecto los que abandonan el tabaco (FIG.2). Hoy sabemos que el daño provocado por el cigarrillo en la vía aérea es precoz, con alteraciones moleculares, bioquímicas y funcionales antes de que aparezcan síntomas reconocidos por los pacientes.¹³ Se ha demostrado que en los estadios tempranos de la Enfermedad, específicamente en los estadios GOLD I, la alteración Ventilación / Perfusión es desproporcionadamente elevada en relación a la limitación del flujo aéreo, sugiriendo que en EPOC inicialmente se afecta la vía aérea pequeña, el parénquima y los vasos pulmonares, existiendo una mínima alteración espirométrica, por lo que las alteraciones del intercambio gaseoso, claramente, se desarrollan precozmente.¹⁴

Actitud nihilista versus mirada optimista

Está demostrado que hay un subdiagnóstico de EPOC, particularmente en atención primaria y que el tener una actitud nihilista al enfrentar a pacientes con EPOC, puede explicar el bajo uso de espirometrías en la atención primaria,¹⁵ lo que sumado a un diagnóstico erróneo del orden del 64% y a un subdiagnóstico de un 89%, detectado en un estudio realizado en cinco ciudades latinoamericanas¹⁶ más la sub-percepción de su enfermedad por parte de estos pacientes, demostrado por la discrepancia entre la disnea y la calidad de vida percibida por el paciente, respecto su daño funcional respiratorio.¹⁷ Ello implica que el desafío frente a

los médicos y a los pacientes es grande y se debe, obviamente, fomentar el conocimiento de la EPOC.

Sin embargo, Bartolomé Celli nos ha enseñado, sobre la base de la evidencia actual, que esta mirada nihilista es totalmente injustificada.¹⁸ EPOC no solo es una enfermedad prevenible, sino que también tratable. Además, la mirada actual debe romper algunos paradigmas y cambiar la mirada de esta enfermedad como exclusivamente pulmonar, enfocándola como una patología con importantes consecuencias sistémicas.

Debemos agregar que hoy conocemos algunas intervenciones terapéuticas, que detallaremos más adelante, que impactan en mortalidad y otras que impactan en la calidad de vida, en el número de exacerbaciones y en la capacidad de ejercicio. Por tanto, el futuro de esta enfermedad está iluminado por el creciente conocimiento de su patogénesis, por el mayor conocimiento de sus distintos fenotipos y por el advenimiento de nuevas terapias. Estos elementos nos llevan, sin duda, a tener una nueva mirada, más optimista que en el pasado, y que está claramente basada en la evidencia disponible.

Tabaquismo y EPOC

El hábito tabáquico es un factor de riesgo primario para padecer EPOC, pero no todos los fumadores desarrollan la enfermedad. Hay susceptibilidad genética y hay factores exógenos involucrados.¹⁹ En los fumadores susceptibles hay una prevalencia mayor de alteraciones de la función pulmonar y una mayor reducción anual del VEF1. Está demostrado que el humo del cigarrillo activa macrófagos y células epiteliales de la vía aérea desencadenando una cascada en la que participan factores quimiotácticos de los neutrófilos, que finalmente activan proteasas, dando lugar a un desbalance proteasas-antiproteasas, que conduce al daño tisular que se observa en estos pacientes.²⁰

Folículos linfoides y autoinmunidad

Hogg y cols.²¹ detectaron en pacientes que abandonaron el hábito tabáquico entre 4 y 9 años antes, una vía aérea pequeña con importantes exudados inflamatorios e infiltración de la pared por células inflamatorias inmunes, innatas y adaptativas, formando folículos linfoides. El rol de estos folículos está en estudio, pero se ha sugerido que pueden jugar un papel en la respuesta inmune de la vía aérea en el paciente portador de EPOC, pero su rol patogénico no está definido. Podrían tener un efecto protector sobre la colonización bacteriana presente en estos pacientes o podrían tener un efecto dañino si cumplieran un rol en una respuesta autoinmune.²² De hecho se ha encontrado que EPOC está asociado con autoanticuerpos contra el epitelio de la vía aérea y en menos frecuencia contra las células endoteliales pulmonares por lo que, sin duda, esta es una área potencial de estudios futuros con el fin de encontrar posibles terapias inmunomoduladores.²³ Sin embargo aunque hay evidencia circunstancial indirecta y directa del rol de la autoinmunidad en EPOC, no se ha establecido una relación causa-efecto y, como ya se comentó, se requieren investigaciones futuras para aclarar el rol de estos folículos linfoides y de la autoinmunidad en la patogénesis de la EPOC.²⁴

Fenotipos y caracterización clínica

Se han descrito 2 morfotipos clásicos: a) “Abotagados azules” (Blue bloater), caracterizados por presentar hipoxemia y, eventualmente, retención de Anhídrido Carbónico, que habitualmente se complican con hipertensión pulmonar y falla cardiaca derecha. Son pacientes tosedores y expectoradores permanentes y b) “Sopladores rosados” (Pink puffer) caracterizados por alta frecuencia de caquexia, gases arteriales relativamente conservados, con disnea frecuente y habitualmente portadores de

enfisema pulmonar.²⁵

Estos dos fenotipos pueden representar diferentes manifestaciones sistémicas de la EPOC, pero también muchos pacientes con manifestaciones sistémicas, no tienen las características de estos morfotipos.

Uno de los protocolos más interesantes de los últimos años, denominado ECLIPSE, el permitió conocer con mayor detalle los distintos fenotipos con que se presenta esta enfermedad, además de proporcionar información de distintos biomarcadores en estudio, permitió describir los distintos patrones inflamatorios sistémicos. Esto ha permitido aumentar el conocimiento respecto la heterogeneidad de la EPOC y realizar aproximaciones terapéuticas más personalizadas.²⁶

La iniciativa GOLD6 caracterizó inicialmente a los pacientes EPOC solo por la limitación al flujo aéreo, específicamente por la alteración de una variable fisiológica, el VEF1, pero se ha demostrado que este parámetro no muestra una vista panorámica de la complejidad del EPOC. Aún más, un editorial de New England Journal of Medicine²⁷ ha manifestado que “el VEF1 no captura ni comunica la heterogeneidad de la EPOC”. Por lo anterior se ha descrito un sistema simple de clasificación multidimensional, llamado BODE, que incluye el índice de masa corporal, el grado de obstrucción dado por el VEF1, el grado de disnea y los metros caminados en el test de marcha de 6 minutos (FIG.3). Este índice es mejor que el VEF1 en predecir el riesgo de muerte en pacientes con EPOC y ha permitido caracterizar mejor a pacientes en estadios GOLD III y IV, respecto su evolución clínica.²⁸

También se ha demostrado que no hay correlación entre el nivel de VEF1 y la calidad de vida relacionada con la salud y hay varios instrumentos que han demostrado utilidad en medir esta variable. El más utilizado es el cuestionario de San George (SGRQ), un instrumento autoadministrado y supervisado que contiene 3 dominios: síntomas, actividad e

impacto.²⁹ Es un instrumento de gran utilidad para medir el impacto clínico en calidad de vida de las terapias, sean o no farmacológicas. Por lo anterior, la iniciativa GOLD incorporó en la caracterización de la EPOC, no solo la alteración funcional, sino que la evaluación de los síntomas y los riesgos, utilizando el cuestionario CAT (Test de Evaluación de la EPOC) y el cuestionario modificado del British Medical Research Council (mMRC) los cuales están recomendados por la iniciativa GOLD,⁶ cuya utilización se muestra en la figura 1.

Consecuencias sistémicas

Una proporción importante de los pacientes con EPOC presentan síntomas y signos extrapulmonares. En EPOC avanzada es común la pérdida de peso y la caquexia. También se observa disminución de la masa muscular y mayor frecuencia de osteoporosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca isquémica, accidente vascular cerebral, depresión y cáncer.³⁰

La teoría más aceptada respecto esta respuesta inflamatoria pulmonar anómala, es la llamada “amplificación de la respuesta fisiológica” que se observa frente a estímulos inflamatorios, en este caso, el humo del cigarrillo. Por razones aún desconocidas, el equilibrio daño/reparación se torna aberrante, amplificándose y persistiendo a pesar de abandonar el hábito.²¹ Esto sugiere que la inflamación crónica que ocurre en la EPOC pudiera estar asociada a un mecanismo de autoperpetuación.

Otra teoría, respecto la situación descrita, es el fenómeno de “derramamiento” del proceso inflamatorio pulmonar de la vía aérea, parénquima y circulación pulmonar sobre la circulación sistémica. Mediadores inflamatorios y productos del estrés oxidativo pulmonar son liberados en la circulación sistémica a través de la circulación pulmonar preactivando a los leucocitos de la sangre periférica.³¹ Sin embargo, para otros autores, las manifestaciones

pulmonares de la EPOC son una forma más de la expresión de un estado inflamatorio “sistémico”, con múltiple compromiso orgánico,³² concluyendo que la EPOC no es una enfermedad sistémica, pero que tiene importantes consecuencias sistémicas. Nuevos conocimientos en terapia farmacológica. En los últimos años ha aparecido mucha investigación farmacológica en EPOC, cada uno con un importante número de pacientes y con diferentes objetivos primarios.

Los dos “mega-protocolos” más comentados y que han dado lugar a un importante número de análisis y publicaciones posteriores, son TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) y UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium).

TORCH10 es un protocolo de 3 años, aleatorio doble ciego, que comparó Fluticasona mas Salmeterol contra placebo o Fluticasona o Salmeterol, por separado, todos inhalados, y su objetivo primario era mortalidad. No se demostró impacto sobre la mortalidad, pero hubo disminución del número de exacerbaciones anuales en el grupo tratado con Fluticasona/Salmeterol. Sin embargo, se observó un aumento de Neumonías en los grupos tratados con Fluticasona y Fluticasona/Salmeterol.

UPLIFT33 es un protocolo de 4 años, aleatorio doble ciego, que comparó Tiotropio inhalado o Placebo, contra la terapia habitual (menos anticolinérgicos inhalados) y su objetivo primario era impactar sobre la velocidad de declinación anual del VEF1. Se demostró que la terapia con Tiotropio se asocia a mejora en la función pulmonar, en calidad de vida y presentan menos exacerbaciones, pero no se encontró reducción en la velocidad de declinación del VEF1. No se encontraron efectos cardiovasculares asociados ni mayor incidencia de neumonías. En un análisis posterior³⁴ se encontró que los pacientes tratados con Tiotropio tenían un “hazard ratio” de morta-

lidad de causa respiratoria y cardiaca de 0.86 comparado con la terapia habitual. Los autores concluyen que el Tiotropio se asocia con una disminución de la mortalidad en pacientes con EPOC.

Decramer et al. publicaron recientemente un artículo³⁵ que analiza un subgrupo del protocolo UPLIFT: pacientes con EPOC moderado (VEF1 post-broncodilatador entre 50 y 70%), encontrando que Tiotropio reduce el número de exacerbaciones, mejora el estado de salud y se asocia con una pequeña disminución de la mortalidad por todas las causas, comparado con placebo. Pero por la baja incidencia de mortalidad, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Esto es relevante, ya que ha puesto en discusión el beneficio del inicio temprano de la terapia farmacológica en pacientes con EPOC, como se analiza en una reciente editorial de una prestigiosa revista médica.³⁶

Por otro lado, se realizó el estudio OPTIMAL,³⁷ con un año de seguimiento, que comparó el uso de Fluticasona/Salmeterol más Tiotropio, llamada “triterapia”, con Tiotropio en monoterapia, todos inhalados. Se demostró que la triterapia no disminuye el número de exacerbaciones anuales, pero mejora la función pulmonar, la calidad de vida y la tasa de hospitalización en EPOC moderados y severos.

Finalmente, aparece el estudio INSPIRE38 que compara Tiotropio y Fluticasona/Salmeterol respecto la disminución de Exacerbaciones EPOC, no encontrando diferencias significativas entre ambas terapias, en la variable señalada.

Hoy el manejo farmacológico mas recomendable es el algoritmo publicado por la iniciativa GOLD 2017 que se muestra en la figura 4.6

Rehabilitación pulmonar

La Rehabilitación pulmonar tiene beneficios probados en el manejo de los pacientes portadores de EPOC. Esta es la intervención que

posiblemente tiene más impacto en calidad de vida, junto con el abandono del hábito tabáquico y la promoción del buen uso de los fármacos. Tiene impacto en la desensibilización central de la disnea, disminuye la ansiedad y la depresión, reduce la hiperinflación dinámica y mejora la función del músculo esquelético.³⁹ En las guías GOLD6 se recomienda agregar desde el estadio II y Celli,⁴⁰ en su algoritmo de manejo recomienda considerar la Rehabilitación pulmonar cuando se detecta BODE 3 en un paciente con EPOC.

Terapias farmacológicas no respiratorias

Está demostrado que el uso de betabloqueadores cardiosselectivos reducen el riesgo de muerte por hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria en pacientes con EPOC.⁴¹ El uso de estos medicamentos no provoca efectos adversos sobre la función pulmonar o sobre los síntomas respiratorios comparados con placebo en pacientes con EPOC, sin embargo, deben ser usados en dosis bajas y titulación progresiva, vigilando función pulmonar y síntomas respiratorios.⁴² Se ha demostrado que el uso de estatinas en pacientes con EPOC se asocia a mejor supervivencia después de una exacerbación respiratoria, independiente que el paciente sea portador de enfermedad isquémica cardiaca.⁴³ Sin embargo, todos estos efectos pleomórficos de las estatinas requerirán estudios prospectivos controlados, especialmente para ver los efectos sobre las complicaciones sistémicas y las comorbilidades.³¹

El futuro

El desafío es encontrar una terapia farmacológica que impacte en mortalidad específica por EPOC. Hay protocolos en marcha, pero posiblemente el camino es encontrar antagonistas efectivos de los mediadores y de las proteasas y/o drogas antiinflamatorias seguras y efectivas.⁴⁴ Se ha investigado inhibido-

res de PDE4, antioxidantes, inhibidores de leucotrienos B4, anti TNF-Alfa e inhibidores MMP, entre otros, encontrando efectos sobre la declinación del VEF1, menos exacerbaciones y mejoría en calidad de vida, pero sin impacto en la mortalidad por EPOC.⁴⁵

Finalmente, quedan algunas preguntas: ¿Por qué solo algunos fumadores desarrollan EPOC clínicamente significativo? ¿Por qué hay gran heterogeneidad en la presentación de EPOC? ¿Cuáles vías patogénicas son críticas y como pueden ser moduladas terapéuticamente? ¿Por qué la enfermedad continua progresando después de la cesación tabáquica? ¿Cómo el daño pulmonar que caracteriza la EPOC puede ser revertido? El futuro nos dará estas respuestas que nos permitirán manejar mejor a nuestros pacientes con EPOC.

Por otro lado, hoy sabemos que los nuevos tratamientos solo afectan una parte de esta compleja enfermedad. La comprensión, en el futuro, de las variantes fenotípicas y las asociaciones genéticas permitirán el diseño de grandes ensayos clínicos centrados en estos puntos.

Además, como los polimorfismos genéticos pueden dictar la respuesta al tratamiento, es evidente que la caracterización genotípica de estos pacientes será clave para manejar la EPOC en el futuro.

Conclusión

La EPOC es una enfermedad multidimensional con un significativo componente inflamatorio. Hoy tenemos avances importantes en terapia farmacológica con los mega-protocolos publicados. Tenemos nuevas herramientas terapéuticas no farmacológicas que tienen un gran impacto en estos pacientes y claramente la rehabilitación debe estar dentro de los programas terapéuticos de EPOC. El gran desafío futuro es tener terapias que impacten sobre la mortalidad por EPOC. Por tanto, no hay razón para tener una actitud nihilista al enfrentar a estos pacientes, claramente hay que ser opti-

mista. Hay evidencia para ello en este nuevo siglo.

Referencias

1. Murray C, Lopez A Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; (E 9064): 1498–504.
2. Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist A, Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006; (3): 523–532.
3. Buist A, McBurnie M, Vollmer W, Gillespie S, Burney P, Nizankowska-Mogilnicka E, et al., International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370(9589): 741–50.
4. Menezes A, Perez-Padilla R, Jardim J, Muñio A, Lopez M, Victora C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 366(9500): 1875–81.
5. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the Leading Causes of Death in the United States, 1970–2002. *Jama*. 2005; 294(10):1255–1259
6. Vogelmeier C, Criner G, Martínez F, Anzueto A, Barnes P, Agustí A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(3):128–149.
7. Tashkin D, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Kesten S, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31(4):742–750.
8. Vestbo J. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J*. 2004; 24(2): 206–210.
9. Cazzola M, MacNee W, Martinez F, Rabe K, Franciosi L, Celli B, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung

- function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008; 31(2):416-468
10. Calverley P. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2007; (8): 775 - 789.
11. Menezes A, Pérez-Padilla R, Wehrmeister F, Lopez-Varela M, Muiño A, Victora C, et al. FEV1 Is a Better Predictor of Mortality than FVC: The PLATINO Cohort Study. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109732.
12. Grant I. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema (Book Review). *BMJ*. 1977; 1(6059):1645-8.
13. Petty T. COPD in Perspective. *Chest*. 2002 121(5) Supplement:116S-120S
14. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez D, Roca J, Barberà J, Wagner P. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*. 2009; 106(6):1902-1908.
15. Walters J, Hansen E, Walters E, Wood-Baker R. Under-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A qualitative study in primary care. *Respir Med*. 2008; 102(5): 738-743.
16. Talamo C, de Oca M, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim J, Moreno D, et al. Diagnostic Labeling of COPD in Five Latin American Cities. *Chest*. 2007; 131(1): 60-67.
17. Montes de Oca M, Talamo C, Halbert R, Perez-Padilla R, Lopez M, Menezes A, et al. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Respir Med*. 2009; 103(9): 1376-1382.
18. Celli B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Unjustified Nihilism to Evidence-based Optimism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3(1):58-65.
19. Hallberg J, Dominicus A, Eriksson U, de Verdier M, Pedersen N, Svartengren M, et al. Interaction between Smoking and Genetic Factors in the Development of Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(5): 486-490.
20. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(4): 269-280
21. Hogg J, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott W, Paré P, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(26): 2645-2653.
22. Brusselle G, Demoor T, Bracke K, Brandsma C, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful?. *Eur Respir J*. 2009; 34(1): 219-230.
23. Feghali-Bostwick C, Gadgil A, Otterbein L, Pilewski J, Stoner M, Duncan S, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(2): 156-163.
24. Cosio M, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009; 360 (23): 2445-54.
25. Rennard S. Looking at the Patient--Approaching the Problem of COPD. *N Engl J Med*. 2004; 350(10):965-966
26. Agustí A, Edwards L, Rennard S, MacNee W, Tal-Singer R, Celli B, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD. A novel phenotype. *Plos One*; 7(5): e37483.
27. Reilly J. COPD and Declining FEV1--Time to Divide and Conquer?. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1616-1618.
28. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Cabral H, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10): 1005-1012.
29. Jones P, Quirk F, Baveystock C, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(6): 1321-1327.
30. Tkac J, Man S, Sin D. Systemic conse-

- quences of COPD. *Ther Adv Respir Dis*; 2007; 1(1): 47–59.
31. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33(5): 1165-1185.
 32. Sevenoaks M, Stockley R. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype?. *Respir Res*. 2006; 7(1):70.
 33. Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(1): 1543-54.
 34. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(10): 948–955.
 35. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin D. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9696): 1171–78.
 36. Davies L, Calverley P. UPLIFTing care for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009; 374(9696): 1129-1130.
 37. Aaron S, Vandemheen K, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, FitzGerald M, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146(8): 545-555.
 38. Wedzicha J, Calverley P, Seemungal T, Hagan G, Ansari Z, the INSPIRE I, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(1):19–26.
 39. Casaburi R, Zu-Wallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009; 360(13): 1329-35.
 40. Celli B. Update on the Management of COPD. *Chest*. 2008; 133(6): 1451-1462.
 41. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005, (4): CD003566.
 42. Cazzola M. B-Blockers are safe in patients with chronic obstructive pulmonary disease, but only with caution. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 661–666.
 43. Soyseth V, Brekke P, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29(2): 279–283.
 44. Barnes P., Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(4): 269-280.
 45. Woods A, Stockley R. Unifying the genetics, co-morbidities and management of COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008; 2(3): 113–117.

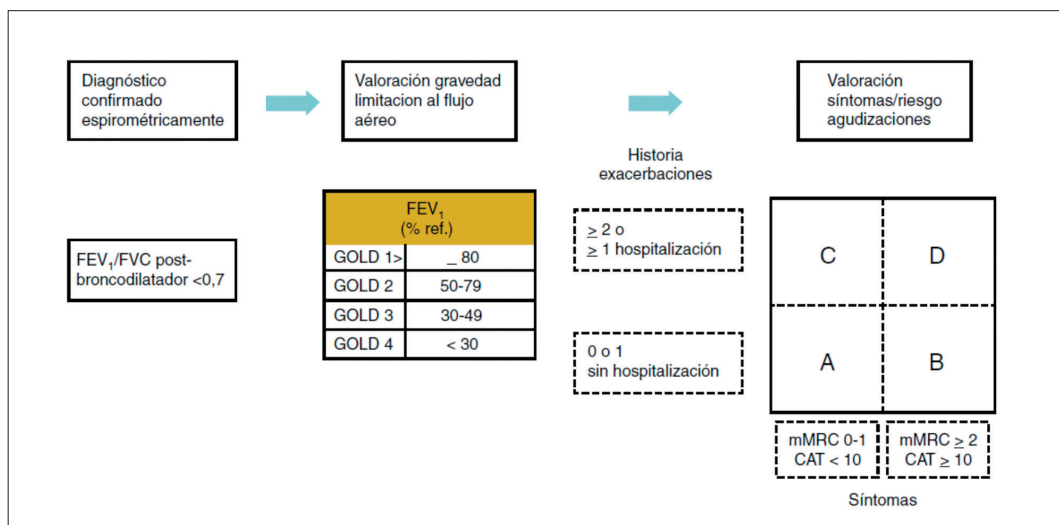


Figura 1: Clasificación EPOC según valoración ABCD.

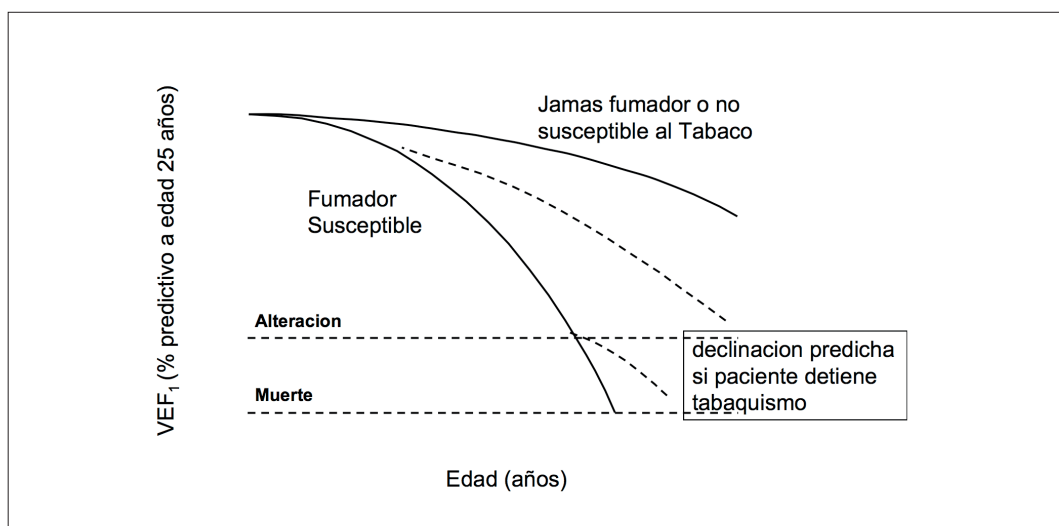


Figura 2: Curva de Fletcher & Peto: Declinación del VEF1 en relación a consumo de tabaco en fumadores susceptibles.

Puntos variables Índice BODE	0	1	2	3
VEF1(% del predicho)	≤65	50–64	36–49	≤35
Distancia caminada en 6 min (m)	≤350	250–349	150–249	≤149
Escala Disnea MMRC	0–1	2	3	4
Índice de masa corporal	>21	≤21		

Figura 3: Índice BODE: Variables y puntos de valor usando Índice masa corporal, Metros caminados en 6 minutos, Escala disnea MMRC y Porcentaje del VEF1 post-broncodilatador.

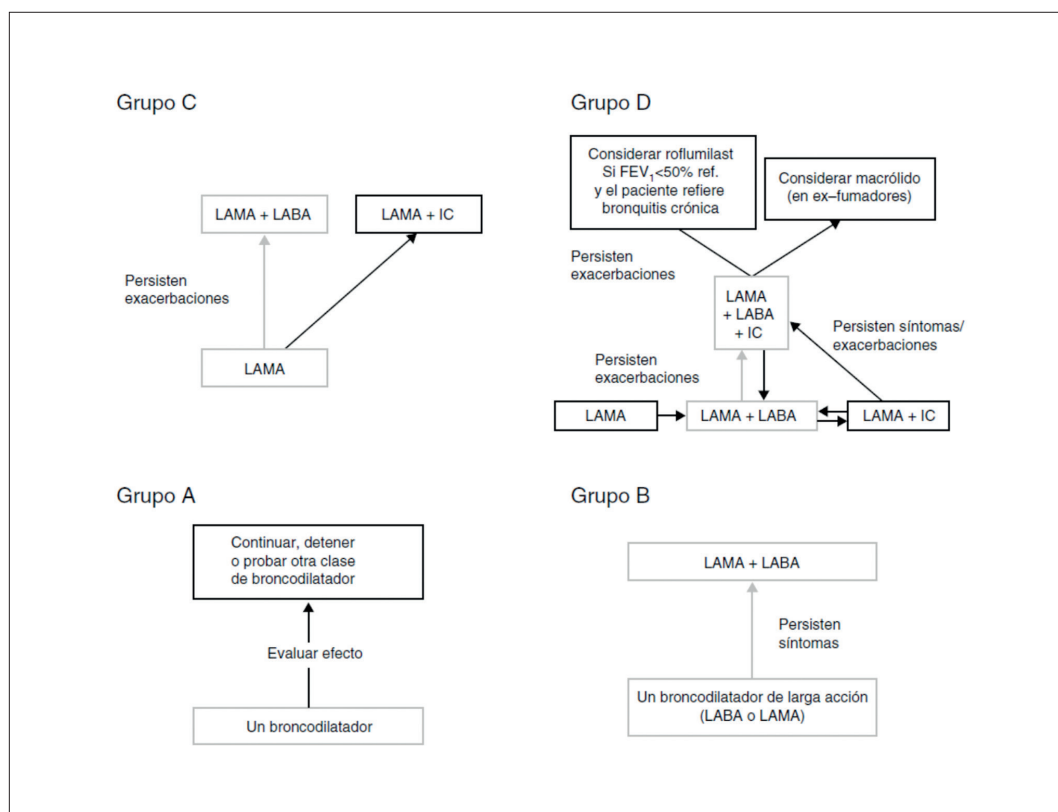


Figura 4: Algoritmo esquemático para el manejo de pacientes con EPOC según GOLD 2017. Los recuadros y las flechas resaltadas indican las vías de tratamiento preferidas,