



Universidad de Valparaíso

Escuela de Kinesiología

Facultad de Medicina

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS TEMPRANOS DE LA ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**

UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN KINESIOLOGÍA**

AUTORES: SEBASTIÁN ÁLVAREZ R

IVÁN CABELLO D

JORGE PÉREZ V

ÍTALA RAGGIO M

PROFESOR GUÍA: Kigo, JUAN ROJAS M

Valparaíso-Chile

2019

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. ABREVIATURAS Y/O SIGLAS

2. RESUMEN

3. ABSTRACT

4. INTRODUCCIÓN

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

5.1.1 Definición

5.1.2 Epidemiología

5.1.3 Factores de riesgo de la EPOC

5.1.4 Fisiopatología

5.1.5 Manifestaciones clínicas

5.1.6 Exacerbaciones

5.1.7 Tratamiento farmacológico de la EPOC

5.2 Métodos diagnósticos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

5.2.1 Definición

5.2.2 Espirometría

5.2.3 Valoración de la disnea

5.2.4 Cuestionario CAT

5.2.5 Escala mMRC

5.2.6 Factores de riesgo como método diagnóstico

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo de investigación

6.2 Diseño de investigación

6.3 Palabras clave

6.4 Búsqueda de artículos científicos

6.5 Criterios temáticos de aceptación de los artículos

6.6 Criterios metodológicos de aceptación de los artículos

6.7 Materiales

6.8 Procedimiento

7. RESULTADOS

7.1 Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no diagnosticada en una población con factores de riesgo cardiovascular

7.2 Prevalencia y características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en no fumadores

7.3 Pharmacological treatment of COPD, New evidence

7.4 New and emerging technologies for the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: A horizon scanning review

7.5 Spirometric indices of early airflow impairment in individuals at risk of developing COPD: Spirometry beyond FEV1/FVC

7.6 Association of Time to First Morning Cigarette and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Measured by Spirometry in Current Smokers

7.7 Exhaled Breath Temperature as a Novel Marker of Future Development of COPD: Results of a Follow-Up Study in Smokers

7.8 Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study - MARKO study

7.9 Severity of chronic obstructive pulmonary disease with 'exacerbator with emphysema phenotype' is associated with potential biomarkers

7.10 Dynamics of exhaled breath temperature after smoking a cigarette and its association with lung function changes predictive of COPD risk in smokers: a cross-sectional study

7.11 Development of an application for monitoring and pre-diagnosis of COPD

7.12 Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation

7.13 Accuracy of diagnosis of COPD and factors associated with misdiagnosis in primary care setting. E-DIAL (Early Diagnosis of obstructive lung disease) study group

7.14 How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry?

7.15 The diagnosis of COPD in primary care; gender differences and the role of spirometry

7.16 Extracellular cadmium in the bronchoalveolar space of long-term tobacco smokers with and without COPD and its association with inflammation

7.17 Cadmium and Cadmium/Zinc ratios and tobacco-related morbidities

7.18 Interrelation of cadmium, smoking and cardiovascular disease (from the national health and nutrition examination survey)

7.19 *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Validación del cuestionario IPAG y dispositivo PIKO-6, en las unidades de atención primaria de salud de Portugal*

7.20 *High serum fractalkine/CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with emphysema severity and frequent exacerbation*

8. REFERENCIAS

Dixon, L. C., Ward, D. J., Smith, J., Holmes, S., & Mahadeva, R. (2016). New and emerging technologies for the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: A horizon scanning review. *Chronic respiratory disease*, 13(4), 321-336.

Hao, W., Li, M., Zhang, Y., Zhang, C., & Wang, P. (2020). Severity of chronic obstructive pulmonary disease with 'exacerbator with emphysema phenotype' is associated with potential biomarkers. *Postgraduate medical journal*, 96(1131), 28-32.

Huljev Šipoš, I., Labor, S., Jurić, I., Plavec, D., Vlahoviček, K., Bogović, S., ... & Labor, M. (2019). Dynamics of exhaled breath temperature after smoking a cigarette and its association with lung function changes predictive of COPD risk in smokers: a cross-sectional study. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 70(2), 123-129.

Hecht, E. M., Arheart, K. L., Lee, D. J., Hennekens, C. H., & Hlaing, W. M. (2016). Interrelation of cadmium, smoking, and cardiovascular disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey). *The American journal of cardiology*, 118(2), 204-209.

Kim, G., Song, H., Park, K., Noh, H., Lee, E., Lee, H., ... & Paek, Y. (2018). Association of Time to first morning cigarette and chronic obstructive pulmonary disease measured by spirometry in current smokers. *Korean journal of family medicine*, 39(2), 67.

Montserrat-Capdevila, J., Seminario, M. A., Godoy, P., Marsal, J. R., Ortega, M., Pujol, J., ... & Portero, M. (2018). Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no diagnosticada en una población con factores de riesgo cardiovascular. *Medicina Clínica*, 151(10), 383-389

Montserrat-Capdevila, J., Godoy, P., Marsal, J. R., Ortega, M., Barbé, F., Castañ, M. T., ... & Alsedà, M. (2019). Prevalencia y características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en no fumadores. *Atención Primaria*, 51(10), 602-609.

Murphy, D. E., & Panos, R. J. (2013). Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 8, 199

Nardini, S., Annesi-Maesano, I., Simoni, M., del Ponte, A., Sanguinetti, C. M., & De Benedetto, F. (2018). Accuracy of diagnosis of COPD and factors associated with misdiagnosis in primary care setting. E-DIAL (Early DIAGnosis of obstructive lung disease) study group. *Respiratory medicine*, 143, 61-66.

Peixoto, I., Martins, A., Silva, A. I., Guimarães, F., Barros, M., Costa, P., & Fonte, P. (2018). Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: validación del cuestionario IPAG y dispositivo PIKO-6®, en las Unidades de Atención Primaria de Salud de Portugal. *REVISTA DE PATología RESPIRATORIA*, 21(1).

Pires, N., Pinto, P., Marçal, N., Ferreira, A. J., Rodrigues, C., & Bárbara, C. (2019). Pharmacological treatment of COPD—New evidence. *Pulmonology*, 25(2), 90-96

Richter, P., Faroon, O., & Pappas, R. S. (2017). Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities. *International journal of environmental research and public health*, 14(10), 1154.

Sundblad, B. M., Ji, J., Levänen, B., Midander, K., Julander, A., Larsson, K., ... & Lindén, A. (2016). Extracellular cadmium in the bronchoalveolar space of long-term tobacco smokers with and without COPD and its association with inflammation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11, 1005.

9. ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Flujograma de procedimiento.....	38.
--	-----

1. ABREVIATURAS Y/O SIGLAS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

IMC: Índice de masa corporal.

OMS: Organización mundial de la salud.

VEF1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

CVF: Capacidad vital forzada

OMS: Organización mundial de la salud

MEC: Matriz extracelular

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

V/Q: Relación Volumen/Perfusión

CAT: COPD assessment Test

HCRV

GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease

SAMA: Anticolinérgicos de acción corta

LAMA: Anticolinérgicos de acción prolongada

SABA: Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta

LABA: Agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada

ICS: Corticoesteroides

mMRC: Modified medical research council

IPA: Índice paquetes-años

PM: Material particulado

DAAT: Déficit alfa 1 antitripsina

EBT: Exhaled breath temperature

PCR: Proteína C reactiva

TM6: Test de marcha de 6 minutos

LFA: Limitación al flujo aéreo

LLN: Limit low normal

LIN: Límite inferior normal

BAL: Lavado broncoalveolar

NHANES: Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición

IAM: Infarto agudo al miocardio

ACV: Accidente cerebro vascular

FHU: Unidades de Salud Familiar

CX3CL1: Fractalquina

TCMM: Índice de enfisema de tomografía computarizada en espiral de corte múltiple

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

2. RESUMEN

Introducción: Se realizó una revisión bibliográfica sobre los métodos diagnósticos tempranos para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica,

esto debido al diagnóstico tardío de la enfermedad que se relaciona directamente con mala percepción de CVRS, altos costos asociados a salud y elevada morbimortalidad.

Metodología: Para la recolección de estudios se utilizaron 6 bases de datos: ATS Journals, Science direct, Wiley online library, Scopus, SciELO, Pubmed, donde los criterios de inclusión temáticos y metodológicos dejaron un número final de 20 artículos.

Resultados: Se encontró evidencia bibliográfica que sustenta que el método diagnóstico de la EPOC es tardío ...

Palabras clave: “Chronic obstructive pulmonary disease” (COPD), “Diagnosis of the COPD”.

3. ABSTRACT

4. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una enfermedad no transmisible que se define por ser progresiva, crónica e irreversible, con gran incidencia a nivel mundial, es un importante problema de salud pública, siendo actualmente la cuarta causa de muerte y se estima que para el año 2020 sea la tercera en EE. UU (Roberts, Patel & Partridge, 2016). Se caracteriza por ser una enfermedad de curso lento, la cual se manifiesta mayormente desde los 50 años de edad (Stolz, Barandun, Borer, Bridevaux, Brun, Brutsche & Geiser, 2018). En Chile, afecta un 16,9%, aumentando su prevalencia entre el 29% y 48% en pacientes consumidores activos de tabaco, si bien no es una enfermedad exclusiva de los consumidores de tabaco, se presenta en su mayoría este grupo de personas (Arancibia, 2017).

Como se menciona anteriormente, el factor de riesgo más importante es el tabaquismo, pero no es el único, existen otros factores tales como la exposición a gases nocivos, contaminación ambiental, ocupacional e intradomiciliaria y el déficit de α 1-antripsina que afectan en menor porcentaje, pero que de igual manera son importantes de considerar a la hora de realizar el diagnóstico (Cortopassi, Gurung & Pinto-Plata, 2017). También se menciona que la presencia de enfermedades pulmonares crónicas preexistentes, tales como la tuberculosis, bronquitis y enfisema

tienen un factor preponderante para la aparición de la EPOC (Yang L, Lu X, Deng J, et al, 2015).

Respecto a la semiología de la EPOC se manifiesta con una limitación persistente al flujo aéreo (tanto en vía aérea central como periférica), presentación inicial heterogénea, componentes respiratorios importantes como la disnea, tos y expectoración (dependiendo del estadio) y sistémicos (los cuales no se presentan en todos los pacientes) como ansiedad, depresión, disminución del IMC y masa muscular (Hambleton, Bafadhel & Russell, 2016).

Dentro de los métodos diagnósticos más utilizados se encuentra la espirometría forzada, una prueba de función pulmonar que mide la relación del porcentaje del VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la CVF (capacidad vital forzada) cuyo resultado clasifica al individuo en “estadios” según la norma GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), los cuales van del 1 al 4, siendo el 1 el estadio de menor gravedad y el 4 el más grave. El resultado del examen es positivo cuando existe una disminución del $VEF1/CVF < 0.7\%$ posterior a una broncodilatación (con un β_2 adrenérgico en la mayoría de los casos), lo cual confirma una limitación crónica al flujo aéreo (Maneiro Higuera, F., & González Lorenzo, F, 2015). Si bien la utilización de la espirometría forzada es la prueba más empleada para realizar el diagnóstico de la EPOC, no es el único, la valoración de la disnea, presencia de tos crónica, exposición a

factores de riesgo, cantidad de hospitalizaciones del paciente al año y factores genéticos también son empleados para realizar el diagnóstico de la patología (Cortopassi, Gurung, & Pinto-Plata, 2017).

Sin embargo, y a pesar de la existencia de una gran cantidad de pruebas/exámenes diagnósticos, la identificación de la EPOC en la actualidad es tardía ya que existe una gran falta de correlación entre el resultado del principal examen (espirometría forzada) y el grado de afectación clínica que presenta el paciente, esto conlleva a una serie de problemáticas ya que es una enfermedad de alto costo, en términos de morbilidad, deterioro de la calidad de vida, pérdida de productividad, mortalidad prematura y consumo de recursos sanitarios, pues el paciente se hace muy dependiente de los centros hospitalarios (tanto primarios como secundarios). Se ha determinado el costo mensual del cuidado de pacientes con EPOC el cual es de una suma aproximada de \$285.000 CLP (en el 2004, aumentando significativamente el costo de la atención en los pacientes con EPOC que presentan exacerbaciones frecuentes y que requieren hospitalización (Martínez-Gutiérrez, Vanegas, Reveco, Valenzuela, Arteaga, 2008). Se analizó que la carga económica de la enfermedad aumenta con el aumento de la gravedad de esta, aumentando sustancialmente con exacerbaciones y posteriores hospitalizaciones, especialmente con las admisiones a unidades de cuidados intensivos (UCI), (Alexopoulos, Malli, Mitsiki, Bania, Varounis, & Gourgoulisanis, 2015).

En base a los antecedentes expuestos, se hace necesario encontrar una solución para disminuir el diagnóstico tardío de la EPOC, y la existencia de variados métodos para diagnosticar la enfermedad, hace de gran importancia analizar estos, y ver cuáles son los más efectivos para el diagnóstico temprano de la patología, evitando así su avance precoz, los elevados costos sanitarios, poli comorbilidades y una mortalidad prematura que presentan los pacientes que cursan con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Es así como surgieron los siguientes objetivos de investigación:

Objetivo general:

Evaluar mediante una revisión sistemática la efectividad de los métodos diagnósticos de la EPOC con la finalidad de evitar la rápida progresión de la enfermedad en los pacientes.

Objetivos específicos:

- Generar un método de búsqueda para la investigación
- Determinar la calidad metodológica de los artículos científicos
- Determinar el impacto de un posible nuevo método diagnóstico para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica para evitar su rápida progresión, poli comorbilidades y mortalidad prematura.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

5.1.1 Definición: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define como una enfermedad no transmisible, progresiva e irreversible (Roberts, Patel & Partridge, 2016), caracterizada por una persistente limitación del flujo aéreo espiratorio (Arancibia, 2017), cuyo curso es de lenta progresión, asociada principalmente al humo del tabaco (Miravittles et al, 2012). La EPOC es una enfermedad compleja y con una presentación clínica muy heterogénea (Miravittles et al, 2012) y de acuerdo con recientes estudios, se manifiesta por la presencia de un trastorno anormal de la respuesta inmune en las vías respiratorias inferiores (autoinmunidad), dentro de los cuales, se pueden definir distintos fenotipos con diferente repercusión clínica, pronóstica y terapéutica.

Presenta manifestaciones tanto respiratorias (tos, expectoración y disnea) como sistémicas (ansiedad, depresión, disminución del IMC y masa muscular), estas últimas pueden estar o no presentes en la semiología del paciente (Arancibia, 2017). En conjunto con el asma, la EPOC es una enfermedad altamente invalidante, provocando incapacidad respiratoria de causa permanente (Maneiro, González, 2015).

5.1.2 Epidemiología: Según la Organización mundial de la salud (OMS), epidemiología se define como el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo, pero se prevé que sea la tercera causa de muerte en 2020 (Pires, Pinto, Marçal, Ferreira, Rodrigues & Bárbara, 2018). Afecta aproximadamente al 10% de los adultos (Gershon et al, 2018), y es una de las principales causas de hospitalización. La prevalencia de la EPOC en la ciudad de Santiago de Chile que encontró el estudio Platino fue de 16,9% en mayores de 40 años, con un importante subdiagnóstico (Arancibia, 2017), en cuanto a pacientes con tabaquismo activo, se detectó que aumenta esta cifra desde un 29,3% a un 48%, esto genera una gran

problemática para el tratamiento de la EPOC, ya que, unas de las principales medidas para detener la evolución de la enfermedad es el cese del hábito tabáquico (Jiménez, 2015).

5.1.3 Factores de riesgo de la EPOC: Según la organización mundial de la salud (OMS), se define como factor de riesgo cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Dentro de los factores de riesgo para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se incluyen: tabaquismo ya sea activo como pasivo, siendo este el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, exposición a gases nocivos, contaminación ambiental, ocupacional e intradomiciliaria y el déficit de α -1 antitripsina (Cortopassi, Gurung & Pinto-Plata, 2017). También se menciona que la presencia de enfermedades pulmonares crónicas preexistentes, tales como la tuberculosis, bronquitis y enfisema tienen un factor preponderante para la aparición de la EPOC (Yang L, Lu X, Deng J, et al, 2015). La edad y el sexo también juegan un papel importante dentro de los factores de riesgo.

5.1.4 Fisiopatología: La EPOC está causada por tres mecanismos patogénicos principales: inflamación crónica de las vías respiratorias, destrucción gradual de los alvéolos y lesión vascular pulmonar (Izquierdo, Paredes, 2018).

La inflamación es una de las primeras respuestas que presenta el sistema inmunitario del organismo frente a cualquier tipo de agresión (Caramori et al, 2017). La lesión que produce la inhalación del humo de tabaco desarrolla la respuesta inflamatoria crónica, desencadenada inicialmente de una manera innata. Posteriormente se ve estimulada por la liberación de diferentes factores químicos que la potencian y, finalmente, dependiendo del tipo de agresión, llega a activar la inmunidad adquirida que, mediada por la participación de los linfocitos, sirve para establecer una barrera física contra la propagación de la lesión y para promover la recuperación del tejido pulmonar dañado. Sin embargo, el equilibrio entre inflamación y reparación no siempre se mantiene, como sucede en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde aparecen marcados cambios en la arquitectura de las vías aéreas, espacios alveolares y arterias pulmonares, que suponen el trasfondo estructural de los cambios funcionales característicos de esta enfermedad (Del Puerto, Pérez, Girón, Peces, 2015).

En las vías aéreas principalmente periféricas, el hallazgo más habitual en cuanto a los cambios morfológicos es hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosas de la capa subepitelial, que son las que segregan la mayor parte del moco de la vía aérea. También es frecuente observar un exceso de moco intraluminal, un cierto grado de edema inflamatorio con un incremento del músculo liso (Roberts, Patel & Partridge, 2016). De forma característica se ha observado un incremento de linfocitos T

(fundamentalmente CD8+), macrófagos y, en fases más avanzadas neutrófilos, Las células inflamatorias liberan diversos mediadores (leucotrieno B4, interleucina 8, factor de necrosis tumoral α –TNF- α –, etc.) que perpetúan la respuesta inflamatoria. Como consecuencia de esta respuesta inflamatoria se produce una liberación de proteasas, edema y estrés oxidativo que originan cambios en ocasiones irreversibles en las vías aéreas. Los cambios patológicos en las vías aéreas inducen disfunción mucociliar, cuyo resultado es una disminución del transporte mucociliar, lesión del epitelio e hipersecreción de moco, lo que puede favorecer la colonización bacteriana y la aparición de exacerbaciones (Izquierdo, Paredes, 2018).

En cuanto a la actividad de los macrófagos en tejido pulmonar, en un pulmón sin alteraciones, varias poblaciones de macrófagos mantienen la homeostasis y la esterilidad al ingerir y eliminar partículas inhaladas, patógenos y células apoptóticas del entorno local. Este proceso de fagocitosis conduce a la degradación del material internalizado, la inducción coordinada de la expresión génica, la presentación de antígenos y la producción de citocinas , lo que implica la fagocitosis como un regulador central de la inmunidad innata. La fagocitosis es extremadamente eficiente y cualquier perturbación de esta función es perjudicial. En las enfermedades pulmonares inflamatorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), a pesar de su mayor número, los macrófagos muestran una capacidad fagocítica significativamente reducida de bacterias y células

apoptóticas. Este defecto podría jugar un papel en la disbiosis del microbioma pulmonar que contribuye a la fisiopatología de la enfermedad. Esto se correlaciona con un mayor número de macrófagos y la presencia de neutrófilos. Las células presentes en el tejido intersticial son macrófagos intersticiales, células dendríticas y linfocitos (Jubrail, Kurian, Niedergang, 2017).

5.1.5 Manifestaciones clínicas: La EPOC se caracteriza por una combinación de factores, como la bronquitis crónica y el enfisema. Se dice que la etiología de la bronquitis crónica estaría dada por el cese del transporte de mucus en las vías respiratorias, el cual estaría influenciado por la concentración de mucina (polímeros MUC5B y MUC5AC). (“hipótesis de los geles”), con esto se genera acumulación de mucus, generando obstrucción al flujo de aire, inflamación y genera un potencial peligro de infección, por ende, es un factor por considerar, ya que, influye en la gravedad de la enfermedad. (Kesimer, M et al 2017).

Enfisema: El enfisema se define como la destrucción del parénquima pulmonar la cual es el resultado de una compleja interacción de variables, en el caso del EPOC desencadenados principalmente por la exposición al humo del cigarro, este genera un estrés dentro del pulmón causado por una variedad de cascadas de señalización proinflamatorias, oxidativas y de muerte celular (apoptosis, autofagia o necrosis celular). Entre estas

respuestas se encuentran la generación de proteasas, folículos linfoides (mediado por células B) (el tamaño y el número de estos tienen relación con la gravedad de la EPOC), destrucción de matriz extracelular (MEC) (Goldklang, Stockley 2016). El enfisema también podría estar relacionado con endotelio vascular o un fenotipo de célula muscular lisa deficiente. Un estudio demostró que la inhibición de VEGF disminuyó la densidad de los microvasos, esto podría preceder la pérdida de tejido estructural. (Gaskill, C 2018).

Por otro lado, un modelo experimental en ratas demostró que los ratones que carecen de macrófagos no desarrollan enfisema, lo cual no puede ser extrapolado a humanos, ya que, para el desarrollo de EPOC hay afluencia tanto de macrófagos como de neutrófilos, estos últimos no solo se encuentran relacionados con el inicio de la enfermedad, sino que también en las exacerbaciones.

Disnea: Sin duda una de las manifestaciones clínicas más comunes que se define como “sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria”, puede presentarse tanto en patologías no respiratorias como en personas sanas.

La disnea tiende a darse en estadios avanzados de la enfermedad, cuando se presenta un daño pulmonar importante, que por ende interfiere en la calidad de vida de los pacientes. Particularmente en EPOC, la disnea suele ser el primer síntoma de consulta, tiende a darse en estadios avanzados de la enfermedad, cuando se presenta un daño pulmonar importante, que por

ende interfiere en la calidad de vida de los pacientes. Entre los factores determinantes de la disnea se encuentran: desequilibrios de la relación V/Q, limitación al flujo aéreo, interacción de receptores torácicos, quimiorreceptores, utilización de musculatura accesoria y factores psicológicos. (Macario, C. et al 2005).

Las manifestaciones clínicas de EPOC se caracterizan por tener un gran impacto en la calidad de vida de las personas, se realizó una asociación entre la prueba de evaluación de la EPOC (CAT), la utilización de recursos en salud (HCRU) y la productividad laboral, donde se vio que un aumento de los síntomas genera un aumento de la utilización de recursos en salud dando como resultado un impacto negativo en la productividad laboral (Ding, B et al 2017).

5.1.6 Exacerbaciones: Se define como exacerbación a un aumento considerable de los signos y síntomas de la enfermedad (Gershon et al, 2018). Pero en general la mayoría de las definiciones incluyen criterios de: necesidad de atención médica, uso de terapia adicional, deterioro los síntomas principales y/o menores, y una combinación de los criterios anteriores. Las exacerbaciones desempeñan un papel central de la enfermedad. La identificación y evaluación correcta de las exacerbaciones de la EPOC es primordial, dado que influirá en el éxito de la terapia, de hecho, la progresión de la EPOC está altamente determinada por la

frecuencia de la gravedad de las exacerbaciones (Oliveira, Munhá, Bugalho, Guimaraes, Reis, Marques, 2018).

5.1.7 Tratamiento farmacológico de la EPOC: El tratamiento de la EPOC, se basa principalmente en sus estadios que se rigen según la norma GOLD, además de la cantidad de exacerbaciones que presenta el paciente dentro de un año (Pires, Pinto, Marçal, Ferreira, Rodrigues & Bárbara, 2018), sin embargo, actualmente no hay un consenso sobre la secuencia del tratamiento de esta enfermedad, lo que sí está claro, es que el diagnóstico temprano es de suma importancia para comenzar el tratamiento y que este se asocie a un mejor pronóstico (Ferreira et al, 2015).

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en 3, reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico (Miravittles et al, 2012).

El número de medicamentos farmacológicos disponibles para tratar a los pacientes con EPOC ha aumentado en las últimas décadas, la mayoría de las mejoras provienen de la modificación de compuestos más antiguos que ahora son más potentes, de mayor duración y se entregan en dispositivos mejorados (Bartolome, Celli, 2018). Estos medicamentos son claramente efectivos y deben utilizarse como un componente central del enfoque multidimensional para el paciente afectado con EPOC. La ruta preferida sigue siendo la administración directa inhalada a las vías respiratorias.

Dentro de las opciones de tratamiento para la EPOC, los broncodilatadores constituyen el pilar fundamental para el mantenimiento de los pacientes portadores de esta enfermedad, y se recomiendan como terapia inicial para todos los grupos (Anzueto, Miravittles, 2018), los cuáles pueden ser de corta o larga duración.

En cuanto a la gama de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad se encuentran los anticolinérgicos de acción corta (SAMA), acción larga (LAMA), β adrenérgicos de acción corta (SABA), y acción larga (LABA), corticoesteroides (ICS), combinación SAMA/SABA, β adrenérgicos/ICS, o triple combinación LAMA/LABA/ICS, esto en cuanto a la terapia inhalatoria. En la terapia sistémica, se pueden administrar metilxantinas, antibióticos, antioxidantes, productos biológicos y corticoesteroides sistémicos (Bartolome, Celli, 2018).

5.2 Métodos diagnósticos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

5.2.1 Definición: Diagnóstico médico viene del Griego y se entiende como "distinguir" o "discindir". Lo primero se refiere a la categoría de la enfermedad particular en la cual el enfermo ha sido catalogado (clasificación, taxonomía), y lo segundo se usa para identificar el proceso por el cual el médico llega al diagnóstico. El "proceso del diagnóstico" es el método diagnóstico y como tal fue entendido siempre por los médicos. En él se imbrican procedimientos científicos, empíricos y de observación con el

proceso mental de razonamiento, que son dependientes y complementarios entre sí (Ilizástigui Dupuy, Fidel. 2000). En el contexto de la EPOC no existe una prueba única y concluyente, ni tampoco basta solo con la clínica para generar un diagnóstico pertinente, pero, en líneas generales, debe considerarse el diagnóstico de EPOC en todo paciente que presente disnea, tos crónica o expectoración y/o antecedentes de exposición a cualquiera de los factores de riesgo de la enfermedad (Vogelmeier, C. F. y cols, 2017).

5.2.2 Espirometría: La espirometría sigue siendo el examen fundamental en la evaluación de la función pulmonar, cada vez más accesible en nuestro país. Para su correcta aplicación e interpretación es imprescindible contar con normas estandarizadas como el espacio físico, el personal y la calificación del personal que utiliza el espirómetro (Gutiérrez, 2018). La espirometría es la principal prueba de diagnóstico y seguimiento; donde una relación FEV1/CVF $<70\%$ tras la aplicación del broncodilatador, sostiene la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo (Garrastazu R, et al, 2016); pero esto generalmente suele ser bastante tardío y se realiza en estadios demasiado avanzados de la patología. La falta de disponibilidad de una espirometría a menudo conduce a un diagnóstico excesivo de EPOC, que se realiza solo en función de los síntomas y los datos de exposición sin pruebas confirmatorias de la función pulmonar, lo que lleva a un tratamiento excesivo y un impacto negativo en la morbilidad y la mortalidad (Labor, M., Vrbica, Ž., Gudelj, I. et al, 2016).

5.2.3 Valoración de la disnea: La función pulmonar por sí sola no puede explicar todas las características que se ven afectadas por la EPOC. Es por eso que el informe de consenso de GOLD de 2011, además de la utilización de la espirometría, utiliza los síntomas, el historial de exacerbaciones y el porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 **segundo** (VEF1%) con el fin de favorecer la evaluación clínica y determinar así un tratamiento para los pacientes con EPOC. Para evaluar los síntomas, GOLD 2011 recomendó principalmente el uso de la Prueba de evaluación de la EPOC (CAT) o la puntuación modificada de disnea del Consejo de Investigación Médica (mMRC) (Karloh et al, 2016).

5.2.4 Cuestionario CAT: El test de evaluación de EPOC (CAT en inglés) es el cuestionario más recientemente desarrollado para EPOC (2009) (Agustí et al, 2012). Es simple, validado y auto completado, y debe administrarse a todos los pacientes con EPOC, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Esta prueba de evaluación es un instrumento completado por el mismo paciente para evaluar y cuantificar la calidad de vida relacionada con la salud y la percepción de los síntomas propios que tiene el paciente con EPOC. Contiene 8 preguntas, **en** cada una se presenta una escala de 6 puntos (0–5), lo que da una puntuación total de 40 (Karloh et al,2016). Las puntuaciones de 0–10, 11–20, 21–30 **y** 31–40 representan leve impacto

clínico, moderado, severo, o muy severo, respectivamente (Shih-Lung Cheng et al, 2019).

5.2.5 Escala mMRC: La escala de disnea del Consejo de Investigación Médica (MRC) es un cuestionario simple establecido para cuantificar la discapacidad asociada con la disnea. Actualmente, la escala de disnea MRC (mMRC) se utiliza en la práctica clínica (Yasui, 2019). La escala de disnea mMRC es un excelente cuestionario para los síntomas subjetivos en pacientes con EPOC y se utiliza para categorizar la carga sintomática de la EPOC en la guía actual. El puntaje de disnea mMRC es una escala de 5 puntos (0–4) la cual otorga la gravedad de la disnea (Hartl y Burghuber, 2005).

También es más sensible que el FEV1 en el seguimiento de los cambios en el estado de salud en la EPOC (Oga, 2007). Se ha utilizado para estratificar a los pacientes en programas de rehabilitación pulmonar (Evans, Singh, Collier, Williams, Morgan, 2009). Durante la última década, la escala MRC también se ha utilizado para predecir la mortalidad y para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes afectados por EPOC. Se ha propuesto como un método rápido y clínicamente significativo para clasificar a los pacientes con respecto a la discapacidad relacionada con la EPOC, y se ha recomendado como marcador preferido de la gravedad de la EPOC sobre el FEV1 en las guías de práctica clínica para la EPOC de la Canadian Thoracic Society (Paladini, Hodder, Cecchini, Bellia, Incalzi, 2010). Sin embargo, hay datos

limitados sobre la asociación entre la escala de disnea mMRC y los parámetros clínicos objetivos en la EPOC. Pero algunos estudios mostraron que la relación entre CAT y mMRC en la evaluación de la gravedad de la EPOC no era idéntica. Un estudio realizado en Taiwán realizó la comparación de ambos métodos de evaluación de los síntomas con la finalidad de conocer diferencias y evaluar el método más certero a la hora de diagnosticar EPOC, y se determinó que el instrumento CAT es más efectivo en las evaluaciones multidimensionales de la puntuación CAT y además refleja más verdaderamente la gravedad de los síntomas y las consecuencias de comorbilidades que la puntuación mMRC en pacientes con EPOC (Shih-Lung Cheng, 2019).

5.2.6 Factores de riesgo como método diagnóstico:

Humo de tabaco: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es un importante problema de salud pública a nivel mundial, ocasionada principalmente por el humo de tabaco (Arancibia, 2017). El tabaquismo sigue siendo un factor de riesgo de salud importante; este mal hábito, junto a otros factores, conducirá a una epidemia expansiva de enfermedades crónicas, incluida la EPOC, en la población chilena. Así lo demostró un estudio reciente, donde se analizó la prevalencia y los principales factores de riesgo de la EPOC en China, donde observaron que un IPA > a 20, aumenta al doble la prevalencia de la EPOC (en personas fumadoras) y también demostró

una alta prevalencia de EPOC en personas que nunca fumaron, pero que sí estaban expuestas al tabaquismo. (Wang C, et al, 2018).

La prevalencia de tabaquismo activo en los pacientes con EPOC es elevada y la cesación de esta adicción es la medida más efectiva para detener la progresión de la enfermedad, mejorar los síntomas, la respuesta a los medicamentos, y reducir las exacerbaciones agudas (Oliveira, Munhá, Bugalho, Guimaraes, Reis, Marques, 2018). Además, un estudio en países occidentalizados determinó que el consumo prolongado de cigarrillos de tabaco es la causa de más del 90% de los casos de esta enfermedad (Caramori et al, 2017).

Exposición a gases nocivos: Entre los diversos factores de riesgo que pueden aportar al desarrollo de la EPOC, está la exposición a gases nocivos, la cual puede darse por la misma exposición laboral a productos tóxicos, la contaminación ambiental, tanto de ambientes exteriores como interiores. Dentro de este último grupo, durante los últimos años ha habido un creciente interés hacia el humo de biomasa como un importante elemento contaminante susceptible de causar EPOC; se entiende por biomasa cualquier materia orgánica que pueda ser usada como combustible, siendo la madera, los residuos agrícolas, el estiércol y el carbón los más usados (Silva R, et al, 2015). Dentro de la misma línea, un estudio reciente realizado en china demostró la asociación entre la exposición a partículas ambientales con un diámetro aerodinámico inferior a 10 o 2,5 mm (PM

10/2,5) y la prevalencia de la EPOC en adultos; lo que concluyó en que la exposición a concentraciones más altas de PM está fuertemente asociada con una mayor prevalencia de EPOC y una disminución de la función respiratoria (Liu S, Zhou Y, Liu S et al, 2017).

Déficit de α -1 antitripsina (DAAT): Se define como una enfermedad de carácter autosómica dominante, donde ocurre una mutación del cromosoma 14 y que se caracteriza por la producción de proteína alfa-1 antitripsina anómala, lo que afecta a diversos órganos y específicamente en el pulmón, predispone la aparición y el progreso de enfisema; situación en la que subyace el 2-3% de los pacientes con EPOC. Los individuos con DAAT y EPOC tienen una pérdida de función pulmonar más rápida y potencialmente una mortalidad más precoz (García-Palenzuela R, et al, 2016). En este contexto existe una importante variabilidad en la edad de inicio de los síntomas respiratorios, la cual depende del consumo de tabaco, la presencia de hiperreactividad bronquial y las infecciones respiratorias de repetición. La disnea es el síntoma más frecuente y está presente en el 80-90% de los individuos (Vidal R, et al, 2006.). Esto puede generar resultados confusos con el diagnóstico de EPOC, ya que, los síntomas pueden ser causa de la condición genética anómala y/o verse intensificados por la exposición a los distintos factores de

riesgo, razón por la cual debería considerarse más a menudo este factor de riesgo al momento de generar el diagnóstico de EPOC.

MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo de investigación

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, revisión bibliográfica de estudios experimentales.

6.2 Diseño de investigación

Se realizó una revisión sistemática mediante buscadores online de artículos, donde fueron incluidos aquellos que cumplieran con los criterios temáticos y metodológicos para luego ser revisados, analizados y resumidos.

6.3 Palabras clave

Las palabras clave utilizadas para iniciar la búsqueda fueron: “*Chronic obstructive pulmonary disease*” (COPD), “*Diagnosis of the COPD*”.

6.4 Búsqueda de artículos científicos

Se realizó una búsqueda de artículos científicos por medio de bases especializadas, las cuáles fueron: ATS Journals, Science direct, Wiley online library, Scopus, SciELO, Pubmed.

6.5 Criterios temáticos de aceptación de los artículos

Se incluyeron todos los artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- ☐ Artículos científicos originales
- ☐ Estudios publicados en inglés y español
- ☐ Fechas de publicación comprendidas entre los años 2015 y 2019
- ☐ Estudios experimentales
- ☐ Estudios realizados sólo en humanos
- ☐ Muestra con edad promedio mayor o igual a 50 años

6.6 Criterios metodológicos de aceptación de los artículos

Se incluyeron todos los artículos científicos **pertenecientes** a revistas con un impact factor (IF) ≥ 1 .

El *JCR* (Journal Citation Report) proporciona herramientas cuantitativas para clasificar, evaluar, categorizar y comparar revistas. El Impact factor es uno de estos; es una medida de la frecuencia con la que el "artículo promedio" en una revista se ha citado en un año o período en particular. El factor de impacto anual de *JCR* es una proporción entre las citas y los artículos recientemente citables publicados (Garfield, 1972). Por lo tanto, el factor de impacto de una revista se calcula dividiendo el número de citas del año actual entre los artículos de origen publicados en esa revista durante los dos años anteriores (Garfield, 1970)

Se ha establecido firmemente como la medida de clasificación bibliométrica líder desde su inicio en los años cincuenta. Además, puede considerarse como una guía para los autores para determinar a qué revista enviar un trabajo, para evaluar revistas y además como ayuda a las agencias de financiamiento a preseleccionar candidatos (Garfield, 2003).

6.7 Materiales

Para realizar lo anteriormente mencionado se utilizaron los siguientes materiales:

- ❑ Computadores notebook (HP stream x360)
- ❑ Red de conexión a internet
- ❑ Fuentes bibliográficas
- ❑ Artículos encontrados en las fuentes bibliográficas
- ❑ Microsoft Office Word (año 2016)
- ❑ Google Drive

6.8 Procedimiento

Para comenzar con el procedimiento de la metodología, inicialmente se definieron criterios de búsqueda, para lo cual se colocaron las palabras clave dentro de Google académico. La búsqueda de artículos comenzó el día 22 de agosto de 2018 con las palabras clave "*Chronic obstructive pulmonary disease*" (COPD) and "*Diagnosis of the COPD*", donde se obtuvieron una

cantidad “N” de artículos en las bases de datos ATS Journals, Science direct, Wiley online library, Scopus, SciELO y Pubmed, dichos buscadores fueron seleccionados por la frecuencia con la que aparecieron en Google académico. Una vez terminada la búsqueda se aplicaron los criterios de aceptación tanto temáticos como metodológicos, de dicha selección se obtuvieron una cantidad “N” de artículos (menor), de los cuáles se eliminaron otra cantidad de papers por estar repetidos y tener información poco relevante para nuestro estudio. Posterior a esto, una vez con los artículos ya seleccionados, se comenzó con el análisis de estos.

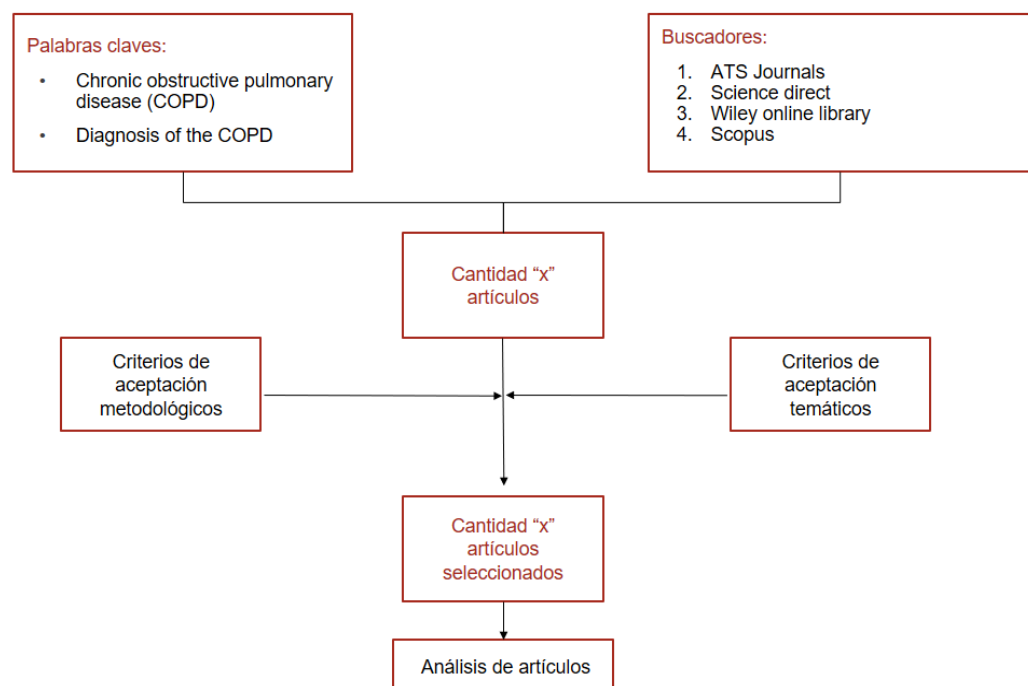


Figura 1: Flujograma de procedimiento.

7. RESULTADOS

7.1 Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no diagnosticada en una población con factores de riesgo cardiovascular

Montserrat-Capdevila, J., Seminario, M. A., Godoy, P., Marsal, J. R., Ortega, M., Pujol, J., ... & Portero, M. (2018).

Se realizó un estudio epidemiológico observacional de prevalencia de EPOC no diagnosticada en una población con factores de riesgo cardiovascular entre las fechas 01/01/2015 y el 31/12/2016 a los cuales se les practicó una espirometría para el diagnóstico de la EPOC. Los pacientes seleccionados fueron de consultas de atención primaria en Cataluña, España. La muestra estaba formada por pacientes de entre 50 a 65 años que en su historia clínica contase con el diagnóstico de al menos un factor de riesgo cardiovascular. La muestra finalmente estuvo formada n= 2.295 pacientes,

de los cuales el 48% eran varones y el 68,3% de los pacientes de la muestra eran menores de 60 años s. El 66,5% eran fumadores o exfumadores, el 39,9% eran hipertensos, el 51,1% presentaban dislipidemia, la prevalencia de obesidad era del 39,6% y la de sobrepeso del 41,3%. Pacientes diagnosticados con EPOC n= 89 (3.9%), pacientes que no estaban diagnosticados de EPOC y sin embargo la espirometría fue diagnóstica n=244 (10.6%), pacientes no EPOC FEV1/CVF $\geq$ 70% n=1962 (85,5%).

La prevalencia de EPOC observada en el estudio fue elevada (14,5%) y el aspecto más relevante es que más del 70% de los pacientes no habían sido diagnosticados con anterioridad, especialmente si se tiene en cuenta que son pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular y con elevada probabilidad de contactar con el sistema sanitario por diferentes motivos. Además la prevalencia de EPOC no previamente diagnosticada fue del 10,6% y represento el 73.3 % de pacientes con EPOC, ello sigue el infradiagnóstico es muy elevado.

7.2 Prevalencia y características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en no fumadores

Montserrat-Capdevila, J., Godoy, P., Marsal, J. R., Ortega, M., Barbé, F., Castañ, M. T., ... & Alsedà, M. (2018).

Se diseñó un estudio descriptivo transversal sobre los factores asociados a EPOC en pacientes no fumadores en un área de atención primaria de salud en Lleida (España), el estudio incluyó pacientes mayores de 40 años con

diagnóstico de EPOC mediante una inicial espirometría, excluyendo a todos los pacientes asmáticos.

La muestra total fue de $n= 37.128$ pacientes, la cantidad de pacientes >40 años diagnosticados con EPOC $n=512$ de los cuales $n=170$ pacientes eran pacientes EPOC nunca fumadores (33.2%).

Las mujeres representaban el 59.4% de los no fumadores y el 10.5% de los fumadores o exfumadores.

En cuanto a la medición del VEF1 El 23,1% de los fumadores o exfumadores (79/342) presentaban una gravedad leve (GOLD I); el 50,3% (172/342) moderada; el 24% (82/342) grave; y el 2,6% (9/342) muy grave. El porcentaje de EPOC GOLD leve entre los no fumadores fue superior (35,3%) al de los fumadores/exfumadores, mientras que el de GOLD grave (11,8%) y muy grave (1,2%) fue menor.

Además, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes del estudio en función de si eran fumadores y exfumadores (68,1 años) o no fumadores (72,5 años). Este hallazgo podría explicarse porque la EPOC aparece antes en los pacientes fumadores por la gran relación existente entre el hábito tabáquico y la enfermedad. En los pacientes no fumadores, la enfermedad se desarrollaría más lentamente al existir causas desencadenantes menos agresivas que el tabaco como la contaminación indoor y, por tanto, la clínica aparecería en edades más tardías.

Por lo tanto, según los hallazgos del estudio, el perfil del paciente EPOC no fumador sería el de una mujer de mayor edad con un grado leve de obstrucción pulmonar que se traduce en una percepción buena de la calidad de vida y, un menor número de hospitalizaciones previas de forma estadísticamente significativa.

Se conoce que la EPOC es una enfermedad infradiagnosticada, pero aun es mayor el infradiagnóstico en los EPOC no fumadores, por lo mismo, es muy importante a la hora de incluir en un diagnóstico a este tipo de población tomar en cuenta otros factores de riesgo como combustión de biomasa, contaminación intradomiciliaria y la exposición ocupacional.

7.3 Pharmacological treatment of COPD, New evidence

Pires, N., Pinto, P., Marçal, N., Ferreira, A. J., Rodrigues, C., & Bárbara, C. (2018).

El estudio fue realizado en 2016 por un panel portugués de expertos donde se propuso enfoques nuevos en cuanto al tratamiento farmacológico de la EPOC, dado el gran porcentaje de subdiagnóstico de la misma enfermedad.

El tratamiento farmacológico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de vital importancia ya que disminuye la cantidad de exacerbaciones y por lo mismo su progresión anticipada, pero dado que hay pacientes que no son diagnosticados a través de la espirometría y sin embargo cursan con síntomas respiratorios que limitan sus actividades de la

vida diaria y provocan el engrosamiento de la pared pulmonar se les ha catalogado como pacientes PRE-GOLD.

El tratamiento farmacológico propuesto para la patología depende del estadio de la misma pero básicamente consta de un LABA o LAMA, más un corticoesteroide.

7.4 New and emerging technologies for the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: A horizon scanning review

Dixon, L. C., Ward, D. J., Smith, J., Holmes, S., & Mahadeva, R. (2016).

El estudio analizado consta de la identificación de potenciales tecnologías para el diagnóstico y monitoreo de la EPOC entre enero y marzo del año 2015, donde se reclutaron expertos clínicos y pacientes EPOC como asesores externos expertos para la revisión, con la finalidad de identificar aquellas tecnologías que se consideraban y que demostraban un alto grado de innovación y/o un potencial significativo y de impacto para el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Se identificaron 80 tecnologías nuevas y emergentes para el diagnóstico y monitoreo de la EPOC, donde se incluyeron 31 biomarcadores, 21 tecnologías de telesalud, 6 tecnologías portátiles, 6 tecnologías de imágenes, 4 monitores de signos vitales, 4 cuestionarios, 3 espirómetros y otras 5 tecnologías adicionales. De las tecnologías identificadas, 25 (31.3%)

se consideraron particularmente prometedoras, las cuales demostraban un alto grado de innovación y con un potencial y significativo impacto según los expertos clínicos y pacientes EPOC.

De las 25 tecnologías identificadas, la mayoría de los biomarcadores estaban destinados al diagnóstico de la EPOC, aunque gran parte de ellos nos tenían un impacto positivo en el diagnóstico temprano de la enfermedad, sólo un biomarcador fue identificado como altamente innovador (A α -Val360 marcador plasmático de elastasa y neutrófilos) proponiéndose como uno de los métodos para identificar pacientes con EPOC precoz en riesgo de progresión.

En cuanto a los cuestionarios, 2 de ellos fueron considerados para el diagnóstico de la EPOC, los cuales incluyen antecedentes y síntomas de tabaquismo.

Con respecto a las otras tecnologías innovadoras se consideraron efectivas para facilitar el autocontrol del paciente y establecer las causas de las exacerbaciones agudas, potencialmente en el punto de atención, además de reducir las muertes prematuras y mejorar la CVRS de estos pacientes que padecen la enfermedad.

7.5 Spirometric indices of early airflow impairment in individuals at risk of developing COPD: Spirometry beyond FEV1/FVC

Hoesterey, D., Das, N., Janssens, W., Buhr, R. G., Martinez, F. J., Cooper, C. B., ... & Barjaktarevic, I. (2019).

La revisión analizó grandes estudios de observación longitudinal que siguen a individuos en riesgo a desarrollar EPOC, tomando en cuenta la capacidad pulmonar de los individuos mediante una espirometría donde se captura cambios fisiopatológicos finos en la enfermedad temprana de las vías respiratorias, destacando las deficiencias de los criterios actuales como los son el VEF1 y la CVF.

La relación VEF1/CVF es limitada ya que los cambios fisiopatológicos en las vías respiratorias y el parénquima pulmonar que caracterizan la enfermedad comienzan antes de que dicha relación sea 0.7% posterior a una prueba broncodilatadora. En cuanto a los nuevos criterios prometedores para la detección temprana de la enfermedad aplicando una espirometría a los pacientes con algún factor de riesgo de la EPOC, se destacaron medidas simples de compromiso temprano del flujo aéreo como la relación VEF1/VEF6 o VEF3/VEF6, como también las variables VEF6 y VEF3 por separado. Una relación VEF1/VEF6 baja fue demostrado como un predictor de mortalidad y hospitalizaciones, mientras que un VEF6 bajo puede predecir la disminución futura de la función pulmonar. Además, se encontró que la relación VEF1/VEF6 tuvo mayores anormalidades fisiopatológicas en la espirometría. Todo lo anterior puede facilitar la detección de más personas tempranamente con un método convencional, fácil y económico, pero apuntando a otras variables que son más sensibles a cambios en las vías aéreas de estos pacientes.

7.6 Association of Time to First Morning Cigarette and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Measured by Spirometry in Current Smokers

Kim, G., Song, H., Park, K., Noh, H., Lee, E., Lee, H., ... & Paek, Y. (2018)

Se realizó un estudio de análisis transversal de un total de n=392 sujetos. El deterioro pulmonar obstructivo se definió como <70% del valor predicho del VEF1/CVF en la espirometría. Los sujetos se clasificaron en los grupos temprano (≤ 30 minutos después de despertar) y tardío (> 30 minutos después de despertar) mediante el uso de un cuestionario estructurado: TTFC, el cual recopilaba la siguiente información: hábito de fumar cigarrillos, consumo de alcohol, actividad física, ingreso y educación.

De los 392 sujetos incluidos en el estudio, 98 fueron clasificados dentro del grupo “temprano”, 84 de ellos con una función pulmonar normal y los 14 restantes con un trastorno obstructivo. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables estudiadas, y en comparación, el grupo “temprano” tenía una edad más alta y un menor nivel de educación (basado en la obtención de un grado de escuela secundaria o

un título de licenciatura) que el grupo “tardío”. Esto, asociado a las conductas tabáquicas (cigarrillos por día y duración del hábito tabáquico), el estado socioeconómico (educación e ingresos), la edad y el nivel de actividad física, resultan en un mayor riesgo de sufrir daño pulmonar, especialmente la EPOC.

7.7 Exhaled Breath Temperature as a Novel Marker of Future Development of COPD: Results of a Follow-Up Study in Smokers

Labor, M., Vrbica, Ž., Gudelj, I., Labor, S., Jurić, I., & Plavec, D. (2016).

Este ensayo fue parte de un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo en fumadores actuales (sujetos de ambos sexos, 40-65 años, IPA: 20) sin diagnóstico previo de EPOC. La evaluación diagnóstica incluyó antecedentes físicos, calidad de vida, hematología, PCR, EBT antes y después de fumar un cigarrillo, función pulmonar con prueba post-broncodilatador y TM6.

Se analizaron los datos de 140 sujetos, los que se dividieron en 3 grupos (asintomáticos, sintomáticos y EPOC GOLD 1). Los pacientes sin diagnóstico de EPOC y en la etapa GOLD 1 en la evaluación inicial fueron reevaluados después de 2 años.

Los resultados demostraron que existe una disminución en la EBT en los sujetos sintomáticos y GOLD 1, esto respalda el concepto de disminución de la vascularización de las vías respiratorias en la EPOC.

El uso de la EBT serviría para identificar a los pacientes susceptibles al humo de cigarrillo y el posterior desarrollo de la enfermedad.

7.8 Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study - MARKO study

Vrbica, Ž., Labor, M., Gudelj, I., Labor, S., Jurić, I., & Plavec, D. (2017).

El estudio analizado fue de cohorte prospectivo multicéntrico, se evaluaron 500 sujetos en riesgo de EPOC (fumadores/ exfumadores IPA ≥ 20 , 40-65 años, ambos sexos, sin diagnóstico previo de EPOC) en dos fases (transversal y prospectiva).

Evaluación mediante CVRS (calidad de vida relacionada con salud), historia clínica, muestreo de sangre, temperatura de la respiración exhalada (EBT), función pulmonar y TM6.

La EBT se midió utilizando el dispositivo X-Halo, de acuerdo con un método validado previamente. La EBT se midió dos veces en la misma ocasión (durante la visita inicial); la medición inicial se realizó antes de cualquier otro procedimiento (función pulmonar, prueba de broncodilatador, TM6) al menos 1 hora después del último cigarrillo fumado (EBTb) y solo en fumadores activos, se realizó una medición 15 minutos después de un cigarrillo fumado (EBTc).

El cambio en EBT durante la espiración fue menor y más lento en pacientes con EPOC en comparación con controles sanos, posiblemente como consecuencia de hipersecreción de mucosidad, remodelación y/o reducción de la vascularización, esto, junto con el hecho de que este cambio no aumentó significativamente después de la inhalación del fármaco vasodilatador (por ejemplo, salbutamol), respalda el concepto de disminución de la vascularización de las vías respiratorias en la EPOC.

Además, los datos de este estudio mostraron la sensibilidad de la EBT al humo del cigarrillo y el potencial que tendría para predecir el desarrollo futuro de la EPOC en los fumadores actuales y más aún en combinación con otras evaluaciones (como función pulmonar, TM6, marcadores inflamatorios, por ejemplo).

7.9 Severity of chronic obstructive pulmonary disease with ‘exacerbator with emphysema phenotype’ is associated with potential biomarkers

Hao, W., Li, M., Zhang, Y., Zhang, C., & Wang, P. (2019).

En este estudio se evaluó la asociación entre los niveles séricos de FKN (fractalkina), NE (neutrófilo elastasa) y MMP-12 (metaloproteinasa de matriz-12) y la gravedad de la enfermedad según las mediciones espirométricas.

Un total de 84 pacientes con EPOC y 49 controles sanos se inscribieron en el estudio. Se utilizó el método ELISA para detectar FKN, MMP-12 y NE en suero de todos los participantes.

Los resultados indican una asociación directa entre la gravedad de la EPOC (VEF1% predicho) y los niveles séricos de estas citoquinas, los que están más elevados en pacientes EPOC fumadores, por lo que el hábito tabáquico no solo se relaciona con el deterioro del VEF1, sino que también con las concentraciones de las citoquinas estudiadas, las que juegan un rol importante dentro de la enfermedad.

7.10 Dynamics of exhaled breath temperature after smoking a cigarette and its association with lung function changes predictive of COPD risk in smokers: a cross-sectional study

Huljev Šipoš, I., Labor, S., Jurić, I., Plavec, D., Vlahoviček, K., Bogović, S., ... & Labor, M. (2019).

Este estudio es parte del proyecto de investigación más amplio (Detección temprana de pacientes con EPOC en la población GOLD 0 (fumadores) - proyecto MARKO). El proyecto MARKO es un estudio prospectivo, observacional y no intervencionista de pacientes en riesgo de desarrollar EPOC (fumadores/exfumadores con antecedentes de tabaquismo de 20 años), sin un diagnóstico previo de EPOC.

El objetivo de esta investigación fue analizar la EBT (temperatura de la respiración exhalada) después de fumar un cigarrillo y sus asociaciones con su demografía (edad, carga de fumar) y la función pulmonar.

La temperatura de la respiración exhalada es un biomarcador de inflamación y vascularización de las vías respiratorias. Los cambios de la EBT en este estudio están asociados a cambios en la vascularidad debido al daño celular producido por el tabaco.

Los resultados muestran una asociación inversa entre la EBT después de 1 hora de fumar un cigarrillo y la función pulmonar, lo que representa la disfunción de las vías respiratorias pequeñas, lo que sugiere que EBT podría servir como un predictor de riesgo precoz no invasivo, de cambios patológicos tempranos en los fumadores.

7.11 “Development of an application for monitoring and pre-diagnosis of COPD”

Pinto, M., Marques, P., & Damasceno, A. (2014).

Este proyecto tiene como objetivo integrar un nuevo módulo, OneCare Tablet Spiro, en OneCare Sensing para monitorear pacientes con EPOC de una manera completamente portátil. Esto permite una intervención más rápida de los proveedores de atención médica con la reducción del número de pacientes con eventos agudos.

Existen otros métodos para diagnosticar la EPOC de un paciente, como sonidos respiratorios, radiografías de tórax o tomografía computarizada, pero no se reproducen fácilmente en la casa o el trabajo del paciente. Entonces, para diseñar este sistema para monitorear pacientes con EPOC, se determinó integrar un espirómetro portátil en OneCare Sensing.

El plan de monitoreo consiste en evaluar valores respiratorios como VEF1, oximetría, síntomas como la disnea o presencia de esputo, y además evaluación de su historia clínica como lo es analizar las exacerbaciones anuales.

Hasta la fecha, la aplicación cubre la implementación de Monitoreo simple. Después de realizar algunas pruebas, el ciclo de vida de la aplicación ha funcionado bien desde la selección de la opción de monitoreo hasta el envío de mediciones al servidor y visualización posterior en el portal OneCare, por lo que ya es posible quien accedió a la cuenta del paciente para seguir su estado de EPOC. Se detectaron algunos problemas durante la comunicación a los dispositivos externos se planea mejorar esta situación proporcionando instrucciones más claras para los pacientes que no abandonan su plan de monitoreo.

7.12 “Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation”

Murphy, D. E., & Panos, R. J. (2013).

Los pacientes fueron reclutados en orden cronológico aleatorio y la espirometría se realizó de acuerdo con las pautas de 1994 de la American Thoracic Society. Cada participante completó un cuestionario sobre hábitos de fumar, exposiciones ocupacionales, diagnósticos respiratorios y síntomas. La limitación al flujo aéreo (LFA) se definió por una relación fija (FR), que es la relación de FEV1/CVF menor a 0,70 o límite inferior normal (LLN), FEV 1 / CVF menor al LLN. La severidad de la EPOC se determinó mediante las definiciones modificadas de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD).

94% de los pacientes realizaron una espirometría adecuada y completaron cuestionarios. Cuando la limitación de flujo aéreo (LFA) se definió por una relación fija (FR, volumen espiratorio forzado en 1 segundo/ capacidad vital forzada <0.7), los pacientes con LFA más un diagnóstico de EPOC tuvieron una tasa de mortalidad anual más alta, más hospitalizaciones por año, aumento de síntomas respiratorios (y una etapa más alta de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) en comparación con pacientes no diagnosticados.

Además, 16 pacientes fueron diagnosticados erróneamente con EPOC utilizando GOLD y 29 pacientes fueron diagnosticados erróneamente por LLN.

7.13 “Accuracy of diagnosis of COPD and factors associated with misdiagnosis in primary care setting. E-DIAL (Early DIAGnosis of obstructive lung disease) study group”

Nardini, S., Annesi-Maesano, I., Simoni, M., del Ponte, A., Sanguinetti, C. M., & De Benedetto, F. (2018).

Seiscientos seis médicos generales de 23 consultorios de atención primaria italianos reclutaron al azar a 7.028 pacientes, y los invitaron a completar un cuestionario de detección de EPOC, incluyendo información sobre género, edad, hábito de fumar, educación, exposición ambiental/ocupacional y síntomas respiratorios /diagnósticos además de espirometría utilizando relación VEF1/CVF y límite inferior de normalidad. En la práctica, cada médico de cabecera durante sus consultas tuvo que reclutar a los primeros 10 pacientes de un día elegidos al azar por los organizadores. Esto podía suceder tanto por la mañana como por la tarde y a veces al final del día según el calendario de consultas.

La EPOC fue diagnosticada correctamente en 52/128 pacientes, mientras que la ausencia de EPOC se identificó correctamente en 498/573. La enfermedad no se diagnosticó en 76/128 sujetos (59,4%) y se diagnosticó en exceso en 75/573.

La presencia y ausencia de EPOC, se identificaron correctamente en el 78% de los casos. El resultado fue ligeramente mejor, desde regular a moderado, cuando los neumólogos utilizaron el criterio LIN para el diagnóstico de

EPOC. En análisis sensibles por sexo, la concordancia fue mayor en hombres que en mujeres.

Entre ellos, 701 (51% hombres, edad media 59 ± 15 años) fueron enviados a Unidades Pulmonares (UP) por médicos de cabecera para confirmar un diagnóstico de enfermedad respiratoria crónica, y particularmente de EPOC, con base en las respuestas en el cuestionario, la anamnesis y la visita clínica. Según lo solicitado por la legislación italiana, los pacientes fueron informados sobre los objetivos de la encuesta y firmaron un consentimiento informado.

Los médicos de cabecera en este estudio fueron satisfactoriamente buenos para excluir correctamente a los pacientes que no tenían EPOC (especificidad 87%), pero pobres en el diagnóstico de los pacientes con EPOC (sensibilidad 41%).

En nuestro estudio, la edad, el tabaquismo y la realización de pruebas de diagnóstico se confirmaron como los factores más importantes para una detección más exitosa de las personas en riesgo.

En la heterogeneidad, la mayoría de los estudios observaron que la precisión de los diagnósticos respiratorios, incluido el de la EPOC realizada por médicos de cabecera en la atención primaria de salud, es baja y los errores en el diagnóstico se caracterizan por un diagnóstico insuficiente y excesivo. En general, encontramos que el acuerdo entre médicos de cabecera y neumólogos fue justo. En general, el 81% de los pacientes que acudieron a

las UP con un diagnóstico de CRD (n = 501) recibieron confirmación de que padecían asma, EPOC, bronquitis crónica, neumonía o rinitis.

En el caso de la EPOC, los médicos de cabecera fueron más concordantes cuando los diagnósticos se realizaron en PU utilizando el criterio ATS / ERS LLN en lugar de la relación fija GOLD. Dado que el FEV1 disminuye más rápidamente con la edad que el FVC, la definición GOLD podría tender a diagnosticar en exceso la EPOC en la vejez. Por esta razón, algunos autores sugirieron usar el criterio LLN que se basa en valores estratificados por edad de la relación FEV1 / FVC.

Encontramos que la EPOC sobre diagnosticada fue relativamente baja (13.1%) en comparación con otros estudios que usaron espirometría; Esto parece estar relacionado con la baja propensión a diagnosticar EPOC por parte de los médicos de cabecera.

7.14 “How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry?”

Arne, M., Lisspers, K., Ställberg, B., Boman, G., Hedenström, H., Janson, C., & Emtner, M. (2010).

Se seleccionaron 8 centros de atención primaria y dos clínicas de atención secundaria por condado; en total 56 centros de atención primaria y 14 clínicas ambulatorias. Cada centro de atención primaria y cada clínica de atención secundaria generaron una lista de todos los pacientes con

diagnóstico de EPOC, que asistió al centro o clínica durante los cuatro años anteriores en el rango de edad de 18 a 75 años haciendo un total de 1114 pacientes.

De estos 1114 pacientes con EPOC, se identificaron todos aquellos con una fecha específica para un nuevo diagnóstico de EPOC durante el período de estudio (n=533). De los 533 pacientes con nuevo diagnóstico de EPOC, los datos de diagnóstico de espirometría estaban disponibles en 59% (316 pacientes).

Los pacientes con datos de espirometría eran más jóvenes. En pacientes menores de 50 años, el 76% tenía datos de espirometría, frente al 64% en pacientes de 50 a 65 años y el 51% en los mayores de 65 años ($p = 0,001$) (Tabla 1). Los hombres > 50 años tenían más probabilidades de tener datos de espirometría que las mujeres > 50 años ($p = 0,004$). Los datos de espirometría estuvieron más ausentes en los registros de atención primaria: 47% versus 20% en atención secundaria ($p < 0.001$).

El setenta por ciento de los pacientes con diagnóstico de EPOC carecían de resultados de espirometría que confirmaran el diagnóstico. Esto demuestra que la alta disponibilidad de equipos de espirometría no es suficiente: debe usarse con buena calidad y de acuerdo con las pautas. Es necesario prestar atención a la calidad, centrándose en, por ejemplo, el rendimiento de la exhalación máxima indicada, que influye en el valor de CVF como el denominador de la relación FEV1 / CVF. Nuestros datos también indican que el género femenino, el tabaquismo actual y un IMC más alto aumentan el

riesgo de ser diagnosticados con EPOC sin cumplir los criterios espirométricos de la enfermedad.

7.15 “The diagnosis of COPD in primary care; gender differences and the role of spirometry”

Roberts, N. J., Patel, I. S., & Partridge, M. R. (2016).

El género, la demografía, los síntomas respiratorios y la historia se examinaron para los pacientes remitidos por un médico de cabecera a una unidad comunitaria de evaluación respiratoria para la espirometría de diagnóstico (CRAU) con un diagnóstico provisional de "EPOC sospechada" o "EPOC definitiva" durante un período de 4 años haciendo un total de 445 derivaciones. La consulta CRAU consistió en los siguientes elementos: obtención de antecedentes respiratorios, medición de saturación de oxígeno, medición de CO exhalado en fumadores, prueba de espirometría + reversibilidad, control de medicamentos y técnica de inhalación, consejos para dejar de fumar y consejos sobre cambios en el estilo de vida (es decir, nutrición, ejercicio).

Se obtuvo como resultado que las mujeres con un diagnóstico confirmado de EPOC tenían una mayor prevalencia de alergias en comparación con los

hombres (mujeres 40% frente a hombres 13.5% $p = 0.001$). También tenían más probabilidades de haber tenido antecedentes familiares o personales de enfermedad atópica (mujeres, 56% versus hombres 37% $p = 0.019$) y tenían más probabilidades de tener síntomas que comienzan más tarde en la vida (5ta, 6ta década) (mujeres 89.5% versus hombres 75%, $p = 0.043$).

7.16 “Extracellular cadmium in the bronchoalveolar space of long-term tobacco smokers with and without COPD and its association with inflammation”

Sundblad, B. M., Ji, J., Levänen, B., Midander, K., Julander, A., Larsson, K., ... & Lindén, A. (2016).

En el estudio se recolectaron muestras de lavado broncoalveolar (BAL), esputo y sangre, la cohorte incluyó fumadores actuales de larga data con y sin EPOC ($n = 57$), esto se determinó a través de la relación VEF1/CVF, siendo $< 0,7$ en el grupo EPOC ($n = 28$), $> 0,7$ sin EPOC ($n = 27$) y de no fumadores sanos ($n = 23$), los sujetos no presentaban asma, alergia u otras enfermedades respiratorias, negaron enfermedades cardíacas u otras clínicamente significativas, cabe destacar que se prohibió fumar 1 hora previa a las mediciones.

Para la medición de las concentraciones extracelulares de cadmio en el espacio broncoalveolar, se cosecharon e investigaron muestras de lavado BAL de 12 fumadores a largo plazo con EPOC, 17 fumadores a largo plazo

sin EPOC y 19 no fumadores sanos, esta fue realizada mediante espectrometría de masas de plasma acoplada inductivamente.

Las concentraciones de cadmio intracelular aumentaron notablemente en el líquido BAL libre de células de los fumadores independiente si tenían o no diagnóstico de EPOC en comparación al grupo de no fumadores.

Por otro lado, se vio una correlación positiva entre el aumento del cadmio intracelular con la expresión de ARNm de distintos marcadores inflamatorios (macrófagos, TNF alfa, CD8, IL-6, IL-8, etc.)

7.17 “Cadmium and Cadmium/Zinc Ratios and Tobacco-Related Morbidities”

Richter, P., Faroon, O., & Pappas, R. S. (2017).

En este estudio se realizó una revisión sistemática, la cual examina los niveles de cadmio y zinc en fumadores y evalúa las asociaciones entre la concentración de cadmio en sangre, orina y tejidos con enfermedades relacionadas con el tabaco.

Es sabido que el cadmio es un metal altamente volátil, sumado a esto tiene una vida media en el cuerpo de aproximadamente 20 años, la exposición crónica de cadmio es inductor de citocinas proinflamatorias, también es considerado carcinógeno tipo 1, por ende este es una sustancia que causa enfermedades en muchos tejidos del cuerpo, entre ellos, los pulmones y riñones.

Los desequilibrios que incluyen concentraciones elevadas de cadmio en el tejido, la sangre o la orina, o concentraciones disminuidas de zinc a menudo se asocian con estados de enfermedad en variados sistemas.

En este sentido se demostró una relación inversa de los niveles séricos de cadmio y zinc en fumadores de cigarrillos, lo cual puede desempeñar un papel en el aumento del riesgo de enfermedad (toxicidad por cadmio), por lo que podría ser un método indirecto de diagnóstico temprano de la EPOC.

7.18 “Interrelation of Cadmium, Smoking, and Cardiovascular Disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey)”

Hecht, E. M., Arheart, K. L., Lee, D. J., Hennekens, C. H., & Hlaing, W. M. (2016).

Se utilizó los resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 5 ciclos, entre 2003 a 2012 (es realizada cada 2 años), entre los datos utilizados se incluyen edad, género, estado socioeconómico, historial médico, educación, altura, peso, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia e historial de tabaquismo, En total 12,511 sujetos cumplieron con los criterios de ingreso de estar entre las edades de 45-79 y tenían medición de niveles de cadmio en sangre. Lo obtenido se relacionó con el tabaquismo, teniendo como referencia de corte 100 cigarrillos, nunca fumadores (<100 cigarrillos fumados de por vida), ex fumador (> 100 cigarrillos fumados de por vida, no fumando actualmente) y

fumador actual (> 100 cigarrillos fumados de por vida, y fumando actualmente), así mismo esto se relacionó con un posible resultado CV (IAM, ACV o ambos), a través de los datos obtenidos por la NHANES, finalmente se analizó un subgrupo de 4,311 en quienes se midió Cadmio en orina. Finalmente se vio que las personas con concentraciones más altas de biomarcadores de cadmio tenían una mayor probabilidad tener un evento cardiovascular compuesto, (ACV - IAM), esta relación se mantuvo tanto para fumadores, como también para ex fumadores. Las concentraciones de biomarcadores cadmio fueron significativamente mayores en fumadores actuales, por ende en este subgrupo la prevalencia de un evento cardiovascular (ACV-IAM o ambos) también aumenta de manera significativa.

7.19 “Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: validación del cuestionario IPAG y dispositivo PIKO-6®, en las Unidades de Atención Primaria de Salud de Portugal”

Peixoto, I., Martins, A., Silva, A. I., Guimarães, F., Barros, M., Costa, P., & Fonte, P. (2018).

Se realizó un estudio transversal en cuatro Unidades de Salud Familiar (FHU) de la Región de Minho en Portugal. Se utilizó muestreo aleatorio estratificado proporcional para seleccionar participantes.

Se seleccionaron 471 pacientes (235 hombres y 236 mujeres) entre 40 y 60 años de 4 unidades de APS diferentes. Se aplicó el cuestionario IPAG por entrevista médica (38 puntos), la obtención de un puntaje > 17 puntos indica una alta probabilidad de EPOC (n= 271)

Por otro lado, se realizaron pruebas con el dispositivo PIKO-6®. (microespirómetro), en las cuales se encontró obstrucción persistente en 57 pacientes, 47 de los cuales obtuvieron un puntaje > 17 puntos en IPAG (82,5%), los resultados se compararon con la espirometría convencional.

A través de las curvas ROC, se obtuvo en cuanto a precisión un 67% para el cuestionario IPAG, 82% para PIKO-6 y 73% para IPAG-PIKO-6 en combinación (corte VEF1 / VEF6 <0,80). En cuando al subgrupo de fumadores, detectaron un 65% de precisión para el cuestionario IPAG, 82% para PIKO-6 y un 80% para la combinación de ambos.

Por lo tanto, el cuestionario IPAG y el mini-espirómetro PIKO-6® son herramientas que en conjunto podrían ser útiles para disminuir el subdiagnóstico de EPOC, siendo un potencial método de diagnóstico temprano para la EPOC.

7.20 “High Serum Fractalkine/CX3CL1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship with Emphysema Severity and Frequent Exacerbation”

Hao, W., Li, M., Zhang, C., Zhang, Y., & Xue, Y. (2019).

Este estudio se realizó con el objetivo de determinar la relación entre el nivel de fractalquina sérica (CX3CL1 / FKN) y el índice de enfisema de tomografía computarizada en espiral de corte múltiple (TCMM) en pacientes que padecen EPOC diagnosticada según GOLD, siendo un total de 95 pacientes, a estos se les extrajo 5ml de sangre periférica, el nivel de CX3CL1 se midió mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). El nivel alto de CX3CL1 en suero se definió como ≥ 570 pg / ml.

En cuanto al TCMM, se determinó que una densidad menor a - 910 HU como el área de densidad pulmonar reducida , y se calculó el índice de enfisema (el porcentaje de área de baja atenuación), se determinó como valor de corte un 15%, siendo el grupo enfisema dominante $\geq 15\%$.

También se utilizó el cuestionario CAT, para determinar que tan afectados se encontraban por la EPOC, donde se catalogaron de 0-10 como “ligeramente afectados”, 11-20 como “moderadamente afectados”, 21-30 como “gravemente afectados” y 31-40 “muy gravemente afectados.

Finalmente se encontró que la concentración sérica de CX3CL1 fue significativamente elevada en el grupo con enfisema dominante, así mismo no hubo diferencia significativa en la concentración de CX3CL1 en suero entre exfumadores y fumadores actuales.

Por otro lado a través de un análisis de regresión múltiple se determinó que la concentraciones séricas de CX3CL1 y el IMC se asociaron significativamente con el índice de enfisema (TCMM), por lo que a mayor concentración sérica de CXCL1, mayor será el índice de enfisema, también

se realizó un seguimiento de 3 años, donde se evidenció un aumento del 0,67% en el índice de enfisema en los participantes con altas concentraciones de CX3CL1.

En cuanto a las exacerbaciones se encontró que durante el primer año el porcentaje de exacerbaciones agudas fue significativamente mayor en el grupo de suero de alto nivel de CX3CL1.

Por último, se vio una correlación positiva de los niveles séricos de CX3CL1 y la gravedad de la obstrucción del flujo de aire.

8. Referencias

Montserrat-Capdevila, J., Seminario, M. A., Godoy, P., Marsal, J. R., Ortega, M., Pujol, J., ... & Portero, M. (2018). Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no diagnosticada en una población con factores de riesgo cardiovascular. *Medicina Clínica*, 151(10), 383-389.

Montserrat-Capdevila, J., Godoy, P., Marsal, J. R., Ortega, M., Barbé, F., Castañ, M. T., ... & Alsedà, M. (2019). Prevalencia y características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en no fumadores. *Atención Primaria*, 51(10), 602-609.

Pires, N., Pinto, P., Marçal, N., Ferreira, A. J., Rodrigues, C., & Bárbara, C. (2019). Pharmacological treatment of COPD—New evidence. *Pulmonology*, 25(2), 90-96.

Dixon, L. C., Ward, D. J., Smith, J., Holmes, S., & Mahadeva, R. (2016). New and emerging technologies for the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: A horizon scanning review. *Chronic respiratory disease*, 13(4), 321-336.

Hoesterey, D., Das, N., Janssens, W., Buhr, R. G., Martinez, F. J., Cooper, C. B., ... & Barjaktarevic, I. (2019). Spirometric indices of early airflow impairment in individuals at risk of developing COPD: Spirometry beyond FEV1/FVC. *Respiratory medicine*.

Kim, G., Song, H., Park, K., Noh, H., Lee, E., Lee, H., ... & Paek, Y. (2018). Association of Time to first morning cigarette and chronic obstructive pulmonary disease measured by spirometry in current smokers. *Korean journal of family medicine*, 39(2), 67.

Labor, M., Vrbica, Ž., Gudelj, I., Labor, S., Jurić, I., & Plavec, D. (2016). Exhaled breath temperature as a novel marker of future development of COPD: results of a follow-up study in smokers. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13(6), 741-749.

Vrbica, Ž., Labor, M., Gudelj, I., Labor, S., Jurić, I., & Plavec, D. (2017). Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study-MARKO study. *BMC pulmonary medicine*, 17(1), 36.

Hao, W., Li, M., Zhang, Y., Zhang, C., & Wang, P. (2020). Severity of chronic obstructive pulmonary disease with 'exacerbator with emphysema phenotype' is associated with potential biomarkers. *Postgraduate medical journal*, 96(1131), 28-32.

Huljev Šipoš, I., Labor, S., Jurić, I., Plavec, D., Vlahoviček, K., Bogović, S., ... & Labor, M. (2019). Dynamics of exhaled breath temperature after smoking a cigarette and its association with lung function changes predictive of COPD risk in smokers: a cross-sectional study. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 70(2), 123-129.

Pinto, M., Marques, P., & Damasceno, A. (2014). Development of an application for monitoring and pre-diagnosis of COPD. *Procedia Technology*, 16, 1510-1515.

Murphy, D. E., & Panos, R. J. (2013). Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 8, 199.

Nardini, S., Annesi-Maesano, I., Simoni, M., del Ponte, A., Sanguinetti, C. M., & De Benedetto, F. (2018). Accuracy of diagnosis of COPD and factors associated with misdiagnosis in primary care setting. E-DIAL (Early DIAGnosis of obstructive lung disease) study group. *Respiratory medicine*, 143, 61-66.

Arne, M., Lisspers, K., Ställberg, B., Boman, G., Hedenström, H., Janson, C., & Emtner, M. (2010). How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry?. *Respiratory medicine*, 104(4), 550-556.

Roberts, N. J., Patel, I. S., & Partridge, M. R. (2016). The diagnosis of COPD in primary care; gender differences and the role of spirometry. *Respiratory medicine*, 111, 60-63.

Sundblad, B. M., Ji, J., Levänen, B., Midander, K., Julander, A., Larsson, K., ... & Lindén, A. (2016). Extracellular cadmium in the bronchoalveolar space of long-term tobacco smokers with and without COPD and its association with inflammation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11, 1005.

Richter, P., Faroon, O., & Pappas, R. S. (2017). Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities. *International journal of environmental research and public health*, 14(10), 1154.

Hecht, E. M., Arheart, K. L., Lee, D. J., Hennekens, C. H., & Hlaing, W. M. (2016). Interrelation of cadmium, smoking, and cardiovascular disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey). *The American journal of cardiology*, 118(2), 204-209.

Peixoto, I., Martins, A., Silva, A. I., Guimarães, F., Barros, M., Costa, P., & Fonte, P. (2018). Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: validación del cuestionario IPAG y dispositivo PIKO-6®, en las Unidades de Atención Primaria de Salud de Portugal. *REVISTA DE PATología RESPIRATORIA*, 21(1).

Hao, W., Li, M., Zhang, C., Zhang, Y., & Xue, Y. (2019). High serum fractalkine/CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relationship with emphysema severity and frequent exacerbation. *Lung*, 197(1), 29-35.