

## Patrón inflamatorio de las vías aéreas en pacientes fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Inflammatory pattern of the airways in COPD smokers

Osbel Díaz Luis<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7995-3765>

Rosalba Lago Montano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4067-3299>

Manuel Arbelio Sarduy Paneque<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4187-6960>

Norma Fernández Olivera<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2739-6506>

Adis Legra Despaigne<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7899-547X>

<sup>1</sup>Hospital Neumológico Docente “Benéfico-Jurídico”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [osbeldiaz@infomed.sld.cu](mailto:osbeldiaz@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica cursa con un patrón inflamatorio en la vía aérea que incluye neutrófilos, macrófagos, linfocitos, los cuales se pueden obtener mediante un cepillado bronquial citológico.

**Objetivos:** Identificar patrón inflamatorio según células inflamatorias presentes en la vía aérea, mediante el cepillado bronquial citológico e índice tabáquico de paquetes/año en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que concurrieron al Hospital Neumológico Benéfico-Jurídico, en el período comprendido de junio de 2018 a junio de 2019, con indicación para la realización de fibrobroncoscopia con cepillado bronquial.

**Resultados:** El 53,1 % de los pacientes corresponden al sexo masculino. Un 46,1 % presentó un índice tabáquico de paquetes/año entre 21-40. Predominaron las criptas y estrías como hallazgos broncoscópicos con un 51 % y 40,8 % respectivamente en pacientes con índice paquetes/año mayor que 40. De los pacientes con índice paquetes/año mayor de 40 (13 para un 26,5 %) presentaron hiperplasia de células basales. El 46,9 % de los pacientes presentaron un patrón inflamatorio neutrofílica.

**Conclusiones:** Se identificaron a los pacientes con EPOC que presentaron patrón inflamatorio neutrofílica en la vía aérea y elevado índice tabáquico y desde el punto de vista broncoscópico tienen varios hallazgos que sugieren cronicidad.

**Palabras clave:** cepillado bronquial; citología; signos de cronicidad; hallazgos broncoscópicos, fenotipo inflamatorio, índice tabáquico.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease presents with an inflammatory pattern in the airway that includes neutrophils, macrophages, and lymphocytes, which can be obtained by cytological bronchial brushing.

**Objectives:** To identify inflammatory pattern according to inflammatory cells present in the airway, through cytological bronchial brushing and smoking rate of packs/year in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out in patients with chronic obstructive pulmonary disease, who attended Benefico-Jurídico Pneumological Hospital, from June 2018 to June 2019, with an indication for fiberoptic bronchoscopy with bronchial brushing.

**Results:** 53.1% of the patients correspond to the male sex. 46.1% had a smoking rate of packs/year between 21-40. Crypts and striae predominated as bronchoscopic findings with 51% and 40.8% respectively in patients with a pack/year index greater than 40. Patients with a pack/year index greater than 40 (13 for 26.5%) showed basal cell hyperplasia. 46.9% of the patients had a neutrophilic inflammatory pattern.

**Conclusions:** Patients with COPD who had a neutrophilic inflammatory pattern in the airway and high smoking index were identified, and from the bronchoscopic point of view they have several findings that suggest chronicity.

**Keywords:** bronchial brushing; cytology; signs of chronicity; bronchoscopic findings, inflammatory phenotype, smoking index.

Recibido: 16/04/2022

Aceptado: 13/06/2022

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha cobrado gran importancia a nivel regional y global por sus efectos en la salud pública como causa de morbilidad y mortalidad así como por los altos costos que exige su atención.<sup>1</sup>

La *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), la define como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistente, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos.<sup>(2,3)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que la prevalencia de la EPOC va a aumentar en el futuro debido, fundamentalmente, al incremento del tabaquismo entre los adolescentes en los países en desarrollo y por el envejecimiento de la población en los países desarrollados.<sup>(4)</sup> En las vías aéreas del paciente con EPOC, macroscópicamente puede haber hiperemia, hinchazón y encharcamiento de las mucosas, que se acompaña de abundantes secreciones mucosas.<sup>(5)</sup>

El hallazgo histológico característico es el aumento de tamaño de las glándulas mucosecretoras de la tráquea y bronquios. El epitelio bronquial puede presentar metaplasia escamosa y displasia. Hay un intenso estrechamiento de los bronquiolos causado por la metaplasia de células caliciformes, los tapones mucosos, la inflamación y la fibrosis.<sup>(6)</sup>

Los eosinófilos y/o neutrófilos presentes en la vía aérea, constituyen un patrón inflamatorio que denota las características fenotípicas y de comportamiento clínico de cada paciente, que puede ser obtenida por métodos invasivos como el cepillado bronquial, se toman muestras directamente de la mucosa bronquial en áreas de acentuación de los signos de cronicidad. Actualmente el mejor marcador de respuesta favorable al tratamiento con corticoides inhalados en EPOC es la presencia de eosinofilia.<sup>(7,8)</sup>

En la actualidad la utilidad de la broncoscopia para el estudio de enfermedades pulmonares obstructivas incluye: descripción del perfil inflamatorio, identificación de las células y mediadores inflamatorios asociados, efectos del tratamiento en las características de la inflamación de la vía aérea, evidencia de afectación inflamatoria en el parénquima, novedades en los patrones de remodelación de la vía aérea, características inflamatorias diferenciales en los distintos fenotipos de EPOC.<sup>(9)</sup>

Esta investigación tuvo el objetivo de identificar el patrón inflamatorio según células presentes en la vía aérea, mediante el cepillado bronquial citológico e índice tabáquico de paquetes/año (IPA) en pacientes con EPOC.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en los pacientes con EPOC, que concurrieron al Hospital Neumológico “Benéfico-Jurídico” (HNBJ) en el período comprendido entre Junio de 2018 a Junio de 2019, ingresados o con seguimiento por consulta externa, que por diversos motivos se les indicó con fines diagnósticos, fibrobroncoscopia. Se les realizó cepillado bronquial citológico, en sitios con signos de cronicidad acentuadas (hiperemia de la mucosa, antracosis, criptas, estrías, signos de bronquitis, atrofia y edema de la mucosa) sin evidencia de tumor endobronquial ni de lesiones sugestivas de malignidad.

La población estudiada quedó constituida por 49 pacientes con diagnóstico de EPOC que concurrieron al hospital en estudio con indicación de realizarse fibrobroncoscopia con cepillado bronquial citológico.

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EPOC e indicación de fibrobroncoscopia.

### Criterios de exclusión

Pacientes con evidencia de tumor endobronquial y lesiones sugestivas de malignidad durante la realización del proceder broncoscópico.

### Procedimientos

Todo paciente con EPOC que concurrió al HNBJ, con indicación para la realización de la fibrobroncoscopia para el estudio de enfermedades respiratorias, se les realizó cepillado bronquial. Se utilizó un video fibrobroncoscopio marca Olympus. Las muestras obtenidas del cepillado se utilizaron con fines investigativos y fueron analizadas por el departamento de anatomía patológica. Los resultados y datos recopilados se vaciaron en un modelo de recogida de datos.

- Variables utilizadas en el estudio
  - Edad: expresada en años cumplidos.

- Sexo: sexo biológico del paciente.
- Fenotipo inflamatorio: según las células inflamatorias predominantes en la vía aérea. (eosinofílico, neutrofílico).
- IPA (índice tabáquico en paquetes/año): cantidad de cigarrillos consumidos por número de años de un individuo, calculado por la fórmula: = (#  
cigarrillos x día) x # de años fumando / 20.
- Hallazgos broncoscópicos: alteraciones encontradas mediante el examen directo de las vías aéreas mediante el fibrobroncoscopía.
- Celularidad de la vía aérea: células presentes en la vía aérea obtenida mediante el cepillado bronquial citológico (macrófagos, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos).
- Informe anatomopatológico: características del epitelio respiratorio. (metaplasia, atipia celular, epitelio respiratorio, sospechoso de neoplasia

Para la recolección de la información de los datos requeridos para el estudio se tomaron de diferentes fuentes: historia clínica individual, informe broncoscópico, resultados del cepillado cito-histológico realizado durante la fibrobroncoscopía y modelo de recogida de datos previamente elaborado. Sistemáticamente se pasaron los datos de los modelos de recogida de información terminados a una base de datos creada por el sistema Excel de la *Microsoft Office 2010*.

En la investigación para el análisis y el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico *Statistical Package Social Science* (Spss) versión 22. Como medidas de resumen de los datos obtenidos se aplicó: distribuciones de frecuencia absoluta y relativas para todas las variables y para las variables cuantitativas el cálculo de la media y su respectiva desviación estándar (DE). Se utilizó el test ji cuadrado ( $X^2$ ) de dependencia para asociar variables categóricas a través de tablas de contingencia.

En cuanto a las consideraciones éticas, se cumplió con lo establecido por el código internacional de ética médica (enmendado por la 35 Asamblea Médica Mundial de Venecia, octubre 1985). El trabajo se llevó a cabo bajo la autorización del comité científico y la comisión de ética de la investigación, fue revisada y evaluada desde el punto de vista metodológico, científico y ético por el hospital en estudio con el fin de su aprobación.

## Resultados

Existió un predominio del sexo masculino (63,3 %) sobre el sexo femenino (36,7 %) y edad, mayores de 60 años con 38 pacientes para un 81,6 %. Estas diferencias fueron significativas ( $p=0,0153$ ). La media de la edad fue de 64 años (Tabla 1).

**Tabla 1-** Pacientes según edad y sexo

Grupo de edad en años (n = 49)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
40-59	5	10,2	4	8,2	9	18,4
60 y más	26	53,1	14	28,6	40	81,6
Total	31	63,3	18	36,7	49	100,0
Media/DS	64/7,5					

Fuente: Investigación realizada  $X^2 = 0,238$   $p = 0,596$ .

Es de señalar que el mayor consumo estuvo en los hombres, 31 pacientes (30,6 %), por 18 mujeres (36,7 %). Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0,0401$ ). Existe un predominio en el rango de índice paquetes/año (IPA) de 21-40, con 23 pacientes (46,9 %) (Tabla 2).

**Tabla 2-** Pacientes según IPA y sexo

IPA	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
<0=20	3	6,1	2	4,1	5	10,2
21-40	9	18,4	14	28,6	23	46,9
> 40	6	12,2	15	30,6	21	42,9
Total	18	36,7	31	63,3	49	100

$X^2 = 1,8235$   $p = 0,0401$

En cuanto a los signos de bronquitis aguda tenemos que el edema de la mucosa, la hiperemia de la mucosa y las secreciones fueron más frecuentes en pacientes con un IPA mayor de 40 (16,3 %, 18,4 % y 20,4 %, respectivamente). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). En lo referente a los signos de bronquitis crónica todos los signos están en relación con un IPA mayor de 40: antracosis (28,6 %), criptas (51 %), estrías (40,8 %) y mucosa deslustrada 22,4 %). ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3)

**Tabla 3-** Distribución de pacientes según hallazgos broncoscópicos e IPA

Hallazgos broncoscópicos		IPA					
		<0 = 20		21-40		> 40	
		No.	%	No.	%	No.	%
Signos de bronquitis aguda *	Edema de la mucosa	3	6,1	2	4,1	8	16,3
	Hiperemia de la mucosa	3	6,1	6	12,2	9	18,4
	Secreciones	4	8,1	5	10,2	10	20,4
Signos de bronquitis crónica **	Antracosis	0	0	10	20,4	14	28,6
	Criptas	0	0	18	36,7	25	51
	Estrías	0	0	12	24,5	20	40,8
	Mucosa deslustrada	0	0	4	8,1	11	22,4

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,05$

Fueron más frecuentes con IPA el epitelio respiratorio, los neutrófilos, los macrófagos y los histiocitos entre 21- 40. Epitelio respiratorio, eosinófilos, macrófagos e histiocitos tuvo baja frecuencia 14,3 % en IPA menor o igual a 20 y entre 21-40 (Tabla 4).

**Tabla 4-** Distribución de pacientes según células obtenidas por cepillado bronquial e IPA

Resultado del cepillado citológico (n = 49)	IPA						Total	
	< o = 0		21-40		> 40		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Epitelio respiratorio, neutrófilos, macrófagos e histiocitos.	1	2,04	20	40,8	2	4,1	23	46,9
Epitelio respiratorio ,eosinófilos , macrófagos e histiocitos	4	8,16	3	6,14	0	0	7	14,3
Total	5	10,2	23	46,9	2	2	30	61,2

Fueron más frecuentes con IPA el epitelio respiratorio, la hiperplasia de células basales y la atipia celular, mayor de 40 (26,5 %). Sospechoso de células neoplásicas fue más frecuente en IPA mayor de 40 (12,2 %) (Tabla 5).

**Tabla 5-** Distribución de pacientes según informe anatomopatológico obtenida por cepillado bronquial e IPA

Resultados anatomopatológico obtenido por cepillado citológico (n = 49)	IPA	
	> 40	
	No.	%
Epitelio respiratorio , hiperplasia de células basales y atipia celular	13	26,5
Sospechoso de células neoplásicas	6	12,2
Total	19	38,7

Se describe el fenotipo inflamatorio de los pacientes predominó el fenotipo neutrofílico en 23 pacientes para un 46,9 % sobre el eosinofílico con 7 pacientes para un 14,3 % (Tabla 6).

**Tabla 6-** Pacientes según fenotipo inflamatorio

Fenotipo inflamatorio (n = 49)	No.	%
Eosinofílico	7	14,3
Neutrofílico	23	46,9
Total	49	100

$$Z = 3,2877 \quad p = 0,0010.$$

## Discusión

La EPOC tiene alta morbilidad y mortalidad, por lo que constituye un verdadero desafío para los médicos e investigadores. La OMS ha revelado que en el año 2030 la EPOC será la tercera causa de muerte en el mundo.<sup>(10)</sup>

En un estudio en España (22 842 personas), se observa que el 4,8 % padecen EPOC, el 51,6 % son mujeres. Según los resultados obtenidos con la prueba del  $\chi^2$  y los valores de la  $p$  podemos afirmar que la EPOC no es una enfermedad asociada al sexo. Y es que la EPOC tiene una asociación bien fundamentada con el tabaquismo, más frecuente en el sexo masculino.<sup>(11,12)</sup>

Agustí A y otros,<sup>(13,14,15)</sup> encontraron asociación entre fumadores y la permanencia hospitalaria, coincidente con el actual estudio. Esto es debido a los efectos inflamatorios prolongados del tabaquismo en pacientes con EPOC, al proporcionar episodios de descompensaciones, reagudizaciones, complicaciones o secuelas asociadas. Dicha condición potencia además menor calidad de vida para los pacientes e incremento de los costos económicos por el estado.

En el estudio de Miravittles M,<sup>(16)</sup> la edad media de la cohorte fue de  $63,4 \pm 9,4$  años y estaba constituida por 1 197 varones (93,2 %) y 87 mujeres (6,8 %).

El tabaquismo es el principal factor de riesgo en el desarrollo de la EPOC, lo que guarda relación directa con la cantidad de cigarrillos y los años de consumo. En esta investigación fue más frecuente el IPA entre 21-40 paquetes/año (51 %), seguido por el IPA mayor de 40 paquetes/año. En menor proporción estuvo el IPA menor o igual de 20 paquetes/año con solo 6,1 % de la muestra.

En el estudio de Liesker JJW<sup>(17)</sup> se reclutaron 20 pacientes, de los cuales 17 fueron hombres; un paciente fumador activo y el resto exfumadores (con más de un año sin fumar) con una carga tabáquica de  $53,3 \pm 7,3$  paquetes/año.

En el estudio de Morales Menéndez,<sup>(18)</sup> 28 % eran fumadores activos y 29 % ex fumadores, con un índice de paquetes año mayor o igual a diez en 41,4 %.

Autores como Martínez CH,<sup>(19)</sup> investigaron la asociación del hábito de fumar con las reagudizaciones de la enfermedad en poco más del 90 %, coincidentes con los resultados de la actual investigación. Un elevado número de pacientes con diagnóstico de EPOC reagudizada continúan con el hábito de fumar a pesar de las advertencias sanitarias sobre la conveniencia de abandonar el consumo del tabaco para prevenir complicaciones y secuelas asociadas.

El proceso inflamatorio que ocurre en la EPOC parece ser una amplificación de la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el aparato respiratorio normal ante la agresión de irritantes crónicos como el humo del tabaco. A veces, hay cilindros de secreciones y de pus que ocluyen a los bronquios y bronquiolos.<sup>(6)</sup>

En el estudio de Pino Alfonso PP,<sup>(20)</sup> se expone que el hallazgo broncoscópico más frecuente fue el enrojecimiento de la mucosa bronquial con un 82,4 %, seguido por la irregularidad de la mucosa con un 80,6 % y la infiltración bronquial en el 80,0 %.

En el estudio de Fernández-Bussy,<sup>(21)</sup> los cambios orgánicos anormales de la pared bronquial representan el 52,7 % del total de los hallazgos. Hubo alteraciones endobronquiales en el 26,4 %. La compresión extrínseca se reportó con mayor frecuencia y quedó incluida en los hallazgos relacionados indirectamente con cáncer. En el 19,2 % se observaron sustancias anormales. Se encontraron alteraciones dinámicas de la tráquea y los bronquios en el 1,5 %; hubo alteraciones relacionadas directamente con tumor en el 22,4 % e indirectamente 38,5 %; en total 737 alteraciones, 61 % de todos los hallazgos.

El patrón inflamatorio de la EPOC incluye a neutrófilos, macrófagos y linfocitos (fundamentalmente CD8), los cuales se pueden obtener a partir del esputo inducido, el lavado bronquioalveolar (BAL), cepillado bronquial, que en los casos de solapamiento asma-EPOC se pueden encontrar eosinófilos.<sup>(19,20,21)</sup>

En el presente estudio se empleó el cepillado citológico para estudiar la inflamación de la vía aérea en pacientes con EPOC y se obtuvo un predominio de neutrófilos en un 46,9 % y de eosinófilos en un 14,3 %. Es importante señalar que en 12,2 % de los casos fue sospechoso de células neoplásicas y atipia celular (26,5 %).

Varias investigaciones como los estudios de *Crapo R* y *Chakir J*,<sup>(25,26)</sup> señalan la utilidad del examen de la celularidad del esputo para estudiar la inflamación de la vía aérea en pacientes con EPOC. El aumento del recuento celular se asocia con las exacerbaciones de la enfermedad; en esta circunstancia generalmente aumentan los neutrófilos, pero también se han descrito aumento de eosinófilos, neutrófilos y eosinófilos combinados u otros tipos celulares. Tal como en el asma, el aumento de unos u otros depende de la etiología.

El recuento celular se utiliza también para valorar la respuesta terapéutica, una cantidad elevada de eosinófilos en la muestra se asocia a una mejor respuesta clínica a la prednisona (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) pos broncodilatador) y mejoría de la calidad de vida como demostró *Castro M*<sup>(22,23,24)</sup> en su estudio. En fumadores con bronquitis obstructiva crónica se notó un efecto favorable de la prednisona en aquellos con recuento de eosinófilos  $\geq 3$  %. También en estos pacientes hubo una disminución significativa de los eosinófilos de 9,7 % a 0,5 % ( $p = 0,002$ ), ECP de 6 000  $\mu\text{g/L}$  1140  $\mu\text{g/L}$  ( $p < 0,001$ ) y fibrinógeno de 25,3 mg/L a 5,4 mg/L ( $p < 0,001$ ).

En el estudio de *Brightlin*<sup>(28)</sup> aleatorizado, doble ciego, en pacientes tratados con broncodilatadores se informa que aquellos a quienes se agregó prednisona 30 mg/día durante 2 semanas, con intervalos de 4 semanas presentaron una disminución significativa de los eosinófilos versus el ingreso (2,4 % a 0,4 %). Estos estudios sugieren que el recuento de eosinófilos es una herramienta eficaz para identificar subgrupos de pacientes con EPOC que responden mejor al tratamiento a largo plazo con corticoides inhalados.

En el estudio de *Camargo B*,<sup>(29)</sup> se reclutaron 20 pacientes con EPOC moderado a severo con una carga tabáquica de  $53,3 \pm 7,3$  paquetes/año. Los pacientes se agruparon de acuerdo al recuento celular diferencial en las muestras de esputo inducido en 2 grupos: eosinofílicos y no eosinofílicos. El tratamiento de mantenimiento para los pacientes incluyó corticoides inhalados (fluticasona o budesonide), broncodilatadores de rápida acción (SABAs y SAMAs), LABAs y broncodilatadores de ultrarápida acción ultra-LABAs: indicaterol) y antimuscarínicos (tiotropio y glicopirronio). El grupo de pacientes no eosinofílicos presentó en promedio mayor carga tabáquica que los pacientes eosinofílicos. Igual resultado se obtuvo en los parámetros de función pulmonar de ambos grupos de pacientes (eosinofílicos vs no eosinofílicos), aunque se observó un ligero incremento de la reversibilidad en el grupo de pacientes eosinofílicos. Mostró que los pacientes no eosinofílicos tienen peor calidad de vida respecto de los pacientes eosinofílicos.

La EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, ambas entidades comparten el tabaco como factor principal de riesgo. Las sustancias nocivas del cigarrillo además de causar inflamación a nivel local producen cambios en el epitelio

bronquial, metaplasia escamosa y displasia. Se considera como una lesión precursora del carcinoma escamoso, se observó primariamente en el epitelio bronquial, sobre todo en un bronquio lobular. Suele estar precedida por una hiperplasia de células basales, una metaplasia de células escamosas o cambios asociados con una irritación crónica.<sup>(27,28,29,30)</sup>

Varias investigaciones, señala los estadios leve-moderado (grados I-II de la GOLD) y el incremento del índice paquetes-año (IPA) se relacionaron con un aumento en la aparición de neoplasias con un odds ratio (OR) de 2,16 (intervalo de confianza al 95 % [IC<sub>95%</sub>]: 1,087-4,309;  $p = 0,026$ ) y 1,01 (IC<sub>95%</sub>:1,002-1,031;  $p = 0,023$ ), respectivamente.<sup>(30)</sup> En el estudio de Benítez Sánchez,<sup>(31)</sup> se determinan los parámetros de eficiencia y la relación entre variables predictoras del riesgo de ser diagnosticadas con cáncer de pulmón en personas fumadoras. Las variables que mayor relación mostraron con el riesgo de cáncer de pulmón fueron: tiempo como fumadores, mayor de 35 años, consumo de más de 30 paquetes por año, y antecedente familiar de cánceres relacionados con el tabaquismo en órganos distintos del pulmón con un (OR = 8,5; IC 95 % 3-23) y (OR = 6,5; IC 95 % 4,6-7,0) respectivamente.

Se concluye que los pacientes con EPOC presentan un patrón inflamatorio neutrofílico en la vía aérea y de elevado índice tabáquico desde el punto de vista broncoscópico tienen varios hallazgos que sugieren cronicidad.

## Referencias bibliográficas

1. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2017 [acceso 22/08/2019];389(10082):191-1940. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28513453>
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017 [acceso 22/08/2019];195(5):557-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128970>
3. Andie I R, Baker R. Actualización en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revista Estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados críticos. 2020 [acceso: 22/08/2019];204(1):14-22. Disponible en: <https://www.atsjournals.org>
4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). [acceso 15/09/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/copd/es/>
5. Tabaco. Datos y Cifras. Notas descriptivas. World Health Organization; 2021. Disponible en: [http://www.who.int/tabaco/datos\\_y\\_cifras](http://www.who.int/tabaco/datos_y_cifras)
6. Hussain A. The Lung. In: Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Patología Humana 10th ed. Chicago: ELSEVIER. 2018 [acceso 16/02/2022];459-515. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/robbins-basic-pathology/kumar/>
7. Cosío G. EPOC eosinofílico. Rev Asma. Arch de bronconeumol. 2016 [acceso 16/02/2022];1(1):22-5. Disponible en: <https://www.separcontenidos.es>

8. Balóira Villar A, Núñez Fernández M, Pallarés Sanmartín A. Corticoides inhalados en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: algunas consideraciones. Arch Bronconeumol. 2016;52(4):229. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.06.004>
9. Salabert Tortoló I, Alfonso Guerra D, Alfonso Salabert I, Mestre Cárdenas VA, Valdés Gazmuri I, Drake García O. Factores de riesgo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su enfoque con los niveles de intervención de salud. Rev. Med. Electrón. 2018 [acceso 26/02/2019];40(5):1629-46. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000501629&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000501629&lng=es).
10. González J, de Torres JP. Cáncer de pulmón y enfisema. Arch Bronconeumol. 2017 [acceso 15/09/2019];53(2):47-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566892>
11. Sánchez de Cos JE. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas. En: Neumología Clínica. Editorial ELSEVIER. 2da. ed. España. 2017. p. 466-73.
12. Parr DG. Quantifying the Lung at Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Does Emphysema Beget Emphysema? Am J Respir Crit Care Med. 2017 [acceso 15/09/2019];196(5):535-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28609633>
13. Nájera Castellón R, Contreras E. Manejo ambulatorio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev. Med. Interna Guatem. 2015 [acceso 15/09/2019];19(1):40-8. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org>
14. Plo Pérez RA, Aguilar Palacio I. Influencia del nivel educativo en la utilización del servicio de urgencias en España. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. España. 2016
15. Agustí A, De Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. Eur Respir J. 2014;43(3):763-72 DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00054213>
16. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, *et al.* Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324-35. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>.
17. Liesker JW, Bathorn E, Postma DS, Vonk JM, Timens W, Kerstjens HAM. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. Respir Med. 2011;105(12): 1853-60. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.002>.
18. Morales Menéndez M. Perfil epidemiológico-clínico de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el Centro de Salud Jardínillos. Arch Med Camagüey. 2017 [acceso 19/04/2017];19(2):11. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200004&lng=es)
19. Martínez CH, Kim V, Chen Y, Kazerooni EA, Murray S, Criner GJ, *et al.* The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers. Respir Med. 2017 [acceso 21/04/2017];108(3):9 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611113004447>

20. Pino Alfonso PP, Morales Díaz Barriga ME, Rodríguez Vásquez JC, Cabanes Varona L, Gassiot Nuño C, Hernández Díaz A, *et al.* Broncoscopía diagnóstica en el adulto mayor con sospecha de cáncer de pulmón. *Rev Cuban Med.* 2016 [acceso 21/04/2017];55(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
21. Fernández-Bussy S, Labarca G, Canals S, Zagollin M, Oyonarte MM, Isamit D. Rendimiento diagnóstico de la broncoscopia con biopsia transbronquial en el estudio de lesiones sugerentes de cáncer pulmonar. *Rev Méd Chile.* 2018;143(4):433-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000400003>
22. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(2)Spl 1:5-11. DOI: [http://dx.doi.org/10.16/s0300-2896\(17\)30357-5](http://dx.doi.org/10.16/s0300-2896(17)30357-5)
23. Almonacid C, Macián V. Manual SEPAR de Procedimientos. Inflamometría en asma y EPOC y cómo medir la inflamación bronquial. Editorial Respira. 2015.
24. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, *et al.* Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016;149(1):45-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/cofre.15-1055>
25. Crapo R, Jensen R, Hargreave F. Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:19s-28s. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00077902>
26. Chakir J, Loubaki L, Laviolette M, Milot J, Biardel S, Jayaram L, *et al.* Monitoring sputum eosinophils in mucosal inflammation and Remodelling: a pilot study. *Eur Respir J.* 2018;35(1):48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00130008>
27. Castro M, Gerard Cox. Behalf of the AIR2 Trial Study Group Outcome Reporting in Asthma Research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;183:132-3.
28. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, *et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;356(9240):1480-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.16/S0140-6736\(00\)02872-5](http://dx.doi.org/10.16/S0140-6736(00)02872-5).
29. Camargo B, DiTullio F, Bosio M, Smith R, Borsini E, Canzonieri R, *et al.* Heterogeneidad en los fenotipos inflamatorios de los pacientes con EPOC: rol del recuento celular diferencial en esputo. *Revista Americana de Medicina respiratoria.* 2016 [acceso 19/04/2017];16(2):128. Disponible en: <https://www.redalyc.org>.
30. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2020 [acceso 19/04/2017]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-fordiagnosis-management>
31. Benítez Sánchez E, Pérez Cala A E, Vilaseca Sanabria E. Variables predictoras de riesgo de cáncer de pulmón en fumadores. Hospital Militar. Dr. Joaquín Castillo Duany. Santiago de Cuba, Cuba. *Rev Cuban de Medic Militar.* 2018 [acceso 19/04/2017];47(3). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis.

*Curación de datos:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis, Manuel Arbelio Sarduy Paneque, Norma Fernández Olivera, Adis Legrá Despaigne.

*Análisis formal:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis.

*Investigación:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis, Manuel Arbelio Sarduy Paneque.

*Metodología:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis, Manuel Arbelio Sarduy Paneque.

*Administración del proyecto:* Rosalba Lago Montano.

*Supervisión:* Rosalba Lago Montano.

*Validación:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis, Manuel Arbelio Sarduy Paneque, Norma Fernández Olivera, Adis Legrá Despaigne.

*Visualización:* Osbel Díaz Luis.

*Redacción del borrador original:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis.

*Redacción, revisión y edición:* Rosalba Lago Montano, Osbel Díaz Luis.