

Artículo de Revisión

Fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Génesis Aracelli Rodríguez Ancachi^{1,a}; Rubí Yelomill Rosas Aguilar^{1,a}; Xiomara Yasmín Saldaña Sagastegui^{1,a}; Roy Faustino Sánchez Suyo^{1,a}

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Escuela Profesional de Medicina Humana, Chimbote, Perú
- a. Estudiantes de medicina

Correspondencia: Roy Faustino Sánchez Suyo, rubirosasaguilaraguilar29@gmail.com

ID ORCID de los autores

Rubí Yelomill Rosas Aguilar <http://orcid.org/0009-0001-9380-3210>
Génesis Aracelli Rodríguez Ancachi <http://orcid.org/0000-0002-8408-3856>
Xiomara Yasmín Saldaña Sagastegui <http://orcid.org/0009-0002-3643-9675>
Roy Faustino Sánchez Suyo <http://orcid.org/0009-0006-7392-7132>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 26-08-2025.

Aceptado: 12-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria progresiva caracterizada por limitación persistente y no completamente reversible del flujo aéreo, secundaria a una respuesta inflamatoria crónica frente a partículas nocivas, principalmente el humo del tabaco. Su fisiopatología incluye inflamación crónica, remodelado bronquial, aumento de la resistencia de la vía aérea, destrucción del parénquima pulmonar con pérdida de elasticidad (enfisema) y atrapamiento aéreo. Estas alteraciones condicionan deterioro del intercambio gaseoso. Asimismo, la EPOC se asocia a manifestaciones sistémicas como disfunción diafragmática e hipertensión pulmonar secundaria. La comprensión integral de estos mecanismos permite optimizar el manejo clínico y las estrategias preventivas, especialmente en contextos con acceso limitado a servicios de salud, como el norte del Perú.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Obstrucción de las Vías Aéreas; Enfisema Pulmonar; Intercambio Gaseoso; Remodelación de las Vías Aéreas. (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive respiratory condition characterized by persistent and not fully reversible airflow limitation, resulting from a chronic inflammatory response to harmful particles, primarily tobacco smoke. Its pathophysiology involves chronic inflammation, airway remodeling, increased airway resistance, parenchymal destruction with loss of elastic recoil (emphysema), and air trapping, leading to impaired gas exchange. Additionally, COPD is associated with systemic manifestations, including diaphragmatic dysfunction and secondary pulmonary hypertension. A comprehensive understanding of these mechanisms is essential to optimize clinical management and preventive strategies, particularly in regions with limited access to healthcare services, such as northern Peru.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Airway Obstruction; Inflammation; Pulmonary Emphysema; Gas Exchange; Airway Remodeling. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología respiratoria caracterizada por una obstrucción persistente y progresiva del flujo aéreo, que no es completamente reversible. Esta obstrucción se asocia principalmente con una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones frente a partículas o gases nocivos, como los derivados del tabaco, contaminantes ambientales y exposición ocupacional prolongada. La EPOC constituye actualmente una de las principales causas de morbilidad en el mundo, ubicándose como la tercera causa de muerte global, según reportes de la Organización Mundial de la Salud (1). Esta enfermedad afecta no solo al sistema respiratorio, sino también al sistema cardiovascular, al equilibrio ácido-base y al estado nutricional general del paciente, lo que incrementa la carga socioeconómica y sanitaria, especialmente en países con acceso limitado a diagnóstico precoz y tratamiento adecuado (2).

El estudio de la fisiopatología de la EPOC es crucial para comprender los mecanismos que subyacen a su progresión clínica. Dentro de estos mecanismos se encuentran la inflamación crónica de las vías respiratorias, el remodelamiento bronquial, el aumento de la resistencia de las vías aéreas, la pérdida de la elasticidad pulmonar, el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación dinámica (2,3). Estos cambios estructurales y funcionales alteran significativamente la mecánica ventilatoria,

el intercambio gaseoso alveolo-capilar y la función muscular respiratoria, especialmente del diafragma. Asimismo, la hipoxemia e hipercapnia crónicas inducen una respuesta adaptativa en otros sistemas, como el cardiovascular, promoviendo el desarrollo de hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha, lo que agrava el pronóstico clínico del paciente. Además, la inflamación sistémica persistente favorece la aparición de comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo (4).

La comprensión detallada de la fisiopatología de la EPOC permite interpretar adecuadamente los síntomas clínicos, también optimizar el tratamiento, predecir exacerbaciones y establecer estrategias preventivas más eficaces. En este contexto, resulta indispensable profundizar en el estudio de los procesos fisiológicos normales de la respiración y compararlos con las alteraciones inducidas por esta enfermedad, con el fin de integrar el conocimiento científico básico a la práctica clínica⁵. Este trabajo pretende aportar a la formación académica y profesional de los estudiantes de medicina, promoviendo una visión crítica, integrada y actualizada sobre uno de los principales desafíos en la salud respiratoria contemporánea (5-9).

MARCO TEORICO

Fisiología respiratoria normal
Mecanismo de la ventilación

Es el proceso mecánico que permite el intercambio de gases entre el ambiente y los alvéolos pulmonares. Este fenómeno es posible gracias a la interacción coordinada entre los músculos respiratorios, las propiedades elásticas del sistema respiratorio (pulmones y caja torácica), la resistencia de las vías aéreas, y los mecanismos de control neural.

Durante la inspiración, la contracción del diafragma y de los músculos intercostales externos expande la cavidad torácica, generando una presión intrapleurales más negativa. Esta diferencia de presión incrementa la presión transpulmonar (la diferencia entre la presión alveolar y la pleural), lo cual favorece la entrada de aire hacia los alvéolos. Una vez que la presión alveolar se iguala a la atmosférica, el flujo se detiene. La espiración en reposo es pasiva y ocurre por el retroceso elástico del parénquima pulmonar (10).

La compliance pulmonar, o distensibilidad, es la capacidad del pulmón para expandirse por cada unidad de presión aplicada. Se calcula como la relación entre el volumen corriente y la diferencia entre la presión meseta y la PEEP (presión positiva al final de la espiración). En condiciones clínicas, nuevas estrategias de monitoreo continuo de la compliance han demostrado ser útiles para ajustar la ventilación mecánica, especialmente en pacientes con EPOC, evitando pausas inspiratorias prolongadas (11).

Otro componente importante del mecanismo ventilatorio es la resistencia de las vías aéreas, determinada en gran parte por el calibre bronquial. Según la ley de Poiseuille, esta resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio de las vías, lo que implica que reducciones mínimas en el diámetro bronquial pueden aumentar significativamente el trabajo respiratorio. Esto cobra relevancia en enfermedades obstructivas como el asma o la EPOC (10). Además, durante la espiración forzada puede ocurrir compresión dinámica de las vías, fenómeno en el que la presión intrapleurales supera la alveolar y colapsa parcial o totalmente las vías aéreas pequeñas, dificultando la salida de aire.

La frecuencia respiratoria y el volumen corriente determinan la ventilación-minuto. En ventilación espontánea o mecánica, una proporción del aire se distribuye en el espacio muerto anatómico (~150 mL), pero el resto llega a los alvéolos donde se realiza el intercambio gaseoso. Un concepto clave es el de tiempo constante (τ), que resulta del producto entre la resistencia y la compliance. Este determina el tiempo que necesita una unidad alveolar para llenarse o vaciarse al 63%. Si hay

aumento en la resistencia o la compliance (como en EPOC o enfisema), el tiempo necesario para ventilar adecuadamente se alarga, lo que puede generar atrapamiento aéreo (12).

En el contexto de la ventilación mecánica, ha cobrado importancia la medición de la potencia mecánica, que integra el efecto combinado de presión, volumen, flujo, frecuencia y resistencia. Esta métrica permite ajustar los parámetros del ventilador para minimizar el riesgo de lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI), especialmente en pacientes críticos (13).

El sistema nervioso central regula la ventilación mediante centros en el bulbo raquídeo y la protuberancia, que responden a señales químicas (niveles de CO_2 , O_2 y pH) detectadas por quimiorreceptores centrales y periféricos. También intervienen mecanorreceptores pulmonares, como los que generan el reflejo de Hering-Breuer, que evita la sobredistensión pulmonar durante la inspiración profunda.

En conjunto, estos mecanismos aseguran una ventilación eficaz, adaptativa y segura en condiciones fisiológicas. La alteración de alguno de estos elementos puede llevar a hipoventilación, atrapamiento de aire o aumento del trabajo respiratorio, como se observa en distintas patologías respiratorias.

Intercambio gaseoso alveolo-capilar

El intercambio gaseoso entre el alvéolo y la sangre capilar pulmonar es un proceso esencial y altamente eficiente, fundamentado en la difusión pasiva a través de una membrana extremadamente delgada y una gran superficie de contacto. Según el modelo clásico de Fick, la cantidad de gas que difunde depende del área superficial, la diferencia de presión parcial, la solubilidad del gas y el espesor de la membrana alveolocapilar (13).

La membrana alveolocapilar consta de células epiteliales tipo I, láminas basales, espacio intersticial mínimo y células endoteliales. Su grosor es sumamente delgado ($\approx 0,3\text{--}2\ \mu\text{m}$) y su superficie total ronda los $70\text{--}100\ \text{m}^2$, condiciones que facilitan la rápida difusión de O_2 y CO_2 (14). En reposo, el tiempo que tarda una hemación en equilibrarse con el O_2 alveolar es unos 0,25 s, aunque el tiempo de tránsito capilar es de 0,75 s, lo que brinda un margen de reserva (15).

El gas oxígeno, con menor solubilidad, necesita atravesar la barrera y luego unirse a la hemoglobina. En cambio, el dióxido de carbono, más soluble, atraviesa la misma barrera con facilidad, equilibrándose más rápido. No obstante, los procesos químicos internos (formación de bicarbonato) ralentizan ligeramente esta difusión,

aunque sigue siendo más eficiente que la del O₂ (15). El equilibrio entre ventilación y perfusión garantiza que el aire que llega a los alvéolos tenga una presión parcial de O₂ más alta (~100 mmHg) que la sangre venosa (~40 mmHg), permitiendo un flujo de O₂ hacia la sangre, mientras que el CO₂ se mueve en sentido inverso (~46 a ~40 mmHg) (16).

Finalmente, se reconoce que durante el ejercicio intenso o en altitudes elevadas, la velocidad de flujo sanguíneo puede superar el tiempo de difusión, limitando el intercambio efectivo. Además, las alteraciones en el grosor o área de la membrana (como ocurre en fibrosis o edema) pueden reducir significativamente la capacidad de difusión (17).

Regulación de la respiración

La respiración es regulada de manera automática por centros neuronales ubicados en el tronco encefálico y ajustada por señales químicas y mecánicas que garantizan la estabilidad de los niveles de O₂, CO₂ y pH en la sangre. Los principales centros respiratorios incluyen el grupo respiratorio dorsal (DRG) y ventral (VRG) en la médula, así como el grupo respiratorio pontino (PRG), compuesto por los centros neumotáxico y apneústico, que modulan la transición entre inspiración y espiración y contribuyen al ritmo de la ventilación normal (18).

Los quimiorreceptores centrales, localizados en la superficie ventrolateral de la médula, son sensibles a cambios en el pH del líquido ceforraquídeo, directamente influenciados por la concentración de CO₂ en sangre. Incrementos en PaCO₂ y disminuciones de pH estimulan estos receptores y provocan un aumento en la frecuencia y profundidad respiratoria. Los quimiorreceptores periféricos, ubicados en los cuerpos carotídeo y aórtico, también reaccionan a variaciones en PO₂, PaCO₂ y pH, aunque su principal papel es detectar hipoxemia grave (19).

Se ha identificado una región neural clave: el núcleo retrotrapezoide (RTN), que contiene neuronas sensibles a CO₂/pH, además de astroglia y células vasculares que contribuyen a la respuesta hipercápnica. El RTN envía señales excitatorias al DRG y VRG, ajustando la ventilación de manera fina. Estudios recientes destacan que la regulación de CO₂ no depende únicamente de neuronas, sino también de células gliales y otras estructuras vasculares (20).

Además de los estímulos químicos, la respiración es modulada mediante receptores mecánicos, como el reflejo de Hering-Breuer, que detecta la sobredistensión pulmonar y envía señales inhibitorias al centro inspiratorio para proteger la integridad pulmonar (10). Este mecanismo asegura una transición adecuada entre los ciclos respiratorios.

Finalmente, aunque la respiración suele ser automática, también posee componente voluntario, dependiente de rutas cortico-límbicas. Estudios en humanos mediante fMRI han demostrado que regiones corticales interactúan con los centros respiratorios cerebrales, lo que permite el control consciente de la respiración y su modulación en respuesta a emociones o tareas cognitivas (21).

En conjunto, los mecanismos de regulación respiratoria combinan un centro rítmico en tronco, la quimiosensibilidad química central y periférica, feedback mecánico, y el control suprapontino, permitiendo una ventilación adaptativa y segura ante cambios metabólicos, emocionales o ambientales.

Fisiopatología de la EPOC

Obstrucción crónica al flujo aéreo

Mecanismo de la inflamación y remodelación bronquial

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se observa una respuesta inflamatoria anómala, persistente y predominantemente localizada en las vías respiratorias periféricas y el parénquima pulmonar, que puede mantenerse incluso tras el cese del hábito tabáquico²². Esta inflamación crónica implica tanto mecanismos de inmunidad innata como adaptativa, y se caracteriza por una infiltración aumentada de diversas células inflamatorias, incluyendo macrófagos, neutrófilos, células NK y linfocitos T (22).

Los macrófagos alveolares activados y las células epiteliales desempeñan un papel clave en la perpetuación de este proceso, al liberar mediadores proinflamatorios y quimiotácticos, como quimiocinas de la familia CXC, leucotrieno B₄ (LTB₄) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que atraen más células inmunes al sitio inflamado (22). En este contexto, los linfocitos T CD8⁺ superan en número a los CD4⁺, y participan activamente en la destrucción alveolar mediante la liberación de perforinas y granzima B, generando citólisis y apoptosis de las células epiteliales (22).

Además, los macrófagos alveolares, cuya capacidad fagocítica se encuentra disminuida en la EPOC, contribuyen a la lesión tisular a través de la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y catépsinas, enzimas responsables de la degradación de componentes estructurales del tejido pulmonar. Se ha documentado, asimismo, un desequilibrio en la polarización de estos macrófagos, con predominio del fenotipo M1, de naturaleza proinflamatoria (22).

Mientras tanto, se activan células epiteliales alveolares y de las vías respiratorias que pueden liberar mediadores inflamatorios junto a células endoteliales (23). Una falta de IgA local indirectamente se traduce a translocación bacteriana y la inflamación de las vías respiratorias pequeñas, este último proceso da pase a una

remodelación de las vías respiratorias y finalmente una restricción del flujo de aire que se mencionará más adelante (24).

Las células epiteliales son excitadas por el humo irritante y producen citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF y IL-8. Como dato aparte las células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas podrán producir TGF- β , que induce fibrosis local (25). Las células alveolares como medida de protección frente a este perjuicio pueden producir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (26). Las vías respiratorias gracias a sus células epiteliales producen moco y secretar antioxidantes, antiproteasas y defensinas o catelicidinas (27).

También se puede observar en muchos pacientes, la aparición de hiperplasia mucosa como respuesta a la irritación constante de las vías respiratorias. Entran en juego los receptores del factor de crecimiento epitelial (EGFR) siendo activados por la elastasa secretada por neutrófilos que induce una inflamación neutrofílica por TGF- α . Añadimos que el estrés oxidativo mismo es capaz de activar los EGFR (28).

Los neutrófilos también están notablemente aumentados en el esputo de los pacientes con EPOC y actúan liberando elastasa neutrofílica y otras MMPs, que degradan la elastina y otros elementos del tejido conectivo. Este proceso favorece no solo la destrucción estructural, sino también el aumento en la producción de moco. Adicionalmente, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (29,30) contribuye al daño pulmonar mediante mecanismos citotóxicos adicionales.

En paralelo al proceso inflamatorio, se produce una remodelación bronquial significativa, especialmente en las vías aéreas pequeñas. Esta remodelación se manifiesta a través de la hiperplasia de células caliciformes y de glándulas submucosas (31), metaplasia escamosa del epitelio y engrosamiento de la pared bronquial, lo cual reduce el calibre de la luz bronquial y compromete la ventilación (31).

Un mecanismo celular central en este proceso es la transición epitelio-mesenquimatosa (EMT), mediante la cual las células epiteliales basales o progenitoras reprograman su fenotipo para adoptar características mesenquimatosas (31). Esta transición se evidencia por la fragmentación de la membrana basal reticular y la expresión simultánea de marcadores epiteliales y mesenquimales en las células afectadas, lo que confirma la activación del proceso. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es uno de los principales inductores de la EMT, actuando a través de diversas vías de señalización y factores de transcripción (31).

Como resultado de la EMT, se genera una proliferación de miofibroblastos y un aumento en

la producción de proteínas de matriz extracelular (ECM)²⁵, como colágeno y fibronectina. Estos cambios estructurales contribuyen al engrosamiento progresivo de la pared bronquial e incluso a la obliteración de las vías respiratorias, desempeñando un papel crucial en la obstrucción persistente del flujo aéreo característica de la EPOC (31).

Aumento de la resistencia de las vías respiratorias

El aumento de la resistencia al flujo aéreo en la EPOC se debe principalmente al engrosamiento y estrechamiento de las vías respiratorias, especialmente en los bronquios de pequeño calibre, debido a la inflamación y el edema. Estos cambios estructurales reducen el diámetro luminal y dificultan el paso del aire, incrementando la resistencia al flujo espiratorio (31). Además, en el contexto de la bronquitis crónica, la hipersecreción de moco por parte de las células caliciformes agrava este fenómeno (30). La acumulación excesiva de moco no solo contribuye al estrechamiento adicional de la luz bronquial, sino que también aumenta la viscosidad de las secreciones, lo cual dificulta aún más la ventilación pulmonar y favorece la obstrucción persistente del flujo aéreo (30). Una posible causa de esta hipersecreción de moco puede ser por una hiperplasia de células mucosas con una destrucción de las vías respiratorias pequeñas y pérdida de uniones parenquimatosas que aumentan el flujo de respiración (33).

El deterioro pulmonar por EPOC se puede medir con la espirometría para un análisis clínico, donde se verá una declinación progresiva de FEV1, en su relación con FVC y la limitación del flujo aéreo, debido a un mal intercambio gaseoso y aumento de la resistencia pulmonar (34). La mayoría de la resistencia al flujo aéreo en individuos sanos ocurre en las vías respiratorias proximales, y la conducción del aire en la vía aérea pequeña representa menos de 10 % de la resistencia de las vías respiratorias (35).

El estrechamiento de las vías respiratorias también se relaciona con la reactancia respiratoria. Este refleja las propiedades elásticas e inerciales del sistema respiratorio (36). En caso de haber un flujo limitado, las variaciones rítmicas no pueden pasar por los segmentos limitadores de flujo y llegar a los alvéolos, provocando una drástica reducción de la distensibilidad respiratoria y una disminución de la reactancia respiratoria (37).

Hiperinsuflación pulmonar Pérdida de la elasticidad pulmonar

El enfisema, una manifestación típica de la EPOC, se caracteriza por la destrucción progresiva de las paredes alveolares, lo que resulta en una expansión anormal de los espacios aéreos distales. Esta alteración estructural conlleva una pérdida del

retroceso elástico del tejido pulmonar²⁴, lo que compromete la eficacia del proceso espiratorio. Como consecuencia, el aire no se elimina completamente durante la exhalación, lo que favorece su atrapamiento y produce una hiperinsuflación pulmonar (30).

La alteración de la matriz extracelular (MEC) es clave en la progresión de la EPOC, contribuyendo a la remodelación de las vías aéreas y el parénquima pulmonar. En la EPOC grave, el daño tisular es más profundo, mientras en la EPOC leve a moderada, el daño es más leve (38). A pesar de la falta de datos en la EPOC temprana, algunos fumadores sanos muestran enfisema leve detectable (39). Otros estudios demostraron cambios en proteínas de la MEC, como elastina, colágeno y proteoglicanos, con diferencias dependiendo de la gravedad de la EPOC y la ubicación en las vías respiratorias o tejido pulmonar. La remodelación de la MEC se observa incluso en etapas leves, progresando en etapas más graves (40).

La limitación del flujo de aire resulta de una pequeña remodelación en las vías respiratorias, lo que da lugar a daño en las vías respiratorias pequeñas y enfisema (41). Este daño interrumpe la distribución de la presión transpulmonar, provocando una hiperinsuflación pulmonar y pérdida de elasticidad. La elastina, siendo un componente esencial de las fibras elásticas, es particularmente vulnerable a la degradación durante este proceso de remodelación (42). Un mecanismo ampliamente aceptado para el desarrollo del enfisema es el desequilibrio entre la actividad de las proteasas y las antiproteasas (43), como la elastasa y la deficiencia de α_1 -antitripsina, que son claves en la destrucción de la elastina y la progresión del enfisema.

Además de la destrucción de las fibras elásticas, la remodelación del colágeno en la pared alveolar es también un factor importante que contribuye a los cambios estructurales y biomecánicos en el enfisema (42). Las MMPs, enzimas que degradan la MEC, son liberadas principalmente por células inflamatorias como macrófagos, neutrófilos y células T, y están involucradas en la descomposición de la MEC (42). En la EPOC, la degradación del colágeno se encuentra aumentada (44), sin embargo, no todos los compartimentos pulmonares son igualmente afectados por la deposición anormal de colágeno porque se ha observado una alta expresión de elastina y colágeno en la pared alveolar en el enfisema (45).

Hiperinsuflación dinámica y atrapamiento aéreo

Una de las alteraciones fisiopatológicas más tempranas en la EPOC es el atrapamiento aéreo, el cual se manifiesta como un aumento del volumen residual pulmonar debido al estrechamiento fijo y progresivo de las vías respiratorias pequeñas. Este fenómeno impide la adecuada expulsión del aire durante la espiración, lo que favorece su retención

dentro de los pulmones (25). En este contexto, la hiperinsuflación dinámica se presenta como una consecuencia de la respiración acelerada que desarrollan los pacientes con limitación del flujo aéreo (30). La rapidez del ciclo respiratorio impide una exhalación completa antes del inicio de la siguiente inspiración, acumulando aire de forma progresiva y agravando la hiperinsuflación (30).

Esta condición tiene importantes implicancias mecánicas, ya que genera una posición funcional desfavorable del diafragma, reduciendo su eficacia contráctil y contribuyendo a la aparición de disnea (30). Estudios de imagen por tomografía computarizada (TC) han demostrado que las alteraciones en las vías aéreas preceden a la destrucción del parénquima pulmonar, y que las regiones con enfisema tienden a coincidir con zonas donde previamente se había identificado atrapamiento aéreo (31).

Alteración del intercambio gaseoso

En la EPOC, uno de los principales mecanismos fisiopatológicos es la destrucción progresiva de las paredes y tabiques alveolares, característico del fenotipo enfisematoso. Este daño estructural conlleva una disminución significativa de la superficie disponible para el intercambio gaseoso, lo que compromete la oxigenación y la eliminación de dióxido de carbono. A medida que los alvéolos pierden su integridad, se produce una expansión anormal de los espacios aéreos y una pérdida del retroceso elástico pulmonar, dificultando la exhalación completa. Esta alteración mecánica favorece el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación pulmonar, condiciones que agravan la disnea y alteran la dinámica ventilatoria (22).

La destrucción del tejido alveolar está impulsada por un desequilibrio entre enzimas proteolíticas y sus inhibidores, en particular por la acción de metaloproteinasas (MMPs) y elastasa de neutrófilos, que degradan elementos clave del tejido conectivo como la elastina³⁰. Estas enzimas son secretadas principalmente por macrófagos y neutrófilos activados en el entorno inflamatorio crónico característico de la EPOC (22). A este proceso se suma el efecto del estrés oxidativo, promovido principalmente por el humo del cigarrillo, que no solo potencia la actividad de las proteasas, sino que también compromete la función de las células epiteliales alveolares al interferir en la producción y secreción del surfactante pulmonar, favoreciendo el colapso de los alvéolos y aumentando la resistencia en las vías respiratorias (30).

Como consecuencia de esta serie de alteraciones, se genera un marcado desequilibrio en la relación ventilación/perfusión (V/Q). Por un lado, la destrucción de los alvéolos y la pérdida de capilares pulmonares provocan zonas bien ventiladas pero pobremente perfundidas, incrementando el

espacio muerto fisiológico (30). Por otro lado, la obstrucción de las vías aéreas pequeñas, exacerbada por el exceso de moco y el estrechamiento inflamatorio en la bronquitis crónica, da lugar a áreas con buena perfusión, pero escasa ventilación, produciendo un shunt intrapulmonar funcional (30,31). Esta combinación de alteraciones compromete la eficiencia del intercambio gaseoso.

Finalmente, estas alteraciones fisiopatológicas conducen al desarrollo de hipoxemia e hipercapnia. La hipoxemia se manifiesta como una disminución de la presión parcial de oxígeno arterial, resultado directo de la reducción de la superficie alveolar funcional y de la mala distribución del aire y la sangre en los pulmones. En fases más avanzadas de la enfermedad, la incapacidad para eliminar adecuadamente el dióxido de carbono provoca su acumulación en sangre, generando hipercapnia (32). Esta condición conlleva un aumento de la concentración de iones hidrógeno (H^+), lo que desencadena una acidosis respiratoria conocida como acidosis hipercápnica (32). Este trastorno ácido-base es clínicamente relevante, ya que se asocia a un peor pronóstico y puede coexistir con hipoxemia severa, dando lugar a alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base en pacientes con EPOC avanzada (32).

Consecuencias fisiológicas sistémicas Cambios en la mecánica respiratoria

Una característica central de la EPOC es la obstrucción crónica del flujo aéreo, la cual no es completamente reversible y dificulta la salida del aire de los pulmones. Esta obstrucción es el resultado de múltiples procesos patológicos que afectan tanto las vías respiratorias como el parénquima pulmonar, y se manifiesta de manera progresiva conforme avanza la enfermedad.

Uno de los cambios más significativos que contribuyen a esta obstrucción es el engrosamiento de la pared y el estrechamiento de la luz de las vías respiratorias pequeñas, aquellas con un diámetro interno inferior a 2 mm (31). Este fenómeno ocurre como parte de un proceso de remodelación que afecta a todo el árbol bronquial, incluso en fumadores sin EPOC (31). En etapas iniciales de la enfermedad, se ha estimado que hasta un 40% de estas vías respiratorias pequeñas pueden haber desaparecido por completo, reduciendo considerablemente el área disponible para el paso del aire (25).

A esta alteración estructural se suma la pérdida del retroceso elástico pulmonar, consecuencia directa de la destrucción de las paredes alveolares en el contexto del enfisema, uno de los principales fenotipos de la EPOC (30). La pérdida de elasticidad compromete la capacidad de los pulmones para exhalar eficazmente, favoreciendo una exhalación incompleta (22).

Como resultado de la disminución del retroceso elástico y del estrechamiento de las vías, se produce un atrapamiento progresivo del aire, lo que lleva a la hiperinsuflación pulmonar (24). Esta hiperinsuflación dinámica aumenta el volumen residual después de cada espiración, limitando la capacidad de ingreso de aire fresco en la inspiración siguiente y agravando la dificultad respiratoria (30,31).

El efecto de esta hiperinsuflación se extiende también al diafragma, principal músculo respiratorio, que se ve desplazado a una posición de desventaja mecánica (30). Esto compromete su función contráctil y contribuye a su disfunción, la cual también se ha relacionado con fenómenos de remodelación muscular y alteraciones mitocondriales (30). En este contexto, el aumento de la fragmentación mitocondrial en las células del diafragma ha sido implicado como un mecanismo adicional que reduce su eficiencia funcional (30).

Otro factor que contribuye a la obstrucción del flujo aéreo es la hipersecreción de moco, especialmente marcada en la bronquitis crónica. Las células caliciformes aumentan su actividad secretora, lo que incrementa la cantidad y viscosidad del moco en las vías respiratorias. Esto reduce aún más el calibre de las vías y favorece tanto la dificultad respiratoria como la aparición de infecciones pulmonares recurrentes.

De forma paralela, el proceso de remodelación de la vía aérea también juega un papel fundamental en la fisiopatología de la EPOC. Este incluye cambios en el epitelio, como la hiperplasia de células caliciformes y la metaplasia escamosa, así como el engrosamiento de las capas estructurales de la pared bronquial (30). Estos cambios están estrechamente relacionados con la activación de la transición epitelio-mesenquimal (EMT), un proceso mediante el cual las células epiteliales adquieren características mesenquimales, favoreciendo la acumulación de miofibroblastos y la producción de matriz extracelular, lo que contribuye al estrechamiento luminal (22,30).

A pesar de este engrosamiento estructural, se ha documentado una hipocelularidad en la pared de las vías respiratorias en pacientes con EPOC, con una reducción del 50% en el número total de células en las vías grandes y del 30% en las pequeñas, en comparación con individuos no fumadores (31). Esta disminución celular puede comprometer los mecanismos de reparación tisular y defensa local (31).

De igual manera, se observa una disfunción epitelial ciliar, caracterizada por un acortamiento y deterioro de los cilios, lo que afecta negativamente el sistema de eliminación mucociliar (29). La acumulación de secreciones espesas, junto con la reducción de la limpieza bronquial, agrava el riesgo de obstrucción y de infecciones respiratorias persistentes.

Adaptaciones del sistema cardiovascular

Además de las alteraciones estructurales y funcionales que afectan directamente al parénquima pulmonar y las vías respiratorias, en la progresión de la EPOC puede desarrollarse hipertensión arterial pulmonar (HAP), una complicación frecuente que agrava el pronóstico de los pacientes (22). La presencia de HAP en personas con EPOC se asocia con una menor supervivencia en comparación con aquellos que presentan un grado similar de obstrucción respiratoria pero sin esta complicación cardiovascular (24).

La HAP en el contexto de la EPOC se relaciona con un importante proceso de remodelado vascular, caracterizado por la acumulación de fibras de colágeno en la pared de los vasos pulmonares, lo que produce un estrechamiento progresivo del lumen vascular (30). Este fenómeno aumenta la resistencia vascular pulmonar y genera una sobrecarga crónica del ventrículo derecho, con el riesgo asociado de desarrollar insuficiencia cardíaca derecha (30).

Este remodelado vascular se ve potenciado por la inflamación pulmonar persistente y la liberación de mediadores vasoactivos, como el tromboxano A_2 , que inducen vasoconstricción y aumentan la presión en la circulación pulmonar (22,30). Asimismo, en estadios avanzados de la enfermedad, la acidosis hipercápnica secundaria a la retención de dióxido de carbono puede desempeñar un papel adicional en la fisiopatología de la HAP (22). En estos pacientes se ha observado una disminución del flujo sanguíneo renal, activación del sistema renina-angiotensina y elevación de hormonas como la hormona antidiurética, el péptido natriurético auricular y la endotelina-1 (22,32). Estas alteraciones hormonales podrían contribuir al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión pulmonar, incluso en ausencia de disfunción cardíaca directa (32).

Alteraciones en el equilibrio ácido-base

Uno de los trastornos más característicos es la hipercapnia estable, que se produce por la retención progresiva de dióxido de carbono (CO_2) debido a un intercambio gaseoso ineficiente (22).

Esta acumulación de CO_2 en sangre lleva a la formación de ácido carbónico, el cual se disocia liberando iones de hidrógeno (H^+), provocando una acidosis respiratoria conocida como acidosis hipercápnica (22).

Ante esta alteración del pH, el organismo activa mecanismos compensatorios para limitar el desequilibrio. En un inicio, cuando la hipercapnia es aguda, los sistemas tampones no bicarbonato como la hemoglobina amortiguan los H^+ liberados (22). En la acidosis respiratoria crónica, los riñones asumen un rol principal al aumentar la reabsorción de bicarbonato y la excreción de H^+ , mediante mecanismos como el transporte Na^+/H^+ , la producción de amonio y el uso de fosfatos urinarios (22). Este proceso de adaptación renal tarda entre 3 a 5 días y mitiga en parte la acidosis. La acidosis persistente tiene consecuencias sistémicas importantes. Se asocia con disfunción cardiovascular, como arritmias, hipotensión y depresión miocárdica, así como con fatiga muscular, debilidad respiratoria y caquexia (22). En pacientes hipercápnicos se han descrito alteraciones hormonales como la activación del sistema renina-angiotensina y el aumento de hormona antidiurética y endotelina-1, lo que podría favorecer la retención de líquidos y el desarrollo de hipertensión pulmonar (22).

A esto se suman los trastornos ácido-base mixtos, que surgen por la coexistencia de otras patologías o efectos de medicamentos (22). Por ejemplo, la acidosis metabólica puede acompañar a la hipercapnia en casos de sepsis o insuficiencia renal; mientras que la alcalosis metabólica aparece en pacientes tratados con diuréticos o esteroides. En algunos casos, pueden coexistir varias alteraciones simultáneamente, lo cual complica el diagnóstico. Dado que el método clásico de Henderson-Hasselbalch puede no ser suficiente, se utilizan herramientas adicionales como el exceso de base estándar, la brecha aniónica corregida o el enfoque de Stewart (22). La sospecha clínica surge cuando el pH es aparentemente normal pero hay variaciones discordantes entre bicarbonato y pCO_2 .

CONCLUSIONES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología compleja que involucra múltiples alteraciones en la fisiología respiratoria, afectando no solo el aparato pulmonar, sino también generando consecuencias sistémicas que comprometen la calidad de vida del paciente. A través de esta investigación, se ha podido identificar y describir los mecanismos fisiopatológicos más relevantes de la EPOC, como la obstrucción crónica al flujo aéreo, la hiperinsuflación pulmonar, el desequilibrio en el intercambio gaseoso y la disfunción diafragmática.

Estos procesos explican el deterioro funcional progresivo, la aparición de síntomas como disnea y fatiga crónica, y el aumento en la frecuencia de exacerbaciones.

Asimismo, se ha evidenciado que el conocimiento profundo de la fisiopatología de esta enfermedad es clave para establecer estrategias de intervención clínica más eficaces, desde el diagnóstico temprano hasta el tratamiento integral. Esta comprensión permite al profesional de salud tomar decisiones fundamentadas y personalizadas, lo cual cobra mayor relevancia en contextos donde el acceso a

tecnologías diagnósticas es limitado. En ese sentido, esta investigación no solo aporta al desarrollo académico, sino que también ofrece herramientas conceptuales valiosas para mejorar

la atención médica en poblaciones vulnerables, especialmente en regiones con alta carga de enfermedad respiratoria como la costa norte del Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2023;388(8):728–44. doi:10.1056/NEJMra2213764
3. Guerin C, Al-Rawashdeh B, Richard JCM. Continuous monitoring of respiratory system compliance during pressure-controlled ventilation in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(3):311–9. PMID: 39754074.
4. Tonelli R, Busani S, Clini E. Mechanical power and ventilator-induced lung injury: current insights and applications. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11(1):44. PMID: 39241350.
5. Pelosi P, Ball L, Gattinoni L. Time constant and alveolar ventilation: understanding regional differences in lung mechanics. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(2):119–26.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org>
7. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
8. West JB. Fisiología respiratoria: fundamentos. 10ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2022.
9. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC) 2021. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):1–11
10. Sahin G, Morales-Quinteros L, Pelosi P. Mechanical aspects of spontaneous and mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 2024;40(1):23–38. PMID: 38241900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C11019631>
11. Chen Y, Yuan Y, Chang Q, Zhang H, Li F, Chen Z. Continuous estimation of respiratory system compliance and airway resistance during pressure-controlled ventilation without end-inspiration occlusion. *BMC Pulm Med*. el 20 de mayo de 2024;24(1):249. doi:10.1186/s12890-024-03061-2
12. Grune J, Tabuchi A, Kuebler WM. Alveolar dynamics during mechanical ventilation in the healthy and injured lung. *ICMx*. julio de 2019;7(S1):34. doi:10.1186/s40635-019-0226-5
13. Bates JH, Kaczka DW, Kollisch-Singule M, Nieman GF, Gaver III DP. Mechanical power and ventilator-induced lung injury: what does physics have to say? *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2024 [citado el 21 de marzo de 2026]. p. 787–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajrccm/article-abstract/209/7/787/8427024>
14. StatPearls. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. Kyle A Powers, Amit S Dhamoon. 2023 Jan 23.
15. Open Textbook of Exercise Physiology. Chapter 7: Gas Exchange Between the Environment and Blood. 2023.
16. European Respiratory Society. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. 2022.
17. Fan T. Gas Exchange in Alveoli: How Oxygen and Carbon Dioxide Are Exchanged. *Int J Respir Med*. 2024;9(3):207.
18. Ciumas C, Rheims S, Ryvlin P. fMRI studies evaluating central respiratory control in humans. *Front Neural Circuits*. 2022;16:982963.
19. Moreira TS, Mulkey DK, Takakura AC. Update on vascular control of central chemoreceptors. *Exp Physiol*. 2023;108(12):1590–1598.
20. Frontiers | The integrated brain network that controls respiration. Wang et al. *eLife*. 2022;11:e83654.
21. Goheen J, Anderson JA, Zhang J, Northoff G. From Lung to Brain: Respiration Modulates Neural and Mental Activity. *Neurosci Bull*. 2023;39(10):1577–1590. PMID: 37285017.
22. Alfahad AJ, Alzaydi MM, Aldossary AM, Alshehri AA, Almughem FA, Zaidan NM, Tawfik EA. Current views in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and management. *Saudi Pharm J*. 2021;29(11):1361–73.
23. Barnes PJ. Mecanismos inflamatorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *J Alergia Clin Immunol*. (2016) 138:16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
24. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, et al. La deficiencia secretora de IgA en las vías respiratorias pequeñas individuales se asocia con inflamación y remodelación persistentes. *Am J Respir Crit Care Med*. (2017) 195:1010–21. doi: 10.1164/rccm.201604-0759OC
25. Gao W, Li L, Wang Y, Zhang S, Adcock IM, Barnes PJ, Huang M, Yao X. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2015;20(5):722–729. doi:10.1111/resp.12542.
26. Kanazawa H, Tochino Y, Asai K, Hirata K. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD.

- Chest. 2014;146(5):1159-1165. doi:10.1378/chest.14-0373.
27. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011.
28. Burgel P-R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax.* 2004;59(11):992-996. doi:10.1136/thx.2003.018879.
29. Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 17):S2129-S2140.
30. Rodrigues SdO, Cunha CMCd, Soares GMV, Silva PL, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals.* 2021;14(10):979.
31. Walters EH, Shukla SD, Mahmood MQ, Ward C. Fully integrating pathophysiological insights in COPD: an updated working disease model to broaden therapeutic vision. *Eur Respir Rev.* 2021
32. Bruno CM, Valenti M. Acid-Base Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pathophysiological Review. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:915150.