

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica
3004



PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA SEGÚN SU FUNCIÓN PULMONAR.

TESIS DOCTORAL

Autora:

Cristina María Carrasco Carrasco

Directora:

Dra. Inmaculada Mercedes Alfageme Michavila

Tutores:

Dr. Antonio Grilo Reina

Dr. Salvador Vergara López

Sevilla 2023

D^a. INMACULADA MERCEDES ALFAGEME MICHAVILA, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, Y PROFESORA TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

D. SALVADOR VERGARA LÓPEZ, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CERTIFICAN: Que Dña. Cristina María Carrasco Carrasco, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado “PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA SEGÚN SU FUNCIÓN PULMONAR”.

Revisado el presente trabajo por creer que reúne las condiciones necesarias, estimamos que puede ser presentado como Tesis Doctoral.

Sevilla, julio de 2023.

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a todos los que han hecho posible este trabajo, en especial a mi directora la Dra. Inmaculada Mercedes Alfageme Michavila, así como a mis tutores el Dr. Antonio Grilo Reina y el Dr. Salvador Vergara López por haber confiado y creído en mí y por haberme enseñado y guiado en este camino hasta el final.

Gracias a todos los profesionales cuyas enseñanzas y ejemplo me han permitido crecer profesional y personalmente durante mi trayectoria.

Gracias a mi familia, a mis padres Arturo y Cristina y a mi hermano Arturo por su apoyo y amor sin límites, sin los cuales no sería quien soy ni habría llegado hasta aquí.

Gracias a mi pareja Iván por su paciencia y cariño y por estar siempre a mi lado.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN.....	20
INTRODUCCIÓN.....	25
CONTEXTOS HISTÓRICO.....	25
CONCEPTO DE EPOC	27
EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC	30
PREVALENCIA DE LA EPOC	30
ETIOPATOGENIA DE LA EPOC.....	34
FISIOPATOLOGIA DE LA EPOC	37
Limitación al flujo aéreo:.....	37
Hiperinsuflación pulmonar:.....	39
Hipoventilación alveolar:	40
Alteraciones del intercambio gaseoso:	41
PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA EPOC.....	44
Pacientes pausintomáticos:	44
Pacientes predominantemente sintomáticos.....	45
Pacientes con agudizaciones.....	46
Pacientes en los que predominan las comorbilidades.....	46
Pacientes leves asintomáticos	47
COVID-19 Y EPOC	48
COMORBILIDADES EN LA EPOC.....	49
DIAGNÓSTICO DE LA EPOC	51
Diagnóstico clínico.....	51
Estratificación del riesgo	52
TRATAMIENTO	53
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	53
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC	63
PRONÓSTICO.....	68
MORTALIDAD EN LA EPOC	68
PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LA EPOC.....	70

FACTORES RELACIONADOS CON AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES EPOC	72
HIPÓTESIS	75
OBJETIVOS	75
OBJETIVO PRINCIPAL.....	75
OBJETIVO SECUNDARIO	75
METODOLOGÍA	79
DISEÑO	79
TÉCNICA DE MUESTREO Y RECLUTAMIENTO.....	79
POBLACIÓN DIANA.....	80
VARIABLES DEL ESTUDIO	80
INSTRUMENTOS DE MEDIDA Y/O FUENTES DE INFORMACIÓN	80
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
RESULTADOS	87
ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	87
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	87
ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	91
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	100
DISCUSIÓN	103
CONCLUSIONES.....	113
ANEXO I	117
BIBLIOGRAFÍA.....	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Herramienta de evaluación de la GOLD 2023. Tomada de referencia 4.....	28
Figura 2. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC. Tomada de referencia 5.	29
Figura 3. Prevalencia de EPOC por edad y sexo según el cociente fijo FEV1/FVC < 0,7 o el límite inferior de la normalidad (LLN) en: A) Mujeres y B) Hombres. Tomada de la referencia 16.....	32
Figura 4. Citoquinas implicadas en la EPOC. Tomada de la referencia 32.	34
Figura 5. Tratamiento de la EPOC guiado por nivel de riesgo y fenotipo. Tomado de la referencia 5.....	58
Figura 6. Objetivos de las terapias biológicas frente a la inflamación tipo 1 en la EPOC. Tomada de la referencia 139.	63
Figura 7. Funciones de supervivencia según la gravedad de exacerbaciones agudas por EPOC estratificado por clasificación GOLD.	99
Figura 8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier por estadios GOLD en pacientes con EPOC.	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución demográfica y resultados de los 581 participantes del estudio	88
Tabla 2. Causas de muerte de los 525 fallecidos en el estudio.....	90
Tabla 3. Análisis univariante y multivariante de mortalidad en 581 pacientes con EPOC.....	92
Tabla 4. Características demográficas y funcionales, según categoría GOLD de 581 pacientes con EPOC.....	95
Tabla 5. Análisis univariante de muerte según la categoría GOLD en 581 pacientes con EPOC	97

ABREVIATURAS

AAT	Alfa-1 antitripsina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Exacerbaciones agudas
AOS	Apnea Obstructiva del Sueño
ATS	American Thoracic Society
BDCD	Broncodilatadores de corta duración
BOLD	Broncodilatadores de larga duración
BODE	Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity
BODEx	Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exacerbations
CAT	COPD Assessment Test
CI	Corticoides Inhalados
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CO ₂	Dióxido de Carbono
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DAAT	Déficit de Alfa-1 antitripsina
DLCO	Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono
EELV	Volumen Pulmonar Telespiratorio
ENDS	Dispositivos electrónicos de entrega de nicotina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERS	European Respiratory Society

FEV1 Volumen Espiratorio forzado durante el primer segundo

FRC Capacidad residual funcional

FVC Capacidad Vital Forzada

GesEPOC Guía Española de la EPOC

GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases

HNE Elastasa de neutrófilos humanos

HR Hazard ratio

IBC Infección bronquial crónica

IC Capacidad Inspiratoria

IL-13 Interleucina 13

IL-1 β Interleucina 1 β

IL-33 Interleucina 33

IL-4 Interleucina 4

IL-5 Interleucina 5

IL-6 Interleucina 6

IL-8 Interleucina 8

ILC2 Células linfoides innatas del grupo 2

IMC Índice de masa corporal

IPA Índice Paquetes-Año

IRC Insuficiencia Respiratoria Crónica

LABA Agonistas beta2 de acción prolongada

LAMA Antagonistas muscarínicos de acción prolongada

LIN Límite inferior de la normalidad

mMRC Modified Medical Research Council

MPO Mieloperoxidasa

OCD Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria

OMS Organización Mundial de la Salud

PaO₂ Presión arterial de oxígeno

Q Perfusión

RP Rehabilitación Pulmonar

RR Riesgo relativo

SABA Agonistas β 2 de acción corta

SAMA Antagonistas muscarínicos de acción corta

SARS- CoV-2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SpO₂ Saturación de oxígeno

TC Tomografía computarizada

TLC Capacidad Pulmonar Toral

TNF α Factor de necrosis tumoral α

TP Trasplante Pulmonar

V Ventilación

VMNI Ventilación Mecánica No Invasiva

VR Volumen Residual

VT Volumen Corriente

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica (EPOC) afecta a millones de personas, siendo en la actualidad la tercera causa de muerte en el mundo. Se define por la presencia de síntomas respiratorios, fundamentalmente disnea y limitación persistente del flujo aéreo medida como volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) dividido por la capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatación menor al 70%. El objetivo de este trabajo es analizar las causas de mortalidad en pacientes con EPOC y su relación con el grado de limitación al flujo aéreo.

Métodos: Se trata de un estudio de cohortes prospectivo. Los datos fueron obtenidos de una base de 596 pacientes que se empezó a recoger en octubre de 1999. Los pacientes fueron seguidos desde su incorporación al estudio hasta la fecha de su muerte conocida, solo 56 pacientes continuaban vivos a fecha 30 de marzo de 2023. Se recogieron variables demográficas, clínicas, de función pulmonar y la causa de muerte. Se utilizó el análisis de regresión de Cox para la mortalidad y el método Kaplan Meier.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 581 pacientes, 551 hombres (94,8%) y 30 mujeres (5,2%). Durante el seguimiento de 24 años, 525 pacientes fallecieron (90,4%). 201 pacientes (34,60%) presentaban según la clasificación basada en el flujo aéreo de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) un patrón obstructivo moderado (GOLD 2), 280 pacientes (48,20%) un patrón obstructivo grave (GOLD 3) y 100 pacientes (17,20%) un patrón obstructivo muy grave (GOLD 4). La causa más frecuente de mortalidad de forma global fue la insuficiencia respiratoria 210 (40,0%), seguida de las neoplasias 107 (20,4%) y las enfermedades cardiovasculares 101 (19,2%).

En los pacientes con EPOC GOLD 2 la primera causa de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares 47 (27,5%) mientras que en los pacientes con EPOC GOLD 3 y GOLD 4 fue la insuficiencia respiratoria 107 (41,6%) y 59 (60,8%) respectivamente.

Objetivamos que la probabilidad de muerte aumentaba a medida que aumentaba la obstrucción al flujo aéreo, llegando a duplicarse para los pacientes con un FEV1 menor al 35% en comparación con los que presentaban un FEV1 superior al 50% de forma significativa con un riesgo relativo (RR) 2,04 e intervalo de confianza (IC) 95% de 1,50-2,76 con un valor de probabilidad (p) <0,0001. En cuanto a la supervivencia, el grupo

con EPOC GOLD2 presentó una mediana de supervivencia de 10,58 años (IC95%: 8,92 a 12,23), los GOLD 3 de 7,25 años (IC95%: 6,30 a 8,19) y los GOLD 4 de 4,75 años (IC95%: 3,77 a 5,72).

Conclusiones: El FEV1 es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes EPOC, aumentando el riesgo relativo de muerte a medida que desciende su valor. La edad, el índice de masa corporal (IMC), el índice de paquetes-año (IPA), el índice de Charlson, el grado de disnea y el número de exacerbaciones también fueron factores independientes de supervivencia en nuestra cohorte.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

CONTEXTO HISTÓRICO

Las primeras referencias a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica aparecen en 1679, en las descripciones del enfisema por parte de Theophile Bonet, quien describe los pulmones enfisematosos como “pulmones voluminosos”. Posteriormente en 1769, Giovanni Battista Morgagni describió 19 casos de “pulmones turgentes” a causa del aire y, en 1789, Matthew Baillie realizaba las primeras ilustraciones de pulmones con enfisema. Sin embargo, la descripción clínica de esta enfermedad no llegaría hasta 1814, cuando Charles Badham utilizó el término “catarro” para referirse a los procesos respiratorios que cursaban con tos e hipersecreción mucosa y describió la bronquitis y bronquitis crónica como trastornos incapacitantes.

Poco después llegaría uno de los primeros inventos revolucionarios para esta patología de la mano de Laënnec que inventó el estetoscopio en 1816. Además, describió en 1821 en su tratado *Treatise of diseases of the chest* el enfisema y la bronquitis y la combinación de ambos en su obra de 1837 *A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation*.

En 1846, John Hutchinson inventa el espirómetro, instrumento fundamental para el diagnóstico de la EPOC hasta nuestros días. En ese momento, solo medía el volumen de aire que se movilizaba de los pulmones estando llenos, a lo que denominó capacidad vital.

Casi cien años más tarde, Tiffeneau y Pinelli mejoraron en 1947 las mediciones del espirómetro al añadir un temporizador, pudiendo medir la salida del aire en el primer segundo de la espiración forzada, introduciendo el concepto de FEV1. Gaensler en 1950 introduce el concepto de capacidad vital forzada que sería la base del cociente FEV1/FVC.

En 1944, Ronald Christie sugería considerar el diagnóstico de enfisema en pacientes con disnea de esfuerzo de origen insidioso no causado por broncoespasmo ni fallo

ventricular izquierdo y con signos físicos de enfisema asociados a bronquitis y asma, reconociendo así los componentes de la EPOC basados en la anamnesis y exploración física del paciente.

Años más tarde, en 1953, Oswald describía los hallazgos clínicos de 1000 pacientes con bronquitis crónica y en 1956 Barach y Bickerman publicaban *Pulmonary emphysema*, con la colaboración de más de 17 expertos mejorando la aproximación al diagnóstico y tratamiento del enfisema.

A pesar de todas estas publicaciones, existía gran confusión por las distintas denominaciones generando desacuerdo a la hora de definir las patologías respiratorias.

Con el fin de aclarar la terminología y clasificar la patología respiratoria se celebraron dos importantes reuniones en los años 60.

En 1958, se celebró el simposio de CIBA que introdujo el concepto de enfermedad pulmonar obstructiva persistente o irreversible. En esta definición se incluía la bronquitis crónica y la enfermedad obstructiva generalizada que, a su vez, incluía el asma y el enfisema.

Posteriormente en 1962 la American Thoracic Society (ATS) propuso el término obstrucción crónica de vías aéreas englobando a la bronquitis crónica, el enfisema y el asma.

Con el fin de unificar las definiciones propuestas tanto en el simposio de Ciba como en el congreso de la ATS, se cree que William Briscoe, en la 9ª Conferencia de Aspen, acuñó el término anglosajón COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), que englobaba la bronquitis crónica, el enfisema y el asma estableciendo las principales diferencias entre estas enfermedades¹.

En 1975, la ATS y el American College of Chest Physicians definieron la EPOC como una enfermedad de etiología incierta caracterizada por un persistente enlentecimiento al flujo aéreo durante la espiración forzada, incluyéndose así, por primera vez criterios funcionales.

Gracias al desarrollo de la radiología, en 1987 la ATS establece una definición morfológica además de funcional, definiendo la EPOC como una alteración caracterizada por la disminución de los flujos aéreos espiratorios que no se modificaba durante varios meses de observación y que estaba producida como consecuencia de alteraciones estructurales que afectaban a las vías aéreas y al parénquima pulmonar². Dicha definición incluía la bronquitis crónica, en enfisema y la enfermedad de pequeña vía aérea, siendo la más completa hasta el momento y siendo el pilar de nuestra definición actual.

CONCEPTO DE EPOC

Existen distintas definiciones de la EPOC según las diferentes sociedades científicas, pero todas ellas giran en torno a un eje central, la obstrucción funcional al flujo aéreo como criterio diagnóstico, reflejada por los valores de la espirometría con prueba broncodilatadora con una disminución del FEV1 y de la relación del cociente FEV1/FVC menor de 0,70 que no sea totalmente reversible con el uso de broncodilatadores.

El segundo eje de las definiciones es que la obstrucción es habitualmente progresiva y está relacionada con la respuesta inflamatoria anormal a partículas o gases nocivos, siendo el tabaco el factor de riesgo más importante en nuestro medio.

La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) define la EPOC como una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo que se debe a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos e influenciada por factores del huésped incluyendo el desarrollo anormal de los pulmones. Las comorbilidades importantes pueden tener un impacto sobre la morbilidad y la mortalidad³.

Por una parte, propone una clasificación espirométrica de la gravedad basada en la limitación al flujo aéreo (FEV1 postbroncodilatador) estableciéndose: GOLD 1, leve (FEV1 \geq 80% del valor esperado); GOLD 2, moderada (50% \leq FEV1 <80% del valor

esperado); GOLD 3, grave ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ del valor esperado) y GOLD 4, muy grave ($FEV1 < 30\%$ del valor esperado).

Por otra parte, incluye una valoración clínica multidimensional incorporando el impacto de la enfermedad sobre el paciente (utilizando la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) y el COPD Assessment Test (CAT)) y el riesgo de eventos futuros (exacerbaciones y mortalidad) en una clasificación ABCD. Las recomendaciones farmacológicas se basan por tanto en los síntomas y en la historia de exacerbaciones.

Posteriormente en 2023, se ha introducido una nueva clasificación. En ella se mantienen los grados según FEV1 y los grupos A y B, pero el grupo C y D se transforma en un único grupo denominado "E" como reconocimiento de la importancia de las exacerbaciones independientemente de los síntomas⁴.

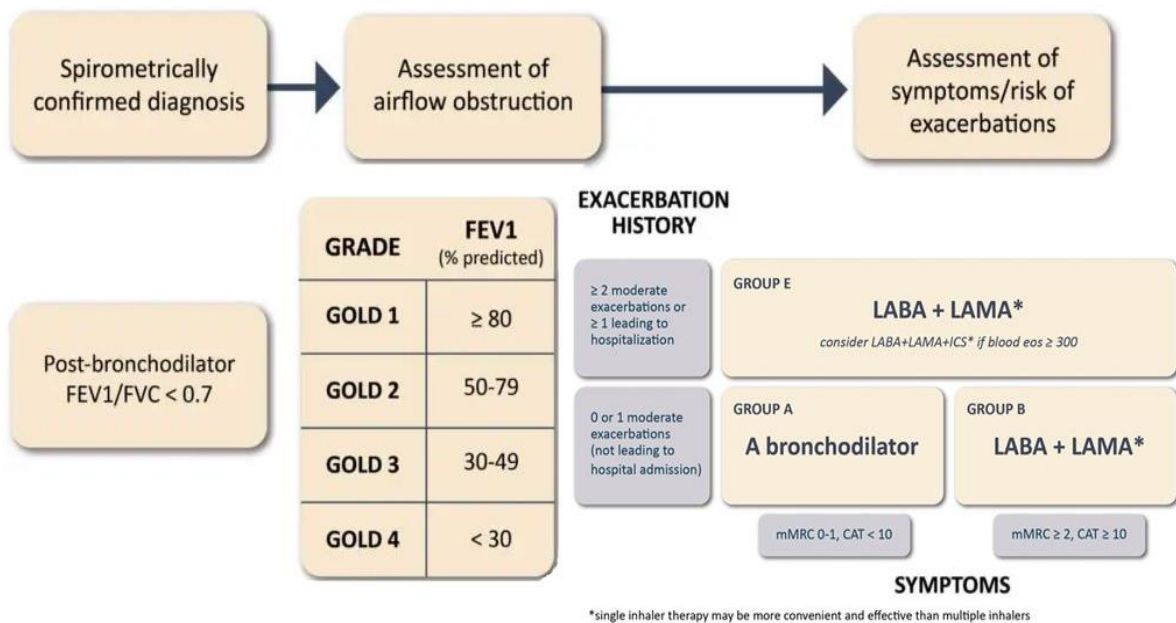


Figura 1. Herramienta de evaluación de la GOLD 2023. Tomada de referencia 4.

La GesEPOC define la EPOC como enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco⁵.

GesEPOC 2021⁵ propone una evaluación del paciente en cuatro pasos: 1) diagnóstico de la EPOC y medidas generales, 2) estratificación del riesgo, 3) selección del tratamiento inhalado según los síntomas y el fenotipo clínico y 4) identificación y abordaje de los rasgos tratables.

Los factores considerados para la evaluación del riesgo son el grado de obstrucción medido por el FEV1(%) post-broncodilatador, el nivel de disnea medido por la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) y la historia de agudizaciones durante el año previo⁵.

La inclusión del FEV1 ha mostrado añadir valor predictivo de forma significativa a la clasificación del riesgo y estudios recientes han evidenciado la adecuación de la clasificación del riesgo a la realidad asistencial y su aportación en la selección del tratamiento farmacológico⁶. Fue la primera guía clínica en EPOC en proponer un tratamiento guiado por fenotipos clínicos, que actualmente denomina: fenotipo no agudizador, fenotipo agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico.

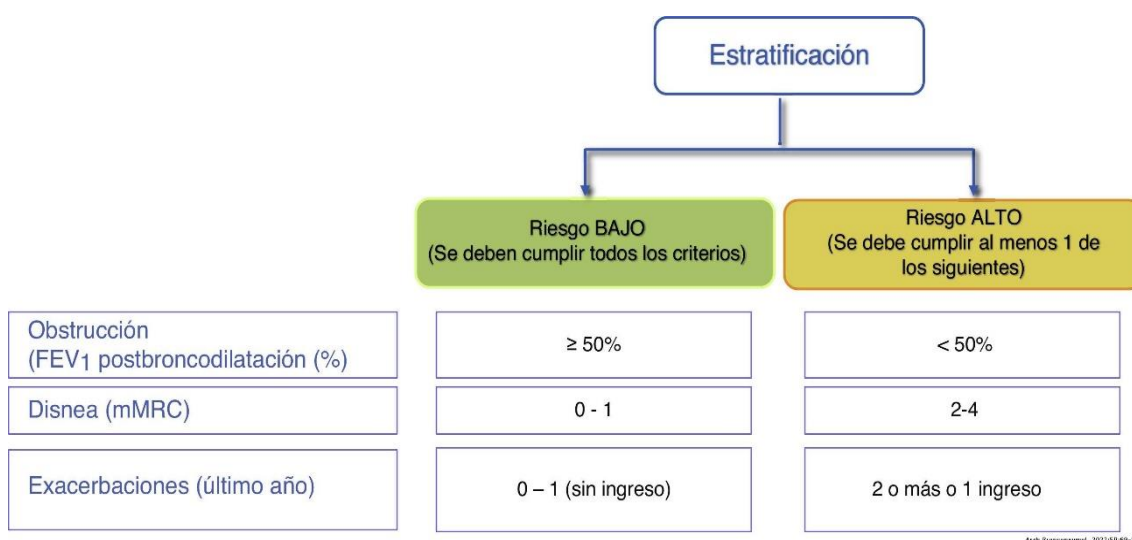


Figura 2. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC. Tomada de referencia 5.

La ATS y la ERS definen la EPOC como un proceso patológico prevenible y tratable caracterizado por una obstrucción del flujo aéreo que no es totalmente reversible ⁷

La limitación al flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria crónica de los pulmones a partículas o gases nocivos, principalmente causada por el tabaquismo⁸, pero se están reconociendo cada vez más otros (por ejemplo, combustibles de biomasa). La disnea y las exacerbaciones son las manifestaciones respiratorias más destacadas de la EPOC. En la mayoría de los pacientes, la EPOC también produce consecuencias sistémicas importantes.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC

PREVALENCIA DE LA EPOC

La EPOC causa gran morbilidad y mortalidad a nivel global. Además, supone una carga de enfermedad significativa en términos de mortalidad prematura, discapacidad, deterioro de la calidad de vida de la persona que lo padece y sus familiares y altos costes sanitarios⁹.

A pesar de la importancia de esta enfermedad, la percepción general es que la prevalencia de la EPOC no está bien cuantificada, siendo muy variable de unos países a otros fundamentalmente por la metodología utilizada para el diagnóstico.

Una revisión sistemática y metanálisis de Halbert et al. en el año 2006 cifra la prevalencia global de la EPOC, definida como obstrucción al flujo aéreo, en adultos mayores de 40 años en el 9-10%¹⁰.

Los datos del Global Burden of Disease Study de 2016 documentan una prevalencia de 251 millones de casos de EPOC a nivel mundial ¹¹.

Una revisión sistemática reciente¹², que analiza los datos del 2019 indica una prevalencia mundial de la EPOC entre personas de 30 a 79 años del 10,3% utilizando la definición de la GOLD, lo que se traduce en 391,9 millones de personas, y 7,6 % utilizando la definición del límite inferior de la normalidad (LIN), que corresponde al percentil 5 de la relación FEV1/FVC de una población sana de referencia¹³, que se traduce en 292 millones de

personas. La prevalencia más alta por zonas se estimó en la región del Pacífico Occidental (11,7%) y la más baja en América (6.8%).

Globalmente, el sexo masculino, el tabaquismo, el índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m², la exposición a la biomasa y la exposición ocupacional al polvo o al humo del tabaco, fueron factores de riesgo de la EPOC¹².

En España se han realizado diversos estudios epidemiológicos de base poblacional, siendo el primero el estudio IBERPOC, en 1997, que mostró una prevalencia de un 9,1% en pacientes de edad superior a los 40 años, con grandes diferencias de género (14.3% en hombres y 3.9% en mujeres)¹⁴.

Posteriormente EPISCAN cifró la prevalencia en España en el 10.2% (15.1% en hombres y 5.6% en mujeres)¹⁵.

En ambos estudios las cifras de infradiagnóstico rondaban entre el 70%-78%, es decir, más de un millón y medio de españoles no sabían que padecían la enfermedad y no recibían, por tanto, ningún tratamiento para su EPOC.

En 2020 se publica EPISCAN II¹⁶, que informa de una prevalencia de EPOC medida por cociente fijo FEV1/FVC<0,7 postbroncodilatación del 11,8% con una alta variabilidad por regiones (2,4 veces). La prevalencia fue del 14,6% en hombres y del 9,4% en mujeres.

El infradiagnóstico de EPOC continuaba siendo muy alto, llegando al 74,7%. Los casos con EPOC eran una media de siete años mayores, eran más frecuentemente varones, tenían menor escolaridad y eran más fumadores que la población sin EPOC. Sin embargo, la cantidad de cigarrillos y paquetes-año en participantes sin EPOC fue sustancial, al igual que el uso informado de cigarrillos electrónicos. También hubo diferencias sociales y clínicas significativas, como vivir solo, poseer diagnósticos respiratorios previos, tener más comorbilidades medidas con el índice de Charlson, presentar mayores puntajes BODE y COTE, y mayores tasas de deterioro cognitivo y depresión¹⁶.

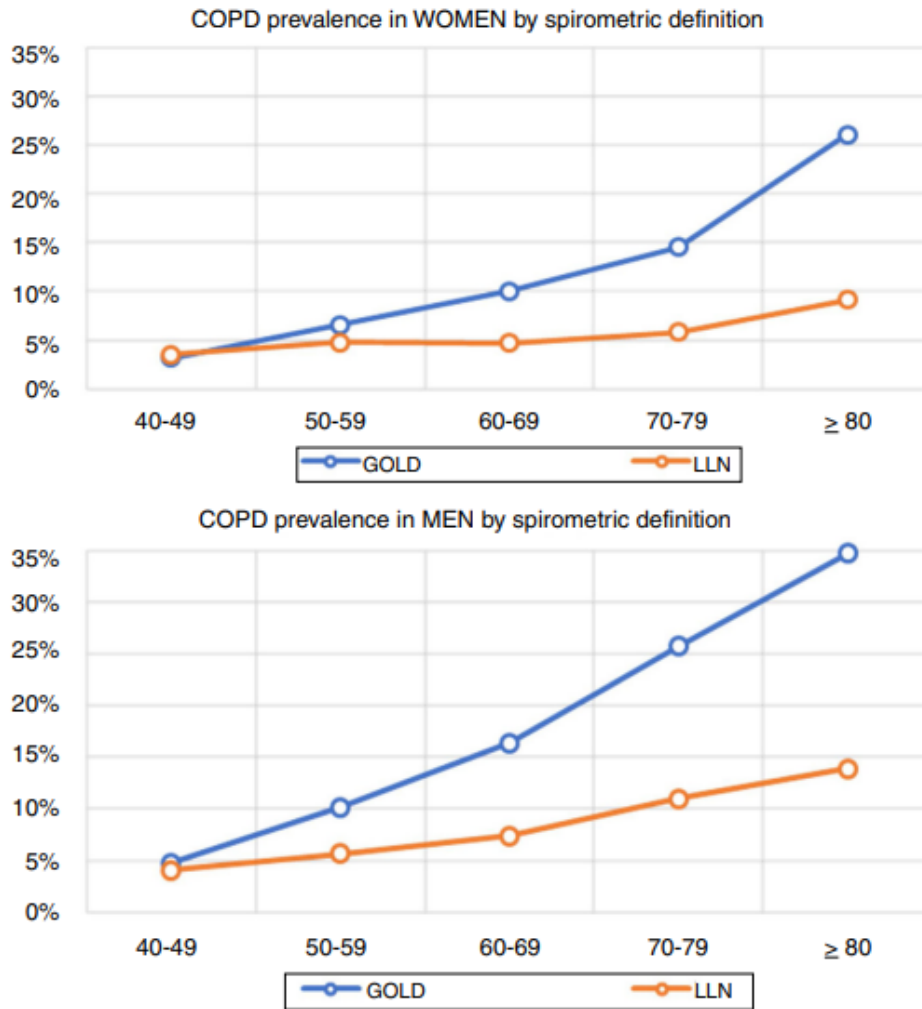


Figura 3. Prevalencia de EPOC por edad y sexo según el cociente fijo FEV1/FVC < 0,7 o el límite inferior de la normalidad (LLN) en: A) Mujeres y B) Hombres. Tomada de la referencia 16.

La EPOC se asocia comúnmente con el tabaquismo. En no fumadores, el tabaquismo pasivo, la exposición ocupacional, los contaminantes del aire y el historial de infecciones pulmonares, incluida la tuberculosis, se han identificados como factores de riesgo para padecer EPOC^{17,18}.

En familias de bajos ingresos y en países de ingresos medios, las fuentes de combustible como la biomasa y el carbón son contaminantes comunes del aire en el interior de las viviendas¹⁹. Estas exposiciones probablemente también contribuyan y aceleren el desarrollo de la EPOC entre personas que fuman y podrían interactuar con los factores

de susceptibilidad del huésped en última instancia, resultando en la patogenia y progresión de la EPOC^{20,21}.

El uso de dispositivos electrónicos de entrega de nicotina (ENDS) es otro riesgo potencial de exposición creciente, particularmente entre adolescentes y adultos jóvenes²². Varios estudios transversales y análisis longitudinales han demostrado que en los usuarios de ENDS han aumentado los síntomas respiratorios, la incidencia de enfermedades de las vías respiratorias y una disminución de la función pulmonar^{23,24}. Además, el uso de ENDS se ha asociado con disminución del abandono del hábito tabáquico (21) y el uso dual de cigarrillos y ENDS puede presentar mayores riesgos que los causados por el uso de uno de los dos productos en solitario²⁵.

Las exposiciones a estos agentes durante la etapa prenatal y durante la infancia también se ha asociado con el desarrollo de EPOC²⁶. El tabaquismo lleva a un mayor riesgo de reducción de la función pulmonar alterando el desarrollo pulmonar. Tal alteración podría aumentar la susceptibilidad a los efectos adversos del tabaquismo a lo largo de la vida ^{27,28}.

Además de los ya expuestos, las diferencias por sexo, país, raza y residencia son también factores de riesgos para la EPOC. A nivel mundial, los hombres representan el 52-54 % de los casos de EPOC y las mujeres el 19-24 % con grandes diferencias entre países²⁹.

Asimismo, las mujeres pueden tener una mayor susceptibilidad al desarrollo y morbilidad de la EPOC en respuesta a iguales exposiciones y presentan mayor carga de síntomas que los hombres ³⁰.

En pacientes no fumadores las exposiciones que pueden provocar EPOC, como los combustibles para cocinar y una ventilación interior ineficiente, también afectan desproporcionadamente a las mujeres¹⁹.

Los factores sociodemográficos también pueden suponer una desventaja en la EPOC. La OMS estima que el 90% de las muertes por EPOC se producen en países con bajos y medianos ingresos. La distribución de las exposiciones y el acceso a la atención médica podrían contribuir a esta disparidad, que parece ir en aumento³⁰.

ETIOPATOGENIA DE LA EPOC

La patogenia de la EPOC implica directamente fenómenos de lesión tisular, inflamación, estrés oxidativo y desequilibrio entre enzimas proteolíticas y sus inhibidores, así como la remodelación posterior, que en muchos casos es aberrante³¹.

El perfil inflamatorio típico es de tipo T1, en la que los neutrófilos, linfocitos Th1 (células T CD4 +) y los linfocitos Tc1 (células T CD8 +) tienen un papel preponderante³².

Las células Th1 y Tc1 producen la citoquina IFN que juega un papel relevante en la inflamación de los pacientes con EPOC al inducir la expresión de genes que codifican citoquinas Th1 y la supresión de genes que codifican citoquinas Th2.

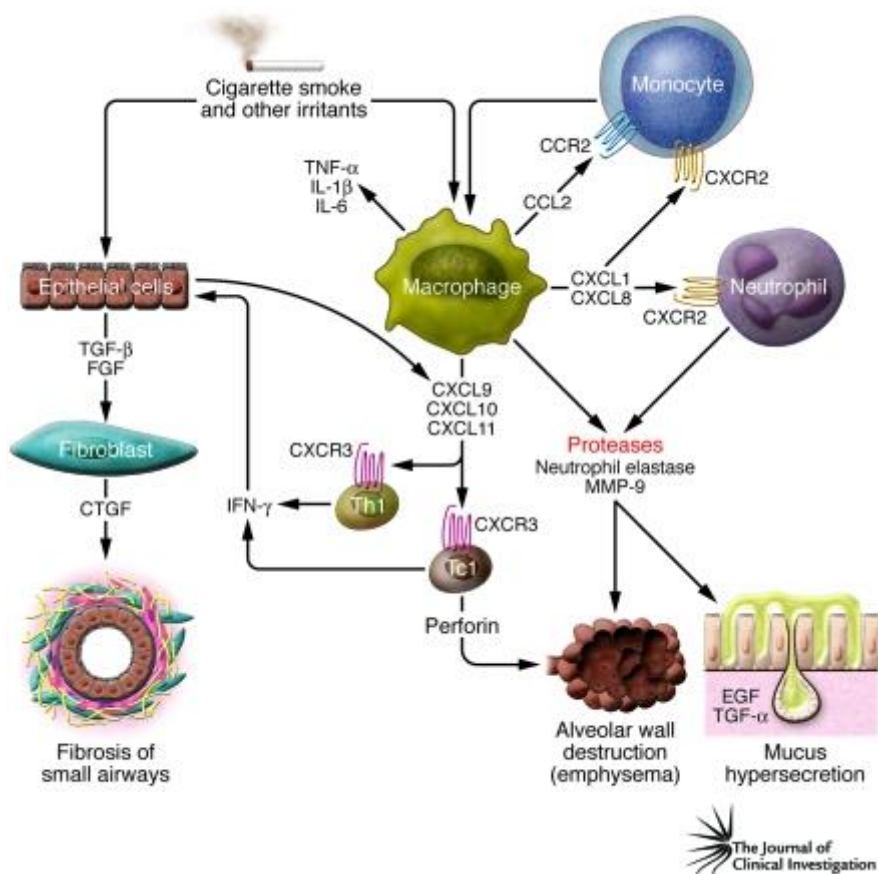


Figura 4. Citoquinas implicadas en la EPOC. Tomada de la referencia 32.

El humo del tabaco estimula a las células epiteliales de las vías respiratorias y los macrófagos para liberar factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) y factores quimiotácticos de neutrófilos, linfocitos y monocitos, los cuales atraen a células como linfocitos Th1, linfocitos Tc1 y Th17, así como a neutrófilos y monocitos al lugar de la lesión, donde liberan proteasas y otros mediadores inflamatorios y causan degradación de la elastina, lo que conduce al enfisema y también al aumento de la secreción de moco³³.

Este mecanismo puede autoperpetuarse aún en ausencia del estímulo irritante ya que los macrófagos activados atraen y activan a otros macrófagos y por la presencia de células T de memoria. Además, los irritantes inhalados actúan sobre las células epiteliales causando una mayor permeabilidad epitelial y liberación de factores de crecimiento epidérmico (como TGF- β). Estos factores estimulan la proliferación de fibroblastos y células del músculo liso de la vía aérea, estando implicados en procesos de remodelación y síntesis de mucina e hiperplasia de células caliciformes³⁴.

Los inflamomas median el ensamblaje y la activación de caspasa-1 en respuesta a estímulos proinflamatorios (agentes infecciosos, partículas extrañas como el humo del tabaco y moléculas endógenas asociadas con daño tisular y estrés oxidativo) y la caspasa-1 activa escinde y activa proIL-1 β e IL-18³⁵.

La IL-1 β es una de las principales citoquinas involucradas en el inicio y persistencia de la inflamación e infiltración neutrofílica y se expresa sobre todo en macrófagos y monocitos.

El reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias está controlado por varios mediadores, especialmente la interleucina 8 (CXCL8), TNF α e IL-1 β , junto con leucotrienos B4³⁶.

En humanos, es principalmente CXCR1 el que estimula la activación de neutrófilos, mientras que CXCR2 está más implicado en la quimiotaxis y adhesión de neutrófilos³⁷.

La activación de neutrófilos pulmonares conduce a la liberación de proteínas granulares, englobando a la elastasa de neutrófilos humanos (HNE) y la mieloperoxidasa (MPO).

HNE y MPO contribuyen a la inflamación bronquial y a cambios estructurales como la fibrosis peribronquiolar y el enfisema³⁶.

También existe un subconjunto de pacientes con EPOC con inflamación tipo 2 o eosinofílica, con una prevalencia estimada del 20-40%. Mediante la influencia de IL-5 los eosinófilos se liberan de la médula ósea y se dirigen al pulmón. Esta citoquina presenta además efecto sinérgico con IL-4 y IL-13, las cuales impulsan la activación y el reclutamiento de eosinófilos en el tejido pulmonar e inducen la expresión en células epiteliales pulmonares de la molécula tipo 1 de adhesión celular vascular permitiendo la unión de los eosinófilos³⁸.

Además, las eotaxinas, secretadas por las células de las vías respiratorias, activan el receptor de quimiocinas CCR3 en los eosinófilos aumentando este reclutamiento³³.

La perduración de eosinófilos en el tejido pulmonar está mediada por la producción local de IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. La IL-33 aumenta la activación y supervivencia de los eosinófilos en humanos³⁹.

La inflamación pulmonar se ve afectada, por tanto, a través de varios mecanismos en los que colabora el eosinófilo. Por una parte, mediante la liberación de proteínas básicas asociadas a gránulos citotóxicos, especies reactivas de oxígeno y mediadores lipídicos, que pueden dañar las células circundantes e inducir hiperreactividad bronquial e hipersecreción de moco³⁸.

Además, la estimulación con IL-33 de las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), que son potentes productores de IL-5 e IL-13, puede colaborar en la inflamación eosinofílica tipo II en la EPOC⁴⁰.

Por otra parte, la EPOC se asocia a diversas comorbilidades y manifestaciones sistémicas que también parecen estar fundamentalmente relacionadas con la inflamación, que hoy en día parece originarse en esos mismos órganos. En el caso concreto de la asociación con cáncer de pulmón, parece relacionada con el substrato genético y cambios epigenéticos, aunque las poblaciones pulmonares de macrófagos podrían estar también directamente implicadas⁴¹.

La obstrucción de las vías aéreas que condiciona la dificultad al flujo y facilita el aumento de los volúmenes pulmonares estáticos depende sobre todo de la remodelación del árbol bronquial y de cambios en la producción, composición y aclaramiento del moco, aunque la constricción del músculo liso bronquial juega también un papel relevante. Dicha contracción está sometida a una triple regulación, por el sistema nervioso parasimpático colinérgico, el sistema de receptores adrenérgicos y el sistema no adrenérgico no-colinérgico⁴².

FISIOPATOLOGIA DE LA EPOC

Los mecanismos etiopatogénicos de la EPOC y sus trastornos patológicos originan grandes alteraciones de la función respiratoria que determinarán las manifestaciones clínicas de la enfermedad, su progresión y el desarrollo de complicaciones asociadas.

El daño progresivo de las vías aéreas distales, del parénquima pulmonar y del lecho vascular pulmonar que experimentan estos pacientes originan alteraciones en las diferentes dimensiones de la función respiratoria que generan síntomas respiratorios e intolerancia al ejercicio, supeditando la evolución de la enfermedad y siendo factores determinantes de su pronóstico. Pese a que la limitación al flujo aéreo es el trastorno fisiopatológico que define la EPOC, una visión integrada de estos pacientes implica tener en cuenta además aspectos tales como la hiperinsuflación pulmonar, la hipoventilación alveolar, los trastornos del intercambio gaseoso o la capacidad de adaptación de la circulación pulmonar. Además, estas alteraciones funcionales pueden también contribuir en el desarrollo y progresión de diversas comorbilidades asociadas.

Limitación al flujo aéreo:

Se define como una reducción del cociente entre el FEV1 y la FVC, produciéndose una disminución del FEV1 a medida que progresa su gravedad. Además, el FEV1 tiene valor pronóstico, puesto que unos valores reducidos se asocian a mayores tasas de mortalidad.

La limitación al flujo aéreo es la alteración fisiopatológica que define a la EPOC y es de carácter irreversible, ya que se debe a la combinación de cambios estructurales del parénquima pulmonar, dilatación de los alveolos y destrucción de las paredes alveolares y de las vías aéreas más periféricas, en las que se produce una bronquiolitis obstructiva crónica por fibrosis de la pared bronquial reduciéndose la presión de retracción elástica sobre las vías aéreas, por lo que estas tienden a la colapsabilidad en la espiración. Además de esto, se produce una obstrucción endoluminal por el depósito de moco y material inflamatorio, siendo esta más relevante en las pequeñas vías aéreas, es decir, las zonas del árbol bronquial con un diámetro interno inferior a 2mm. Paralelamente, el incremento del tono colinérgico también contribuye a aumentar la resistencia de las vías aéreas, resultando reversible con antagonistas muscarínicos y con agonistas β 2-adrenérgicos que mitigan parte de esta limitación al flujo aéreo mejorando los síntomas.

La exposición persistente a sustancias químicas inhaladas, principalmente el tabaco, daña el epitelio de las pequeñas vías aéreas y desencadena un proceso de reparación en el que se movilizan células inmunes y miofibroblastos. La acumulación de células inflamatorias y de folículos linfoides en estas zonas está relacionada con la gravedad de la limitación al flujo aéreo⁴³.

Por todo ello los pacientes con EPOC tienen un reducido número de pequeñas vías aéreas en relación con los pacientes controles, y esta reducción aumenta a medida que la limitación al flujo aéreo progresa, llegando incluso a objetivarse una disminución del 89% del número de bronquiolos respiratorios en pacientes con limitación al flujo aéreo muy grave. Esta reducción del número de pequeñas vías aéreas está incluso presente en el tejido pulmonar sin enfisema y afecta además de a los bronquiolos respiratorios a los de transición y terminales. Estos hallazgos plantean que la alteración de la pequeña vía aérea precede al desarrollo del enfisema⁴⁴.

A esta progresión de la disfunción de las pequeñas vías aéreas también se suma el papel de la colonización por patógenos bacterianos. La retención de mucosidad junto a la mezcla de carbohidratos, proteínas, lípidos y metales esenciales y los cambios en la composición de la matriz extracelular promueven la supervivencia y colonización bacteriana. El incremento de los niveles de proteínas como la laminina y el colágeno,

favorecen el anclaje de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* en pacientes con EPOC, aumentando la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y contribuyendo a la progresión de la disfunción de las pequeñas vías ya que durante estos episodios aumenta el flujo de células inmunes hacia esas zonas, destacando el papel de los neutrófilos que son fuente de proteinasas como la elastasa neutrofílica.

La progresión de la limitación al flujo aéreo produce disnea y limitación al ejercicio que en general resulta en una pérdida de la capacidad funcional lenta y progresiva.

Hiperinsuflación pulmonar:

La hiperinsuflación pulmonar tiene notable influencia sobre la percepción sintomática del paciente, su tolerancia al ejercicio, las comorbilidades y el pronóstico de la enfermedad.

El diagnóstico de hiperinsuflación estática precisa de la demostración de un incremento de la capacidad residual funcional (FRC), que representa el volumen pulmonar al final de una espiración a volumen corriente. También puede ser muy sugerente un aumento del volumen residual (VR) o de la relación entre el VR y la capacidad pulmonar total (TLC). Además, puesto que la capacidad inspiratoria (IC) constituye una imagen en espejo de la FRC, una reducción del cociente IC/TLC también indica hiperinsuflación estática, siendo un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC⁴⁵.

La hiperinsuflación dinámica se define como el incremento del volumen pulmonar al final de la espiración durante el ejercicio y otras situaciones de estrés, por lo que para su diagnóstico debemos cuantificar que, el volumen pulmonar telespiratorio (EELV), análogo de la FRC en condiciones de espiración activa, aumenta con respecto a su valor basal. Para ello basta con medir la IC durante el ejercicio y restar dicho valor a la TLC, asumiendo que esta última no cambia con el ejercicio.

La hiperinsuflación estática aumenta la carga elástica de los músculos inspiratorios al presentar una posición más elevada de la curva presión-volumen del sistema

respiratorio, pero sin embargo reduce su capacidad para generar fuerza al aumentar la FRC y colocar a los músculos inspiratorios (sobre todo al diafragma) en una porción más ineficiente de su relación longitud-tensión. El diafragma, debido al acortamiento que sufre por la pérdida de sarcómeros y la reducción de la longitud de éstos, compensa parcialmente la situación desplazando a la izquierda su curva longitud-tensión, aumentando su capacidad para generar fuerza a volúmenes pulmonares elevados⁴⁶.

A ello se suman las alteraciones en la composición de las fibras musculares y la concentración mitocondrial que aumentan la resistencia y la capacidad oxidativa del diafragma.

La hiperinsuflación dinámica limita la capacidad para aumentar la IC durante el ejercicio, generándose un menor volumen corriente (VT) pico y menor ventilación pico, de modo que para proseguir aumentando la ventilación es preciso aumentar la frecuencia respiratoria.

La taquipnea empeora la debilidad funcional de los músculos inspiratorios al incrementar su velocidad de contracción y contribuye a disminuir la complianza dinámica de los pulmones, pudiendo en situaciones extremas originar un incremento del espacio muerto fisiológico y dificultando la eliminación de CO₂⁴⁷.

Además, al aumentar la carga elástica y de umbral sobre los músculos inspiratorios disminuye su eficiencia al precisar más trabajo y coste de oxígeno para mantener la respiración lo que puede predisponer al desarrollo de fatiga durante el ejercicio en pacientes con EPOC muy grave⁴⁸.

Hipoventilación alveolar:

Las causas más importantes de hipercapnia por fallo de bomba en la EPOC son la reducción del impulso inspiratorio central, las alteraciones de las vías de transmisión nerviosa, de los músculos respiratorios o de la caja torácica y el desarrollo de fatiga muscular⁴⁹.

Aunque la intensidad del impulso inspiratorio central sea normal y la pared torácica se mantenga intacta, los músculos respiratorios pueden ser incapaces de generar una presión pleural adecuada para mantener el patrón respiratorio requerido. Durante la respiración espontánea, los músculos inspiratorios deben desarrollar una fuerza suficiente que permita superar la limitación elástica y de resistencia para la expansión del sistema respiratorio. Además, deben ser capaces de mantener estos cambios en el tiempo, para ajustar su patrón de ventilación a un óptimo intercambio de gases. A la incapacidad de los músculos respiratorios para generar de forma continua una presión adecuada para mantener la ventilación alveolar se le denomina fatiga⁵⁰.

Esta pérdida de la fuerza muscular impide a los músculos respiratorios desarrollar una presión inspiratoria adecuada durante la respiración a volumen corriente y, en consecuencia, disminuyen el volumen corriente y la ventilación minuto, con lo que se origina hipercapnia⁵⁰.

Alteraciones del intercambio gaseoso:

El desequilibrio ventilación-perfusión es el principal responsable de la hipoxemia que presentan muchos pacientes con EPOC⁵¹.

Se produce cuando existe un incremento de la ventilación de unidades alveolares mal perfundidas o cuando existen regiones pulmonares bien perfundidas que tienen una considerable limitación de la ventilación.

La ventilación alveolar aporta oxígeno a los pulmones y extrae CO₂, mientras que la circulación pulmonar aporta CO₂ a los pulmones y extrae oxígeno por lo que alteraciones en la relación ventilación/perfusión (V/Q') originarán cambios en las presiones alveolares de O₂ y CO₂.

En condiciones normales, la ventilación alveolar es de 4-6 l/min y el flujo sanguíneo pulmonar tiene un rango similar, por lo que la relación V/Q' para la totalidad del pulmón oscila de 0,8 a 1,2.

En una unidad alveolar con una relación V/Q' normal, el gas inspirado entra en los alveolos con una PO_2 cercana a 150 mmHg y con una PCO_2 de 0 mmHg. La sangre venosa mixta entra en los capilares pulmonares con una PO_2 de 40 mmHg y una PCO_2 de 45 mmHg. Se establece una PO_2 alveolar próxima a 100 mmHg y a una PCO_2 de 40 mmHg, con lo que existe un gradiente de 60 y 5 mmHg para la difusión del O_2 y CO_2 , respectivamente.

El shunt, se caracteriza por una oclusión completa de la ventilación, por lo que su cociente V/Q' es cero. Con el tiempo, el gas atrapado en los alveolos se equilibra por difusión con el gas disuelto en la sangre venosa mixta que entra en las unidades alveolocapilares, por lo que no se produce intercambio gaseoso.

En contraposición, la unidad alveolar que carece de flujo sanguíneo (por ejemplo, a causa de un émbolo pulmonar) presenta un cociente V/Q' infinito. Debido a que el oxígeno no puede pasar desde los alvéolos a la sangre capilar pulmonar y a que el CO_2 no puede salir de la sangre hacia los alvéolos, la PO_2 del alveolo es de aproximadamente 150 mmHg y su PCO_2 de 0 mmHg. Es decir, la composición del gas alveolar no perfundido es la misma que la del gas inspirado. Esta unidad se denomina espacio muerto alveolar.

Las causas más habituales de cortocircuito en los pacientes con EPOC son las zonas bien perfundidas, pero mal ventiladas que se originan en procesos como atelectasias, neumonías o edema pulmonar, donde se suele objetivar hipoxemia sin hipercapnia y con un gradiente alveolo-arterial de oxígeno elevado.

Debido a la distribución gravitacional de la ventilación y de la perfusión pulmonar en bipedestación, se producen algunos desequilibrios en la relación V/Q' de sujetos normales. Tanto la ventilación como la perfusión son mayores en las bases pulmonares que en los vértices, pero la perfusión mantiene una mayor diferencia entre bases y vértices que la ventilación.

Esto origina un comportamiento inverso de la relación V/Q' , que resulta mayor en los vértices que en las bases pulmonares. Como consecuencia, las porciones superiores de los pulmones tienen una PO_2 alveolar discretamente mayor y una PCO_2 alveolar ligeramente menor que las bases.

En la EPOC, se han descrito cuatro modalidades de desequilibrio ventilación/perfusión⁵²: amplias distribuciones unimodales de la ventilación y del flujo sanguíneo (que pueden suceder hasta en un 45% de pacientes), distribución bimodal del flujo sanguíneo con áreas de V/Q' normal y baja (23%), distribución bimodal de la ventilación con áreas de V/Q' normal y alta (18%) y distribución bimodal tanto de la ventilación como del flujo sanguíneo (14%).

La relación ventilación/perfusión también resulta condicionada por factores extrapulmonares. Los dos más importantes son la ventilación y el gasto cardiaco. Un incremento de la ventilación alveolar desplaza la relación ventilación/perfusión hacia áreas con un cociente elevado, mientras que una disminución de la misma generaría el efecto opuesto.

En pacientes con EPOC, la influencia de la ventilación sobre el intercambio gaseoso es más relevante durante las exacerbaciones y el ejercicio ya que, desde un punto de vista clínico, tienen más influencia sobre la eficiencia del intercambio gaseoso las características del patrón respiratorio que el valor medio de la ventilación minuto.

La principal influencia de la función cardiaca sobre el intercambio gaseoso viene condicionada por el contenido de oxígeno de la sangre venosa mixta, que depende del gasto cardiaco. En pacientes con EPOC se ha demostrado que para un grado similar de desequilibrio V/Q', la PaO₂ depende muy estrechamente del gasto cardiaco y de la presencia de poliglobulia compensatoria. Este hecho es más manifiesto durante las exacerbaciones de la EPOC, en las que un incremento del gasto cardiaco compensa parcialmente el aumento del consumo de oxígeno por los músculos respiratorios.

A pesar de todo ello, el desequilibrio V/Q' tiene una influencia discreta en la insuficiencia respiratoria de los pacientes con EPOC. Los pacientes con formas leves de enfermedad tienen un desequilibrio V/Q' moderado, lo que origina hipoxemia leve ya que las alteraciones estructurales afectan a unidades pulmonares periféricas.

En la EPOC grave existe una disociación muy intensa entre la magnitud de la obstrucción al flujo aéreo medido por el FEV₁ y los parámetros del desequilibrio de la relación V/Q', por lo que el porcentaje de perfusión en áreas con una baja relación V/Q' es moderado.

Por otra parte, tampoco existe una elevada relación entre la dispersión de la distribución de la ventilación y la de la perfusión. La exacerbación de la EPOC suele originar un deterioro de la PaO₂, con o sin hipercapnia.

El agravamiento de la hipoxemia es debido en parte al deterioro del equilibrio V/Q' resultante del incremento de la perfusión en áreas con una relación V/Q' baja, por obstrucción de las vías aéreas secundaria a la inflamación, broncoespasmo y producción de moco.

El procedimiento de referencia para el análisis del desequilibrio V/Q' es la técnica de eliminación de gases inertes múltiples, pero la complejidad y su carácter invasivo no permiten su uso de rutina. En un contexto clínico, se utiliza con frecuencia la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) como una medida subrogada para evaluar un deterioro del intercambio gaseoso. De hecho, se ha demostrado que en los pacientes con EPOC la DLCO se relaciona con el área de destrucción de parénquima pulmonar, con la intensidad de la disnea y que puede predecir un mayor riesgo de mortalidad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA EPOC

Los tres síntomas cardinales de la EPOC son disnea, tos crónica y producción de esputo. El síntoma precoz más común es la disnea de esfuerzo. Otros síntomas menos frecuentes son las sibilancias y la sensación de opresión en el pecho. Cualquiera de estos síntomas puede aparecer de forma aislada y con intensidad variable. Con respecto a los síntomas hay varias formas típicas de presentación de la EPOC.

Pacientes pausintomáticos:

Son pacientes fumadores con pocos síntomas y en los que es preciso un interrogatorio minucioso para conseguir desvelar una historia compatible con EPOC.

Estos pacientes dan por normal tener tos con algo de expectoración que achacan al tabaco, e incluso no dan relevancia a tener algún “catarro” (aumento de la disnea, expectoración o sibilancias) si no son muy prolongados o sintomáticos.

Muchos de estos pacientes, aunque no se sienten enfermos, han reducido de forma inconsciente hacer esfuerzos moderados o intensos para no tener disnea y han adaptado su vida diaria a sus limitaciones, dejando de hacer actividades a las que eran aficionados o que otras personas de su edad suelen hacer sin problemas.

Muchas veces ni el paciente ni su entorno se dan cuenta del alcance de sus limitaciones o de que el estilo de vida que han adoptado se debe a sus síntomas respiratorios y lo atribuyen a cansancio, pereza o la edad.

En otros pacientes hay verdadera negación de la enfermedad porque no pueden dejar de fumar o por miedo al médico a pesar de tener disnea significativa y estar severamente limitados. En algunos casos el debut de la enfermedad es un ingreso por agudización⁵³.

Pacientes predominantemente sintomáticos

Son pacientes que consultan con el médico porque tienen síntomas. Los síntomas respiratorios más frecuentes son la disnea y la tos crónica. Inicialmente la disnea la notan sólo con esfuerzos de cierta intensidad, sin embargo, con el tiempo, la van percibiendo con esfuerzos cada vez menores e incluso en reposo. La tos crónica se caracteriza por un comienzo insidioso y se acompaña en la mayoría de las ocasiones de producción de esputo. El esputo es sobre todo matinal, pero puede ocurrir a lo largo del día. El volumen diario rara vez supera los 60 ml (12 veces). El esputo suele ser mucoso pero se puede volver purulento (amarillento o verdoso) durante las agudizaciones⁵³⁻⁵⁵.

Pacientes con agudizaciones

Son pacientes que presentan episodios de aumento de su disnea o de la tos con cambios en la expectoración, que aumenta de volumen o se hace purulenta, y puede acompañarse de sibilancias.

Una de estas agudizaciones puede ser el motivo por el que acuden por primera vez al médico. En muchos casos los pacientes refieren episodios anteriores similares a los que no han dado importancia. El intervalo entre estos episodios típicamente disminuye con los años. Este tipo de pacientes puede confundirse con asmáticos, sobre todo si presentan sibilancias durante los episodios⁵³⁻⁵⁵.

La definición operativa de “paciente agudizador” es todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave que precise ingreso hospitalario.

Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos en que no hayan recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico o una recaída⁵⁴.

No es infrecuente que pacientes con otras enfermedades con manifestaciones similares a menudo se diagnostican incorrectamente como una agudización de la EPOC (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias o bronquiolitis).

Pacientes en los que predominan las comorbilidades

Las comorbilidades que pueden acompañar la EPOC incluyen cáncer de pulmón, bronquiectasias, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, síndrome metabólico, debilidad muscular, ansiedad, depresión y disfunción cognitiva. No es infrecuente que en estos pacientes la EPOC, sobre todo cuando las comorbilidades producen síntomas respiratorios, haya pasado desapercibida como es el caso de los pacientes con

insuficiencia cardiaca o que una parte de sus síntomas no se deba a la EPOC sino a los otros procesos⁵³.

Pacientes leves asintomáticos

Entre un 70 y un 75% de los individuos con EPOC detectados en los estudios epidemiológicos no están diagnosticados o no se les ha hecho una espirometría.

Entre estas personas podemos detectar dos poblaciones diferentes: pacientes de cualquiera de las formas de presentación clínica anteriores, sobre todo aquellos paucisintomáticos o con comorbilidades sintomáticas que son más evidentes que la EPOC y tiene una EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada o severa o leve sintomática. Este grupo es aproximadamente un 20% de los EPOC y entre el 25-30% de los no diagnosticados.

Por otro lado, existe una población de pacientes con obstrucción leve asintomática que de hecho no se sienten enfermos.

Con los conocimientos actuales no se considera que este segundo tipo de pacientes, si no tienen antecedentes de asma, requieran otro tratamiento que dejar de fumar y realizar una actividad física apropiada.

Estos individuos (asintomáticos, ya no fumadores y sin antecedentes de asma) con obstrucción leve al flujo aéreo, tienen una pérdida de la función pulmonar normal o en todo caso muy inferior a la que se observa en las personas que tienen un grado similar de obstrucción del flujo aéreo y son sintomáticas o siguen fumando^{53,56}.

En pacientes en los que la presencia de EPOC pueda modificar su manejo parece razonable hacer una espirometría siempre que la EPOC sea un diagnóstico probable por la edad, exposición, síntomas del paciente o comorbilidades⁵³.

COVID-19 Y EPOC

Durante los primeros meses de 2020 ha aparecido una pandemia causada por el coronavirus SARS- CoV-2 que es el causante de la enfermedad COVID-19 (coronavirus disease 2019). La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa y de expresión clínica muy variable. Puede cursar asintomática o como un leve síndrome gripal en algunas personas o causar una neumonía bilateral grave con necesidad de ventilación mecánica y una elevada mortalidad en casos graves⁵⁷.

Además, las secuelas son muy variadas y pueden prolongarse durante meses, con manifestaciones de cualquier órgano o sistema, como anosmia, fatiga, afectaciones cardíacas, alteraciones de la concentración y el sueño o fibrosis pulmonar, entre otras⁵⁸.

La pandemia de COVID-19 ha tenido efectos tanto directos como efectos indirectos en individuos con EPOC. La prevalencia de EPOC entre individuos infectados con SARS-CoV-2 ha sido variable, la mayoría de los estudios han mostrado un aumento de efectos adversos de COVID-19 en individuos con EPOC.

Estos efectos adversos incluyen tratamiento más frecuente en el hospital, reingresos al hospital, admisiones a unidades de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, eventos cardiovasculares y mayor mortalidad que entre pacientes sin COVID-19⁵⁸.

Los mecanismos que condicionan un desarrollo de la patología más desfavorable no están claros, pero parece que pueden estar relacionados con el receptor ACE2 que se une al SARS-CoV-2 y que se encuentra aumentado en las pequeñas vías respiratorias de pacientes con EPOC⁵⁹.

Además, los pacientes con EPOC parece que también tienen mayor riesgo por su estado inflamatorio disfuncional, que podría proporcionar un entorno pulmonar más propenso a la enfermedad por COVID-19 grave que en individuos sanos⁶⁰.

A diferencia de otros virus respiratorios, no se ha demostrado que el SARS-CoV-2 aumente la tasa de exacerbaciones de la EPOC. Un reciente metanálisis que incluía 13 estudios, mostró que la proporción de pacientes ingresados en el hospital debido a las

exacerbaciones de la EPOC disminuyó en aproximadamente el 50% durante la pandemia⁶¹.

La hipótesis que justifica esta disminución es la menor exposición a virus respiratorios⁶² que comúnmente desencadenan exacerbaciones debido en parte al distanciamiento social⁶³ y al aumento de las precauciones respiratorias (p. ej., usar mascarillas), o al tratamiento previo con corticoides sistémicos⁶⁴.

Por el contrario, se ha observado un aumento de los síntomas y una disminución de la capacidad física entre individuos con EPOC durante la pandemia que antes de ella⁶⁵.

La COVID-19 también ha tenido efectos deletéreos en estos pacientes en cuanto al aumento de comorbilidades como la ansiedad y la depresión a causa de la situación de pandemia^{66,67}.

Otras consecuencias que ha originado la pandemia por COVID19 es la disminución del acceso a la atención en persona⁶⁸, aunque el impacto se ha visto mitigado por la introducción de programas de salud digital, que en última instancia y con un uso adecuado podría mejorar la atención general de la EPOC.

Respecto al tratamiento de la EPOC, no existe evidencia de que ninguno de los tratamientos mencionados anteriormente sea un factor de riesgo o protector frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que tanto los tratamientos inhalados como orales deben mantenerse igual que antes del periodo de pandemia. Los pacientes con EPOC deben cumplir con las vacunaciones recomendadas y con las medidas de protección de uso de mascarilla, higiene de manos y distancia social⁶⁹.

COMORBILIDADES EN LA EPOC

Una característica diferencial de la EPOC respecto a otras neumopatías es su elevada asociación con comorbilidades sistémicas y pulmonares⁷⁰.

El término “comorbilidad” hace referencia a la presencia de entidades médicas crónicas que afectan de forma simultánea a pacientes con EPOC. Este concepto excluye enfermedades o procesos secundarios a la propia EPOC.

Con el aumento de la esperanza de vida en pacientes con EPOC, la comorbilidad afecta a cada vez más sujetos y sus consecuencias determinan un empeoramiento en la calidad de vida⁷¹ y una mayor utilización de recursos sanitarios, especialmente por medicaciones y atención sanitaria directa⁷².

En pacientes con EPOC en comparación con pacientes sin EPOC, las comorbilidades aparecen a edades más tempranas y son más numerosas⁷⁰. La forma más frecuente de clasificar las comorbilidades está basada en el tradicional enfoque basado en el diagnóstico clínico-patológico del sistema o aparato afectado⁷³.

Las comorbilidades contribuyen a la severidad de la EPOC de forma independiente a su estadio GOLD. En el estudio de cohorte observacional ECLIPSE, la prevalencia de la mayoría de las comorbilidades más frecuentes (cardiovasculares, reflujo gastroesofágico, diabetes, hipertensión, etc.), fue muy parecida entre los estadios II, III-IV⁷⁴.

Por otra parte, se sabe que la presencia de un mayor número de comorbilidades se asocia a una peor historia natural de la EPOC, peor calidad de vida y mayor riesgo de hospitalizaciones y mortalidad^{75,76}.

Según una revisión sistemática reciente⁷⁷, las comorbilidades más frecuentes de la EPOC son: las enfermedades cardiovasculares (principalmente hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad, arritmia y fibrilación auricular), las enfermedades metabólicas (diabetes, hiperlipidemia, la enfermedad renal crónica, obesidad), las osteoarticulares (artrosis y osteoporosis), las respiratorias (apnea obstructiva del sueño (AOS) y asma), las afecciones psiquiátricas y el reflujo gastroesofágico.

Las comorbilidades repercuten en la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones de la EPOC, la calidad de vida y el riesgo de mortalidad, en particular las neoplasias malignas, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca crónica y arritmias cardíacas.

Las comorbilidades, especialmente las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, son frecuentes en los pacientes con EPOC, y algunos de ellas están asociadas con una mayor mortalidad⁷⁷.

Tanto la EPOC como el AOS son muy prevalentes, lo que implica que es probable que ambos trastornos coexistan con frecuencia (síndrome de overlap). Los diferentes fenotipos clínicos de la EPOC influyen en la probabilidad del síndrome de overlap.

Por una parte, el aumento de los volúmenes pulmonares y el bajo IMC se asocian predominantemente con el fenotipo de enfisema y protegen contra la AOS, mientras que pacientes con edema periférico y un IMC elevado, que se asocia con más frecuencia con el fenotipo de bronquitis crónica, promueven la AOS.

Tanto la EPOC como la AOS se asocian con consecuencias fisiológicas y moleculares similares, como la hipoxia y la inflamación sistémica, que contribuyen a las comorbilidades cardiovasculares entre otras. El síndrome de overlap tiene una relevancia clínica importante, ya que el tratamiento de los pacientes con esta patología es diferente del tratamiento de la EPOC sola y la supervivencia de los pacientes con síndrome de overlap que no se tratan con presión positiva nocturna (CPAP) en las vías respiratorias es significativamente inferior a la de los pacientes tratados adecuadamente⁷⁸.

DIAGNÓSTICO DE LA EPOC

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC debe ser considerado en todos aquellos sujetos mayores de 35 años expuestos a factores de riesgo para la enfermedad (principalmente el consumo de tabaco)^{54,79,80} o con antecedentes familiares de la enfermedad que presenten síntomas como disnea progresiva o persistente que empeora con el ejercicio físico, tos y expectoración crónica^{54,55}.

En este contexto clínico es imprescindible la realización de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora para la confirmación del diagnóstico.

Esta prueba debe ser realizada siempre en una fase estable de la enfermedad y objetivar una obstrucción en las vías aéreas no reversible ($FEV1/FVC < 70\%$ tras administración de al menos 2 inhalaciones de un broncodilatador de corta duración). Esto confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo y, por tanto, de la EPOC en pacientes con síntomas apropiados y exposiciones significativas a estímulos nocivos⁵⁵.

Además, hay que tener en cuenta otros aspectos como el reconocimiento del tipo de EPOC y la valoración de su gravedad tal y como indica GesEPOC, la actual Guía Española para la EPOC⁵⁴.

Los objetivos de la evaluación de la EPOC serán, por una parte, determinar la gravedad de la enfermedad, incluyendo la limitación del flujo aéreo y, por otra parte, sus repercusiones en el estado de salud del paciente y el riesgo de episodios futuros (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte). Esta información servirá como guía para el tratamiento.

Es importante recordar que en los pacientes con EPOC se dan con frecuencia enfermedades crónicas concomitantes, como enfermedades cardiovasculares, disfunción del músculo esquelético, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. Estas comorbilidades deben buscarse de forma activa para ser diagnósticas y tratadas adecuadamente puesto que pueden influir de manera independiente en historia natural de la enfermedad⁸¹.

Estratificación del riesgo

Representa la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad.

Para la evaluación del riesgo la GesEPOC toma en cuenta los siguientes factores: el grado de obstrucción medido por el FEV1(%) post-broncodilatador, el nivel de disnea medido

por la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) y el historial de agudizaciones que ha presentado el paciente el año previo. Los componentes de esta clasificación de riesgo han demostrado valor predictivo sobre la mortalidad⁸².

La inclusión del FEV1 ha mostrado añadir valor predictivo de forma significativa a la clasificación de riesgo⁶ y estudios recientes han evidenciado la adecuación de la clasificación de riesgo a la realidad asistencial y su contribución en la selección del tratamiento farmacológico⁸³. Por tanto, a mayor nivel de riesgo aumentaría la necesidad de intervenciones terapéuticas.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC son reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

En cuanto al tratamiento farmacológico inicial, la guía GesEPOC propone un tratamiento basado en la administración de fármacos inhalados y guiado por síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por fenotipo clínico en los de alto riesgo⁸⁴.

Tratamiento inhalado del paciente de bajo riesgo

En los pacientes con obstrucción leve y escasos síntomas o síntomas intermitentes se recomiendan los broncodilatadores de corta duración (BDCD) a demanda, que pueden ser anticolinérgicos (SAMA) como el bromuro de ipratropio y β_2 agonistas de acción corta (SABA) como el salbutamol o la terbutalina.

En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con BDCD reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo⁸⁵. Además, y debido a su rápido mecanismo de acción, constituyen el tratamiento de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas cuando se añaden al tratamiento de base en cualquier nivel de gravedad.

Si los síntomas son permanentes o limita las actividades diarias del paciente a causa de su patología respiratoria se recomiendan broncodilatadores de larga duración (BDLD) que pueden ser β 2adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos (LAMA). Los LABA disponibles en España son salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol y los LAMA son tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio.

Estos fármacos permiten un control superior de los síntomas al conseguido con BDCD y mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida^{86,87}.

Además, los BDLD han demostrado reducir el número de exacerbaciones, tanto los LABA, como los LAMA⁸⁸.

Los BDLD tienen distinta duración de acción, de 12 horas (aclidinio, salmeterol y formoterol) y de 24 horas (tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol).

Con relación a la prevención de agudizaciones, el tiotropio ha demostrado ser más eficaz que el salmeterol o el indacaterol^{89,90}, por este motivo ante la elección de un BDLD en monoterapia se recomienda un LAMA de primera elección sobre un LABA.

Respecto a los efectos adversos, en general los BDLD son bien tolerados. No obstante, se deben tener en cuenta los siguientes efectos:

- Con el uso de LABAs: temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.
- El tratamiento con LAMAs se puede asociar a sequedad de boca, retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea. Se debe tener en cuenta que los ensayos clínicos excluyen a pacientes con cardiopatía

significativa, por lo que se debe estar alerta con el uso de los broncodilatadores en estos pacientes^{86,87}.

En pacientes con monoterapia broncodilatadora que continúa con síntomas o limitación al ejercicio se debe corroborar el cumplimiento terapéutico y la adecuada técnica inhalatoria, pudiendo además cambiar de BDL⁹¹.

El siguiente escalón terapéutico es la doble terapia broncodilatadora, es decir, la asociación de LABA y LAMA que ofrece un beneficio funcional añadido con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia^{86,87,92,93}.

Tratamiento inhalado del paciente de alto riesgo

GesEPOC clasifica los pacientes de alto riesgo en tres fenotipos en el esquema de tratamiento farmacológico. La nueva clasificación obedece a las nuevas evidencias sobre el papel predictor de la eosinofilia periférica en la respuesta clínica a los corticosteroides inhalados en la EPOC^{94,95} y el escaso valor diagnóstico de una prueba broncodilatadora muy positiva^{96,97}.

Por todo ello, GesEPOC reserva la denominación de ACO para la coexistencia de un diagnóstico de asma, como comorbilidad, en un paciente con EPOC, lo que implica tratar ambas enfermedades.

Se denomina al paciente con EPOC agudizador eosinofílico como el paciente con una eosinofilia periférica (> 300 células/ μ L) e historial de agudizaciones de repetición.

De este modo los fenotipos de GesEPOC 2021 se definen de la siguiente manera:

- **Fenotipo no agudizador:** aquel que presenta como máximo una agudización el año previo que no precisa atención hospitalaria. El tratamiento inicial es la doble broncodilatación ya que ha demostrado una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia y se acompaña de una mejoría significativa de la disnea,

de la calidad de vida y una reducción en el uso de la medicación de rescate ^{93,98} incluso en pacientes sin medicación concomitante con CI⁹⁹.

- **Fenotipo agudizador eosinofílico:** aquel paciente con EPOC que haya presentado dos o más agudizaciones ambulatorias o una o más agudizaciones graves en el año anterior que precisen atención hospitalaria. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de la exacerbación previa o seis semanas desde el inicio de los síntomas, para diferenciar el nuevo evento de una recaída o de un fracaso terapéutico. Aquellos pacientes con > 300 eosinófilos/ μ L en fase estable se clasificarán como agudizadores eosinofílicos. La concentración de eosinófilos en sangre es variable por lo que es útil poseer varias determinaciones del periodo evaluado para que la decisión terapéutica sea más fiable^{100,101}. Estudios realizados en España demuestran que entre un 15-25% de los pacientes con EPOC tiene > 300 eosinófilos/ μ L en fase estable^{100,102}.

Los pacientes agudizadores con una eosinofilia superior a 300 células/ μ L presentan una mayor respuesta clínica a los CI, motivo por el que el uso de los CI asociados a un LABA son la primera opción para disminuir el riesgo de agudizaciones^{94,95,103}. Además, la respuesta a los CI presenta una gradación de acuerdo con la concentración de eosinófilos en sangre, por lo que pueden ser útiles también a concentraciones inferiores a 300 células/ μ L, pero su eficacia será cada vez menor a medida que disminuya la eosinofilia periférica^{94,104}.

El siguiente escalón terapéutico en los pacientes agudizadores eosinofílicos es la triple terapia CI/LABA/LAMA. Estudios recientes de triple terapia fija han demostrado una mayor eficacia en la mejoría de la función pulmonar, los síntomas respiratorios y una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/CI¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. También la triple terapia ha demostrado una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/LAMA, en especial en pacientes que tenían una mayor concentración de eosinófilos en sangre^{105,106,108}. Cabe destacar que la triple terapia se considera un tratamiento de continuación y no un tratamiento inicial para la EPOC¹⁰⁹.

- **Fenotipo agudizador no eosinofílico:** aquel paciente que cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta al mismo tiempo < 300 eosinófilos/ μL en sangre periférica. En estos pacientes la efectividad de los CI es menor, aunque esto no los excluye del tratamiento, en particular si la cifra de eosinófilos es > 100 células/ μL ¹⁰⁴.

La combinación de LABA/LAMA presenta una leve mejoría en prevención de agudizaciones frente a LAMA¹¹⁰, pero muestra mayor mejoría de los síntomas y de la calidad de vida frente a la monoterapia^{86,87,92,93}. En general, la combinación LABA/CI ofrece mejores resultados a mayor cifra de eosinófilos (cerca de 300 eosinófilos/ μL), mayor frecuencia de agudizaciones y cuando las agudizaciones previas respondieron bien a corticosteroides sistémicos^{106,111}, mientras que LABA/LAMA ofrece mejores resultados que LABA/CI cuando las cifras de eosinófilos son menores, las agudizaciones son menos frecuentes o requieren tratamiento con antibióticos, presentando además mayor efecto broncodilatador y menor riesgo de neumonía¹¹¹. Por tanto, la combinación LABA/CI se indica preferentemente cuando la frecuencia de agudizaciones es superior, las agudizaciones responden a corticosteroides sistémicos, no hay antecedentes de neumonía y la cifra de eosinófilos es más cercana a 300 eosinófilos/ μL . Si las agudizaciones son frecuentes o graves a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA se debe investigar la presencia de rasgos tratables¹¹².

Los CI en forma de triple terapia pueden ser de utilidad si presentan cifras de eosinófilos entre 100 y 300 células/ μL ^{105,106,111} ya que la eficacia en pacientes con cifras de eosinófilos < 100 células/ μL es limitada, desaconsejándose su uso para evitar efectos adversos^{94,105,106,111}. Cuando el inicio de tratamiento fue con LABA/CI, la escalada será a triple terapia.

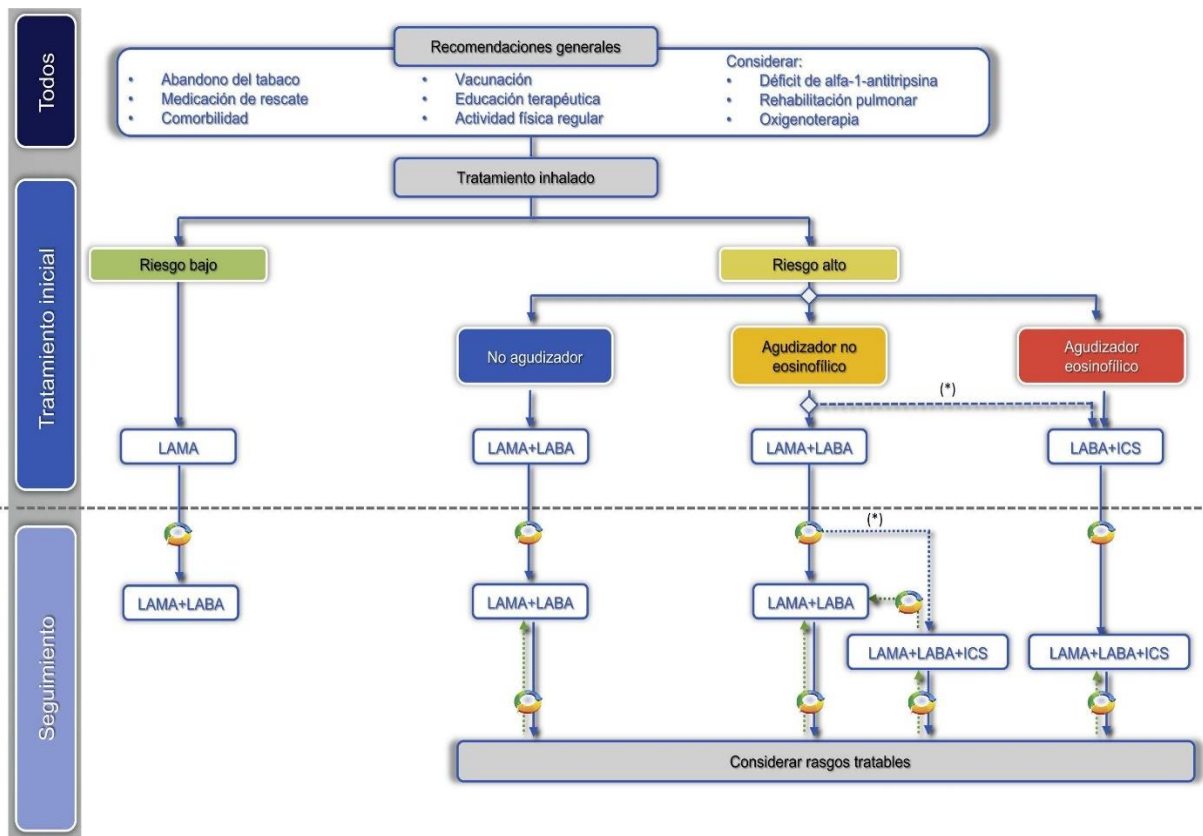


Figura 5. Tratamiento de la EPOC guiado por nivel de riesgo y fenotipo. Tomado de la referencia 5

Identificación y abordaje de los rasgos tratables. Tratamiento no inhalado

Se denomina rasgo tratable a la característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico¹¹².

Los rasgos tratables más importantes y frecuentes que se deben examinar en pacientes de alto riesgo son la disnea, el enfisema grave e hiperinsuflación, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia respiratoria, la hipercapnia crónica, la bronquitis crónica, las bronquiectasias y la infección bronquial crónica. El déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) que es un rasgo que se debe investigar en todos los pacientes con EPOC¹¹³.

- **Disnea:** Es uno de los principales síntomas de la EPOC, pero puede ser secundario a distintas patologías, por lo que éstas deben descartarse si la disnea persiste a pesar de tratamiento dual. Las teofilinas, que son fármacos broncodilatadores débiles, ejercen un efecto positivo sobre la fuerza del diafragma, un aumento del rendimiento de los músculos respiratorios, una reducción del atrapamiento aéreo y una mejoría del aclaramiento mucociliar¹¹⁴, por lo que puede probarse su adición en algunos casos.
- **Déficit de alfa-1 antitripsina:** es una causa congénita de enfisema en la edad adulta¹¹³. El DAAT grave afecta a 1/4.500 personas de raza caucásica y es responsable de aproximadamente uno de cada 700 casos de EPOC en el sur de Europa¹¹⁵. Debe descartarse en todos los pacientes con EPOC realizando al menos una medición de las concentraciones de AAT sérica o una determinación de su genotipo mediante técnicas no invasivas como el análisis de ADN obtenido por raspado de células de la mucosa bucal¹¹⁶. Si se identifica a un paciente con DAAT se debe realizar un estudio familiar para detectar posibles casos no diagnosticados¹¹³. Los casos detectados deben ser notificados al Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina, integrado en el registro European Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Research Collaboration (EARCO)¹¹⁷ y se deben derivar a un centro de referencia para valorar el tratamiento sustitutivo y estudio familiar¹¹⁸. El tratamiento sustitutivo con AAT purificada está indicado en los pacientes con enfisema pulmonar asociado a un DAAT grave ya que enlentece la pérdida de densidad pulmonar¹¹⁹. Es importante el diagnóstico precoz para evitar exposiciones de riesgo, en especial el tabaquismo, e iniciar un tratamiento específico cuanto antes para preservar el tejido pulmonar¹¹³.
- **Enfisema grave e hiperinsuflación:** condicionan una disnea grave e intolerancia al ejercicio. Para su evaluación se precisa la realización de TC de tórax, determinación de volúmenes pulmonares, prueba de difusión del CO y prueba de la marcha de seis minutos. Según la gravedad y distribución del enfisema el paciente puede ser candidato a técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópicas o quirúrgicas¹²⁰.

- **Hipertensión pulmonar:** se manifiesta con disnea grave o desproporcionada al grado de obstrucción bronquial e intolerancia al ejercicio con desaturación grave y precoz durante la prueba de la marcha de seis minutos.
Se evalúa mediante la realización de una gasometría arterial, prueba de la marcha, ecocardiografía, péptido natriurético y el cateterismo cardiaco derecho (este último es el gold estándar). El tratamiento suele incorporar la oxigenoterapia además del tratamiento de la enfermedad de base¹²¹. En pacientes con EPOC se ha descrito un fenotipo vascular que se caracteriza por hipoxemia con normocapnia o hipocapnia, muy baja capacidad de difusión y una disnea a mínimos esfuerzos con un patrón de limitación al ejercicio cardiovascular en presencia de una limitación al flujo aéreo leve o moderada¹²².
- **Insuficiencia respiratoria:** En pacientes con EPOC que presentan hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) en reposo, la oxigenoterapia continua ha demostrado un beneficio en la supervivencia y la calidad de vida. La oxigenoterapia continua (al menos 15 horas al día, incluyendo las horas de sueño) está indicada cuando la PaO_2 en reposo ≤ 55 mmHg, y también con una PaO_2 en reposo entre 56-59 mmHg con evidencia de daño orgánico por hipoxia (Incluyendo insuficiencia cardiaca derecha, hipertensión pulmonar o policitemia). El flujo de oxígeno debe ser el suficiente para mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg o una $\text{SpO}_2 > 90\%$ ¹²³.
- **Hipercapnia crónica:** En pacientes con EPOC en fase estable que presentan hipercapnia se recomienda la ventilación mecánica domiciliaria de alta intensidad a largo plazo por sus beneficios en supervivencia o en aquellos que se mantienen hipercápnicos a las dos a cuatro semanas tras un episodio de insuficiencia respiratoria hipercápnica que requiere soporte ventilatorio hospitalario por sus beneficios en prolongar el tiempo hasta el reingreso hospitalario o muerte¹²⁴.
- **Bronquitis crónica:** se define como la producción de expectoración durante al menos tres meses seguidos en dos años consecutivos. Es un factor de riesgo de

agudizaciones frecuentes y tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes¹²⁵. Si a pesar de un tratamiento inhalado óptimo presentan agudizaciones y bronquitis crónica, se pueden beneficiar de un tratamiento con mucolíticos/antioxidantes. La carbocisteína¹²⁶ y la N-acetilcisteína (NAC) a dosis altas, consideradas antioxidantes (600 mg/12 h) han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones, especialmente en pacientes de alto riesgo¹²⁶⁻¹²⁸. En pacientes agudizadores con bronquitis crónica puede utilizarse roflumilast, antiinflamatorio oral e inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que ha demostrado prevenir las agudizaciones¹²⁹ incluso al añadirse a la terapia triple y en especial en pacientes más graves que requieren ingreso hospitalario¹³⁰. GesEPOC sugiere el tratamiento con roflumilast en pacientes con EPOC y obstrucción grave, bronquitis crónica y agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado adecuado¹²⁸.

- **Bronquiectasias:** hasta el 70% de los pacientes agudizadores pueden presentar bronquiectasias¹³¹, las cuales pueden aumentar la inflamación subyacente aumentando la presencia de agudizaciones, lo cual se asocia a una mayor mortalidad¹³². En pacientes con EPOC y bronquiectasias se debe tratar el componente infeccioso y la hipersecreción mucosa de acuerdo con las normativas de tratamiento de las bronquiectasias¹³³.
- **Infección bronquial crónica (IBC):** Se define como el aislamiento de un mismo microorganismo potencialmente patógeno en al menos tres cultivos de esputo en un año, separados al menos un mes entre ellos¹³⁴. Se asocia a mayor frecuencia y gravedad de las agudizaciones y peor pronóstico¹³⁵. El tratamiento estará indicado en el caso de que el paciente presente agudizaciones frecuentes. En pacientes agudizadores está indicado el tratamiento a largo plazo con macrólidos si presentan al menos tres agudizaciones en el año previo a pesar de un tratamiento inhalado adecuado¹³⁶. Los macrólidos (habitualmente azitromicina) administrados de forma prolongada han demostrado reducir de forma significativa el número de agudizaciones y su efectividad se ha observado en pacientes con y sin bronquiectasias asociadas¹³⁷ Este tratamiento debe

reservarse a centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo, electrocardiograma, de bioquímica hepática y microbiológico para descartar infección por micobacterias. Existe escasa evidencia de la eficacia de este tratamiento más allá del año de seguimiento, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual¹³⁸. Actualmente, la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con antibióticos inhalados es escasa, pero es una alternativa a considerar en pacientes graves, con agudizaciones frecuentes e IBC con base en la experiencia existente en el tratamiento de la IBC en las bronquiectasias¹³⁴.

Adecuación del tratamiento durante el seguimiento

La adecuación del tratamiento debe realizarse en cada visita médica, evaluando posibles cambios en el nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de nuevos rasgos tratables⁵⁴.

Terapias biológicas en la EPOC

Desde hace años, se ha estudiado y evaluado una serie de terapias biológicas dirigidas frente a la inflamación neutrofílica que, hasta la actualidad, no han demostrado una clara eficacia clínica ni funcional.

Actualmente, los tratamientos biológicos dirigidos a la inflamación eosinofílica han obtenido una prometedora respuesta inicial abriendo la puerta a un futuro próximo de tratamientos con anticuerpos monoclonales para la EPOC estable, pero la población diana a la que se destine este tipo de terapia sea más pequeña de la inicialmente esperada, formada por pacientes con datos de inflamación T2 subyacente y con exacerbaciones frecuentes y/o graves a pesar de encontrarse en el techo terapéutico de su medicación inhalada.

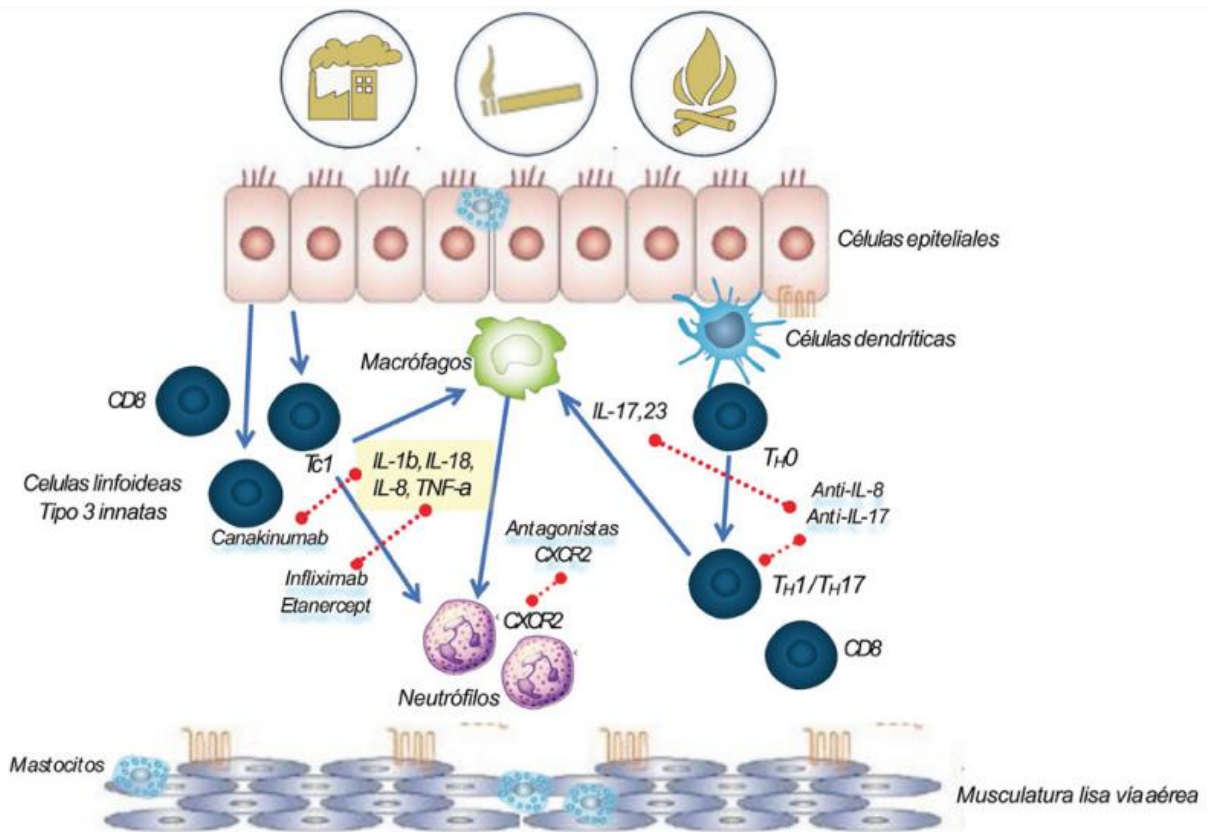


Figura 6. Objetivos de las terapias biológicas frente a la inflamación tipo 1 en la EPOC. Tomada de la referencia 139.

Es preciso continuar la investigación sobre terapias dirigidas a pacientes con inflamación T1, que es la más frecuente entre los pacientes con EPOC¹³⁹.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC

Nutrición

Se debe hacer una valoración del estado nutricional en todos los pacientes diagnosticados de EPOC⁵⁴. Pacientes con malnutrición (definida por la Organización Mundial de la Salud como un IMC < 18,5 kg/m²) deben recibir consejo dietético y soporte nutricional. Un bajo IMC conlleva a una mayor pérdida de la función pulmonar

(FEV1) y la obesidad limita la capacidad al ejercicio y puede asociarse a una apnea obstructiva del sueño (AOS) e hipoventilación¹⁴⁰.

Además, debemos valorar los niveles de vitamina D en pacientes EPOC dado que cuando son < 25 nmol/L se recomienda tratamiento sustitutivo con vitamina D, ya que la administración de esta parece reducir las exacerbaciones moderadas-graves¹⁴¹.

Actividad física y rehabilitación pulmonar

La falta de actividad física se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad, de hospitalización y exacerbación¹⁴², por lo que debe recomendarse de forma generalizada. Además, retrasa el deterioro de la función pulmonar, fortalece la musculatura, disminuye la disnea y los ingresos por exacerbación, mejora el acondicionamiento cardiopulmonar, aumenta la supervivencia y presenta beneficios psicológicos, siendo importante indicar al paciente que adapte el ejercicio a su nivel de disnea, gustos y preferencias.

La rehabilitación pulmonar mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC¹⁴³. Incluye un entrenamiento muscular, educación y cambios en los estilos de vida con el fin de mejorar la condición física y psicológica de los pacientes con enfermedad respiratoria crónica y promover conductas para mejorar el estado de salud a largo plazo. Deben ser derivados a rehabilitación pulmonar aquellos pacientes que con tratamiento farmacológico optimizado continúen presentando limitación por la disnea de grado ≥ 2 mMRC, o en el periodo comprendido en las 3 semanas después de una exacerbación¹⁴⁴.

Oxigenoterapia continua domiciliaria

Es un tratamiento que aumenta la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria y ha demostrado reducir el número de exacerbaciones, hospitalizaciones y mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida¹⁴⁵.

Sus indicaciones en pacientes con EPOC, estando con tratamiento óptimo son:

- PaO₂ ≤ 55 mmHg o SpO₂ ≤ 88%.
- PaO₂ entre 55-59 mmHg en reposo, con SpO₂ del 88-89%, cuando presentan signos o síntomas secundarios de la hipoxemia: poliglobulia secundaria, insuficiencia cardiaca derecha, cor pulmonale, hipertensión pulmonar, edemas secundarios a insuficiencia cardiaca, arritmias o alteración del estado mental en relación con insuficiencia respiratoria¹⁴⁰.

Se recomienda el uso de oxigenoterapia domiciliaria al menos 16 horas al día.

- Oxigenoterapia al esfuerzo: en los pacientes con EPOC estable y una desaturación arterial por debajo del 90% con el ejercicio, comprobada mediante la realización de una prueba de marcha de 6 minutos, se puede valorar la oxigenoterapia para deambular, debiendo comprobar su mejoría tras el tratamiento.
- Oxigenoterapia durante el sueño: la prescripción de OCD durante el sueño podría considerarse de manera individualizada en aquellos pacientes con desaturaciones nocturnas (SpO₂ < 90% durante más del 30% de la noche).
- Oxigenoterapia a alto flujo en situación estable: es un tratamiento recientemente introducido en pacientes EPOC. Mejora el aclaramiento mucociliar y el reclutamiento alveolar, reduce el espacio muerto y aumenta el lavado de CO₂. Actualmente poco se sabe sobre su utilidad en fase estable¹⁴⁰.

Ventilación no invasiva

En pacientes EPOC estables con hipercapnia y antecedentes de ingresos hospitalarios por insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis, se podría contemplar la VMNI domiciliaria a largo plazo. El objetivo de este tratamiento en la insuficiencia respiratoria crónica es disminuir el trabajo de los músculos respiratorios y corregir la hipoxemia y/o hipercapnia a través del aumento de la ventilación alveolar, mejorando así el intercambio gaseoso¹⁴⁶.

Deshabitación tabáquica

El tratamiento de la EPOC debe incluir el abandono tabáquico. Siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, es la medida más eficaz y costo-efectiva en el tratamiento de la EPOC, mejorando la salud de los pacientes y reduciendo la mortalidad. El abandono del tabaquismo ralentiza la progresión de la enfermedad¹⁴⁰. Se debe ofrecer consejo a todos los fumadores en cada acto asistencial, basado en la terapia cognitivo-conductual y en el tratamiento farmacológico en caso necesario.

Esta intervención, aumenta la tasa de abstinencia del tabaquismo a largo plazo.

Vacunación

La vacunación es una estrategia que reduce el riesgo de exacerbaciones relacionadas con las infecciones víricas y bacterianas, reduciendo la morbimortalidad. Actualmente están recomendadas:

- Vacuna antigripal anual: con virus inactivados muertos o vivos, se recomiendan en todos los pacientes con EPOC una vez al año, con reducción del riesgo de neumonías, exacerbaciones, hospitalizaciones y, por tanto, disminuyendo la morbilidad.
- Vacuna antineumocócica (PCV13 y PPSV23): reduce el riesgo de neumonías en menores de 65 años con EPOC grave¹⁴⁷. La PPV23 precisa de revacunación a los 5 años. En cuanto a la vacuna conjugada de 13 serotipos, no precisa en los adultos dosis de recuerdo, y aporta una mayor memoria inmunológica, por lo que es la recomendada en pacientes EPOC.
- Vacuna TDAP: en pacientes con EPOC para proteger del tétanos, difteria y tosferina, si no han sido vacunados en la adolescencia⁵⁵.
- Vacunación frente a la COVID-19: en relación con la pandemia COVID 19, está indicada la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2⁵.

Tratamiento quirúrgico de la EPOC

- **Cirugía de reducción de volumen:**

La bullectomía está indicada en pacientes con bullas gigantes (bulla que ocupa más del 30% del pulmón) con disnea limitante o neumotórax espontáneos secundarios¹⁴⁸.

También existen técnicas endoscópicas (válvulas unidireccionales, aplicación intrabronquial de sustancias que colapsan zonas enfisematosas, etc.) que han demostrado eficacia en casos seleccionados, por lo que pueden ser una opción en determinados pacientes^{148,149}.

- **Trasplante pulmonar**

El trasplante pulmonar está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada y expectativa de vida corta, a pesar de un tratamiento médico adecuado¹⁵⁰. Los objetivos son mejorar la supervivencia y la calidad de vida durante los años de vida ganados^{151,152}.

En general, la remisión de un paciente al hospital trasplantador para su valoración como candidato ha de considerarse cuando la supervivencia previsible, en un periodo de 2 o 3 años, sea inferior al 50% o cuando el deterioro funcional sea avanzado o rápidamente progresivo pese a las medidas terapéuticas instauradas^{150,151}, siendo las indicaciones generales:

- BODE 5-6 puntos y uno de los siguientes:
 - Exacerbaciones frecuentes
 - \uparrow BODE > 1 en los últimos 24 meses
 - Relación AP/aorta > 1 en TC
 - FEV1 20-25% predicho
- Deterioro de calidad de vida

- Deterioro clínico a pesar de tratamiento máximo (inhaladores, O2, rehabilitación, VMNI)
- Derivación simultánea a unidad de TP en candidatos a reducción de volumen endoscópica o quirúrgica

Así mismo, estaría indicado indicar el trasplante pulmonar cuando se cumpla:

- Índice BODE ≥ 7
- Otros factores adicionales:
 - FEV1 < 20%
 - Presencia de hipertensión pulmonar
 - Historia de exacerbaciones graves
 - Hipercapnia crónica

El trasplante pulmonar es un procedimiento complejo con elevada morbimortalidad perioperatoria. El proceso de evaluación de candidatos deberá incluir un estudio exhaustivo dirigido tanto a confirmar el grado de deterioro clínico y funcional como a rastrear la existencia de comorbilidades y condiciones médicas o psicosociales que puedan repercutir negativamente en los resultados, incrementando el riesgo habitual del procedimiento¹⁵³.

PRONÓSTICO

MORTALIDAD EN LA EPOC

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la EPOC es actualmente la tercera causa de muerte en el mundo, ocasionando más de tres millones de defunciones a nivel global cada año¹⁵⁴.

En 2020 en España las enfermedades respiratorias se situaron como cuarta causa de muerte con el 8.6% del total y una tasa de 89.6 fallecidos por cada 100.000 habitantes (102.7 fallecidos por cada 100.000 habitantes hombres y 77 fallecidos por cada 100.000 habitantes mujeres), situándose por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (24.3% del total de las defunciones), de los tumores (22.8%) y de las enfermedades infecciosas y parasitarias que incluyen la covid-19, virus identificado y virus no identificado (16.4%) según la CIE-10.

Con respecto al año 2019, las enfermedades del sistema respiratorio disminuyeron un 11%. De los 266.235 fallecidos en centros hospitalarios las enfermedades del sistema respiratorio representaron un 10.1%, disminuyendo con respecto al año previo en un 15.5%.

Por el contrario, de las 132.664 defunciones en domicilios particulares, las enfermedades del sistema respiratorio representaron un 6.8% del total, con un aumento del 8.9% respecto al año 2019¹⁵⁵.

En los países occidentales, en los últimos años, se ha producido un descenso de la prevalencia de fumadores, ha mejorado la sanidad y la economía y se han ampliado las opciones de tratamiento, con lo que las condiciones de vida de los pacientes con EPOC son más favorables.

Esto ha dado lugar al descenso en las tasas de mortalidad en estos pacientes, aunque sigue siendo un problema de considerable magnitud.

En Europa la tasa de mortalidad por EPOC en hombres y mujeres, estandarizada por edad para la población estándar europea, es de aproximadamente 18 por cada 100.000 habitantes por año. Los países con mayor mortalidad por EPOC en nuestro entorno son los anglosajones y los de Europa del este¹⁵⁶.

Esto coloca a España a nivel europeo en una posición intermedia en cifras de mortalidad; de los 19 países europeos con datos disponibles, nos situamos en la octava posición en mortalidad por EPOC en hombres y de las más bajas en mujeres¹⁵⁷.

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LA EPOC

Según los síntomas/signos:

La disnea es el síntoma principal de la EPOC, el más debilitante y con mayor peso dentro de los predictores clínicos de mortalidad¹⁵⁸.

La pérdida de peso ha sido considerada como un factor independiente para la mortalidad. Existe una clara asociación entre un bajo índice de masa corporal (IMC<25kg/m²) y una mayor mortalidad en la EPOC.

La anemia también se ha asociado a una mayor mortalidad, encontrando una correlación lineal entre los niveles de hemoglobina y la mortalidad y contribuyendo a una peor tolerancia al ejercicio por su asociación con la disnea¹⁵⁸.

Según la función pulmonar:

El FEV1 ha sido utilizado en la EPOC como principal variable determinante de la presencia de enfermedad, su gravedad y la respuesta a diferentes modalidades de tratamiento durante años. Aunque ninguna medida fisiológica por si sola puede capturar los múltiples factores que elevan el riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC, la disminución del FEV1 se ha asociado desde hace muchos años con el aumento de la mortalidad en esta enfermedad¹⁵⁸.

El tabaquismo es sin duda el principal factor etiológico de la EPOC. Por lo tanto, cambios en el estilo de vida, principalmente dejar de fumar, pueden reducir la disminución acelerada en FEV1 observada en pacientes susceptibles al promedio normal de disminución ajustado por edad ^{158,159}. No obstante, en algunos fumadores susceptibles que dejan de fumar los niveles de FEV1 aún disminuyen después del cese del hábito tabáquico. La intervención farmacológica con broncodilatadores inhalados de acción prolongada puede mejorar el FEV1 en más del 15% en el primer año.

La hiperinsuflación estática (fracción inspiratoria: capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total y la razón volumen residual con capacidad pulmonar total: RV/TLC) también ha sido asociada a una mayor mortalidad, incluso la hiperinsuflación predice la capacidad de ejercicio¹⁵⁸, medida por el test de la marcha de 6 minutos, que ha sido claramente correlacionada con la mortalidad de los pacientes con EPOC. Tanto una elevada RV/TLC como una corta distancia alcanzada en el test de la marcha, además de una edad avanzada, son predictores independientes para toda causa de mortalidad¹⁵⁹.

Según los índices multidimensionales:

Existen diferentes variables independientes que predicen la mortalidad en la EPOC, por lo que estas han sido incorporadas en índices multidimensionales que nos indican el estado del paciente. Se identificaron 4 variables fáciles de recoger (BODE) que predicen claramente el riesgo de mortalidad: el índice de masa corporal (IMC), el grado de obstrucción al flujo aéreo, la disnea (medida por la escala Medical Research Council [MRC]) y la capacidad de ejercicio (medido por el test de la marcha de 6 minutos). Se comprobó que el incremento del BODE aumenta el riesgo de mortalidad, demostrando que en el cuarto cuartil (índice BODE de 7 a 10) la mortalidad asciende al 80% en 52 meses. El BODE predice mejor la mortalidad que el FEV1 y además es un buen predictor de riesgo de hospitalización por exacerbación de la EPOC¹⁵⁸.

Otras variables que predicen mortalidad:

Se ha demostrado que el desenlace de los pacientes con EPOC está claramente ligado a la presencia, frecuencia e intensidad de las exacerbaciones, siendo mayor la mortalidad en aquellos con mayor número de exacerbaciones en el año y, además, al añadir la exacerbación al índice BODE mejora su capacidad predictiva¹⁶⁰. Por ello, se ha incorporado el índice multicomponente BODEx cuando no se dispone de test de la marcha y este se sustituye por las exacerbaciones. Tanto BODE como BODEx presentan una alta fiabilidad pronóstica en la valoración de la gravedad¹⁶¹.

En pacientes hospitalizados por reagudización de EPOC, el índice de Charlson, que cuantifica comorbilidades, se mostró como predictor independiente de mortalidad¹⁶².

Según la continuidad de cuidados recibidos, si estos son bajos, la mortalidad por todas las causas aumenta en pacientes con EPOC un 22%¹⁶¹.

FACTORES RELACIONADOS CON AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES EPOC

El cese del hábito tabáquico es la mejor estrategia para evitar la progresión de la enfermedad, reduciendo la mortalidad en un 50% con respecto a aquellos EPOC que continúan fumando¹⁶³.

Desde los años 80, se acepta que la oxigenoterapia domiciliar prolonga la supervivencia en pacientes con EPOC avanzada e hipoxemia grave (cifra basal de presión arterial de oxígeno <55mmHg) si se utiliza durante al menos 15h al día incluyendo las horas de sueño. Esta evidencia científica proviene de los resultados obtenidos en 2 grandes estudios controlados que se presentaron a principios de los años ochenta del siglo pasado: el británico del Medical Research Council y el norteamericano Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT).

La rehabilitación pulmonar se ha relacionado con una disminución de la mortalidad en la EPOC, pues mejora la disnea y la capacidad de ejercicio¹⁵⁸.

Ganar peso (>8kg/8semanas) es también un predictor significativo de supervivencia¹⁵⁸.

También se ha reconocido que la cirugía de reducción de volumen en pacientes seleccionados modifica el índice BODE reduciéndolo y que la ventilación no invasiva en las exacerbaciones con fallo respiratorio incide en la supervivencia¹⁵⁸.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Se conoce que el grado de obstrucción al flujo aéreo es una variable independiente de mortalidad, pero los pacientes con EPOC tienen una alta morbilidad, por lo que sería sensato pensar que, según el grado de afectación de la función pulmonar, pueden presentar distintas causas de mortalidad y conocer las mismas podría ayudar a implementar estrategias para disminuir dicha morbimortalidad según estos estratos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de este trabajo es analizar las causas de mortalidad en una gran cohorte de pacientes diagnosticados de EPOC y con un seguimiento a largo plazo e investigar la relación entre la mortalidad y el grado de limitación al flujo aéreo.

OBJETIVO SECUNDARIO

Como objetivo secundario, examinaremos la relación entre la función pulmonar de estos pacientes y la causa del éxitus, analizando qué factores influyen en la mortalidad de los pacientes con EPOC.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo. Los datos fueron obtenidos de una base de 596 pacientes provenientes de un trabajo previo de eficacia de la vacunación antineumocócica y que se empezó a recoger en octubre de 1999¹⁶⁴. Esta base se ha utilizado en conjunto con otras bases de otros investigadores formando el grupo COCOMIX¹⁶⁵ en España y en el CIA study internacional.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para poder utilizar su información médica anonimizada en los estudios médicos que de ella se derivaran al inicio del primer estudio, siendo el presente estudio, además, aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de Valme (con fecha del 22/02/22, código promotor TDCCC y código interno 2268-N-21; ver anexo I).

Tiempo de seguimiento: inicio y final:

Los pacientes fueron seguidos desde su incorporación al estudio hasta la fecha de su muerte conocida, en 435 pacientes (74,9%) había registro exacto de la fecha de fallecimiento y en 90 pacientes (15,5%) se consideró como final de seguimiento el último contacto que hubo con el paciente por parte de su médico/a de cabecera, médico/a de hospital o enfermero/a de área, aunque en el registro figuraran como fallecidos. 56 pacientes (9,6%) continuaban vivos a fecha 30 de marzo de 2023.

TÉCNICA DE MUESTREO Y RECLUTAMIENTO

Se trata de pacientes provenientes de las consultas extrahospitalarias y del hospital de la Unidad de Gestión Clínica del Hospital Universitario Virgen de Valme. Por tanto, son pacientes que provienen de una misma área sanitaria, con criterios similares en todos ellos, a diferencia de lo que sucede en otras grandes bases de pacientes provenientes de múltiples centros.

POBLACIÓN DIANA

Se incluyeron pacientes diagnosticados de EPOC mediante criterios clínicos y espirométricos

Se excluyeron pacientes que presentaran embarazo, inmunosupresión, neoplasia conocida, insuficiencia renal en diálisis, infección por VIH, hipogammaglobulinemia o asplenia.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Se registraron los datos de las siguientes variables:

- Variables demográficas: edad, sexo e índice de masa corporal.
- Variables clínicas: tabaquismo, grado de disnea, episodios de exacerbación de su EPOC, cualquier evento que pudiera tener significación clínica en su evolución (neumonías, neoplasias, etc.).
- Variables de función pulmonar: capacidad vital forzada (FVC), FEV1, FEV1%FVC en valores absolutos y en porcentajes con respecto a sus teóricos correspondientes.
- Causa de la muerte.

INSTRUMENTOS DE MEDIDA Y/O FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos demográficos, clínicos y espirométricos fueron obtenidos al inicio del estudio.

El diagnóstico de neumonía se hizo en base a la aparición de nuevos infiltrados concordantes con el proceso junto a clínica respiratoria típica. Se consideró neumonía nosocomial aquella que ocurría tras más de tres días de ingreso en el hospital o antes de cuatro días tras el alta hospitalaria.

Respecto al hábito tabáquico, se consideró exfumador al paciente que llevaba al menos 3 meses sin fumar.

Las exacerbaciones agudas de la EPOC fueron definidas según los criterios de Anthonisen, excluyéndose exacerbaciones de causas conocidas, como las debidas a neumonía, neumotórax, episodios de arritmias, etc.

La gravedad de la EA se evaluó como:

A) Leve: no cambios en el tratamiento.

B) Moderada: modificación en el tratamiento por parte de urgencias o médico de Atención Primaria del tratamiento.

C) Grave: ingreso hospitalario.

D) Muy grave: necesidad de VMNI o ingreso en UCI.

La causa de muerte en pacientes hospitalizados se determinó a través de la historia clínica informatizada del paciente. Para los fallecimientos ocurridos fuera del ámbito hospitalario, se contactó con el centro de salud, familiares, cuidadores o médicos, y la causa de la muerte se determinó con base en varios criterios clínicos.

Se consideró muerte de causa cardiovascular según la definición de Criterios CAPS (muerte ocurrida en la hora siguiente la aparición de síntomas o que ocurren en el últimas 24 horas desde que se atendió al paciente), muerte por infarto de miocardio (aparición repentina de síntomas con dolor/opresión torácica acompañada de disnea), accidente cerebrovascular (episodio neurológico súbito y con déficit persistente), o insuficiencia cardíaca congestiva (antecedentes de ortopnea, disnea paroxística y edema en el miembros inferiores).

Se definió como causa de la muerte para enfermedad neoplásica en pacientes con diagnóstico previo de cáncer registrado en informes clínicos y en pacientes sin un cuadro

clínico compatible con enfermedades cardiovasculares, infecciones o enfermedades respiratorias crónicas importantes en etapas avanzadas.

El fallo respiratorio se estableció como la causa de muerte en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad respiratoria crónica y al menos un ingreso previo o visita en la que se hizo referencia a la situación de insuficiencia respiratoria crónica grave en un estado estable y en aquellos sin un diagnóstico de cáncer terminal o historia clínica compatible con infección o insuficiencia cardíaca descompensada.

Se consideró muerte súbita en aquellas situaciones en las que no se encontró una causa de la muerte según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Según la OMS es aquella muerte que sucede de forma natural y no esperada en el transcurso de una hora desde la aparición del primer síntoma.

En los casos en los que no se disponía de información directa sobre la causa de la muerte esta se consideró de causa desconocida. En casos de insolación o suicidio, se aceptó la información proporcionada por la familia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 21 para Windows.

Las variables numéricas se expresan como la mediana y el rango intercuartílico o como la media y desviación estándar. La prueba de Mann-Whitney fue utilizada para la comparación de variables cuantitativas. Las variables cualitativas se compararon mediante el análisis de regresión de Cox. El método Kaplan Meier fue utilizado para generar curvas de supervivencia. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

El análisis multivariante se llevó a cabo mediante el análisis de regresión de Cox y la variable principal fue la muerte del paciente. Las variables que obtuvieron valores significativos en el análisis univariante se incluyeron como covariables.

La limitación al flujo aéreo se consideró como un parámetro, y los pacientes fueron estratificados como GOLD 2 (obstrucción moderada al flujo aéreo), GOLD 3 (obstrucción grave al flujo aéreo) y GOLD 4 (obstrucción muy grave al flujo aéreo).

RESULTADOS

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

De estos 596 pacientes iniciales, en 15 no se pudo obtener contacto ni información por lo que se excluyeron del estudio, analizando únicamente los 581 pacientes en los que sí se tuvo información contrastada, lo que supone una pérdida del 2,5% de los pacientes iniciales.

Se incluyeron en el estudio 581 pacientes, de los cuales 551 eran hombres (94,8%) y 30 mujeres (5,2%). Durante el periodo de seguimiento 525 pacientes fallecieron (90,4%).

La edad media \pm desviación estándar de los pacientes incluidos en la muestra fue de $65,17 \pm 9,59$ años. Por sexos, los hombres presentaron una edad media \pm desviación estándar de $65,91 \pm 9,40$ años y las mujeres de $62 \pm 12,14$ años. Según función pulmonar la edad media \pm desviación estándar de los pacientes con GOLD 2 fue de $65,90 \pm 10,56$ años, para los GOLD 3 fue de $66,13 \pm 9,19$ años y para los GOLD 4 fue de $64,14 \pm 8,47$ años.

El IMC medio global fue de $29,21 \pm 5,68$ kg/m², los hombres presentaron un IMC de $29,13 \pm 5,65$ kg/m² y las mujeres de $30,61 \pm 6,21$ kg/m².

En cuanto a la función pulmonar de los pacientes, la media \pm desviación estándar del FEV1 fue de $1152,82 \pm 414,28$ ml y en porcentaje respecto al teórico: $43,60 \pm 13,30\%$. Estratificando dicho FEV1 según clasificación de GOLD, 201 pacientes (34,60%) presentaban un patrón obstructivo moderado, 280 pacientes (48,20%) un patrón obstructivo grave y 100 pacientes (17,20%) un patrón obstructivo muy grave.

El grado medio de disnea cuantificado por la mMRC fue de $2,4 \pm 1$ y el índice de Charlson de $2,1 \pm 1,8$. En cuanto al IPA (Índice Paquetes-año), la media global fue de $50,4 \pm 21,6$.

El 39,8% (117) de los pacientes presentaron algún tipo de neoplasia.

Tabla 1. Distribución demográfica y resultados de los 581 participantes del estudio

	Total (n=581)	Fallecidos (n=525)	Vivos (n=56)	p
Edad (años)	65,7±9,6	67,1±8,7	53,1±8,2	<0,001
Sexo				
Hombres	551 (94,8%)	500 (86,1%)	51 (8,8%)	0,196*
Mujeres	30 (5,2%)	25 (4,3%)	5 (0,9%)	
IMC (kg/m ²)	29,2±5,7	29,1±5,7	30,6±5,8	0,101
FVC (ml)	2126,2±640,2	2055,9±592,9	2784,3±695,6	<0,001
FVC (%)	54,1±11,0	62,1±15,1	71,2±14,5	<0,001
FEV1 (ml)	1152,8±414,3	1108,6±388,1	1567,1±426,5	<0,001
FEV1 (%)	43,6±13,3	42,9±13,3	49,6±11,4	<0,001
FEV1%FVC	63,0±15,3	53,9±11,1	56,3±9,2	<0,001
Grado disnea mMRC	2,4±1,0	2,42±1,0	2,1±0,9	0,012
Índice de Charlson	2,1±1,8	2,2,1±1,9	1,3±0,7	<0,001
IPA (paq-año)	50,4±21,6	51,4±21,8	40,6±16,8	<0,001
Neoplasia	117 (39,8%)	106 (20,2%)	11 (19,6%)	1,000
GOLD (n/%)				
Grado 2	201 (34,6%)	171 (29,4%)	30 (5,2%)	0,001
Grado 3	280 (48,2%)	257 (44,2%)	23 (4,0%)	
Grado 4	100 (17,2%)	97 (16,7%)	3 (0,5%)	
AEPOC	488 (84%)	443 (76,2%)	45 (7,7%)	0,44
AEPOC ambulatoria	5,9±6,4	6±6	7±8	0,35
Ingreso por AEPOC	1,4±2,6	2±3	1±2	0,003

IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen espiratorio forzado en un segundo; IPA, índice de paquetes-año; clasificación GOLD, grados 2 a 4; AEPOC, agudización de EPOC.

Valores numéricos expresados como medias y desviación estándar. Valores cualitativos expresado como porcentajes.

Comparación realizada por la prueba de Mann-Whitney para valores cuantitativos.

Comparación realizada por prueba de Chi-cuadrado para valores cualitativos.

*** Comparación realizada con la prueba exacta de Fisher.**

Del global de pacientes, 488 (84%) presentaron agudizaciones, con una media de $5,9 \pm 6,4$ de exacerbaciones por EPOC tratadas de manera ambulatoria y $1,4 \pm 2,6$ ingresos por dicho motivo.

En comparativa, los fallecidos fueron en su mayoría hombres con una media de edad más elevada, un IMC más bajo y peor función pulmonar. Así mismo y de forma significativa, presentaban un mayor grado de disnea medida por la mMRC, un índice de Charlson más elevado y un IPA superior a los no fallecidos.

La media de ingresos por exacerbación de EPOC también fue superior comparativamente en el grupo de los fallecidos.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

El lugar más frecuente de fallecimientos fue la planta de hospitalización 275 (52,40%) seguido por el domicilio del paciente 86 (16,4%).

Las muertes debidas a causas cardiovasculares incluyeron la insuficiencia cardíaca congestiva (29 casos), la cardiopatía isquémica (23 casos), el accidente cerebrovascular y la muerte súbita (15 casos respectivamente), la isquemia vascular (8 casos), el shock cardiogénico (5 casos), el tromboembolismo pulmonar (2 casos), la trombosis mesentérica (2 casos) y un caso de embolia grasa, Rendu-Osler y aneurisma de aorta respectivamente.

Los fallecimientos secundarios a causas infecciosas fueron debidos en su mayoría a neumonías (43 casos), la mayoría de ellas sin aislamiento conocido, a sepsis de diferentes orígenes no pulmonares (13 casos) y un caso de osteomielitis.

Entre las muertes por neoplasia, la más frecuente fue la de pulmón (46 casos), seguida de la neoplasia vesical y colorrectal (15 casos respectivamente), esófago-gástrica (7 casos), neoplasia orofaríngea (6 casos), hepatobiliar (4 casos), neoplasia de páncreas y cerebral (3 casos cada una), y neoplasia de parótida, próstata, renal y mieloma (un caso cada una respectivamente).

Las muertes debidas a causas digestivas fueron la cirrosis (6 casos), pancreatitis (4 casos), colecistitis (3 casos), obstrucción intestinal y hemorragia digestiva (2 casos respectivamente) y un caso de perforación intestinal, colitis isquémica y complicación postquirúrgica.

Las muertes debidas a otras causas incluyeron el Alzheimer (4 casos), la insuficiencia renal (5 casos), el suicidio (3 casos) y un caso de golpe de calor.

Tabla 2. Causas de muerte de los 525 fallecidos en el estudio.

	GOLD			
	Moderado N= 171 (%)	Severo N= 257 (%)	Muy severo N= 97 (%)	Total N= 525 (%)
Insuficiencia respiratoria	44 (25,7)	107 (41,6)	59 (60,8)	210 (40,0)
Cardiovascular	47 (27,5)	44 (17,1)	10 (10,3)	101 (19,2)
Cáncer	42 (24,6)	50 (19,5)	15 (15,5)	107 (20,4)
Neumonía	11 (6,4)	22 (8,6)	10 (10,3)	43 (8,2)
Infección no respiratoria	8 (4,7)	5 (1,9)	1 (1,0)	14 (2,7)
Gastrointestinal	10 (5,8)	10 (3,9)	0 (0)	20 (3,8)
Otras	3 (1,8)	9 (3,5)	1 (1,0)	13 (2,5)
Desconocida	6 (3,5)	10 (3,9)	1 (1,0)	17 (3,2)

La causa más frecuente de mortalidad de forma global fue la insuficiencia respiratoria 210 (40,0%), seguida de las neoplasias 107 (20,4%), las enfermedades cardiovasculares 101 (19,2%) y las neumonías 43 (8,2%).

Las causas de muerte estratificadas por la clasificación GOLD se muestran en la tabla 2.

Si estratificamos la mortalidad por función pulmonar, los pacientes con obstrucción moderada al flujo aéreo presentan como principal causa de defunción las enfermedades cardiovasculares 47 (27,5%), seguidas de la insuficiencia respiratoria 44 (25,8%), las neoplasias 42 (24,6%) y la neumonía 11 (6,4%). En los pacientes con obstrucción al flujo aéreo grave y muy grave, encontramos como primera causa de muerte la derivada de la propia enfermedad, es decir, la insuficiencia respiratoria 107 (41,6%) y 59 (60,8%) respectivamente, seguida de las neoplasias 50 (19,5%) y 15 (15,5%), de las enfermedades cardiovasculares en tercer lugar 44 (17,1%) y 10 (10,3%) y en cuarto puesto la neumonía 22 (8,6%) y 10 (10,3%).

ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

El análisis univariante y multivariante de las variables para ambos grupos fue realizado mediante la regresión de Cox, los resultados se muestran en la tabla 3.

En el análisis univariante observamos que los hombres tienen mayor riesgo de muerte que las mujeres, sin embargo, esto no se objetiva de forma significativa en el análisis multivariante cuando el sexo actúa como covariable.

En cuanto a la edad, en ambos análisis se confirma un aumento del riesgo de muerte de 1,06 a mayor edad.

Respecto al IMC, objetivamos que el riesgo de muerte disminuye a mayor valor de forma significativa en ambos análisis, por lo que actúa como factor protector. IMC bajos tendrían mayor riesgo de mortalidad (pacientes desnutridos, caquéticos etc.).

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante de mortalidad en 581 pacientes con EPOC

	Análisis univariante				Análisis multivariante			
	IC 95%				IC 95%			
	HR	Inf	Sup	p	HR	Inf	Sup	p
Edad (años)	1,06	1,05	1,07	<0,0001	1,06	1,05	1,08	<0,0001
Sexo								
Mujeres	Referencia							
Hombres	1,51	1,01	2,26	0,04	1,12	0,70	1,79	0,62
IMC	0,97	0,96	0,99	<0,0001	0,98	0,96	0,99	0,01
IPA	1,01	1,01	1,02	<0,0001	1,00	1,00	1,01	<0,0001
Í. Charlson	1,20	1,15	1,26	<0,0001	1,12	1,08	1,19	<0,0001
Disnea mMRC	1,22	1,12	1,32	<0,0001	1,24	1,12	1,37	<0,0001
Neoplasia								
No	Referencia							
Sí	1,06	0,86	1,31	0,55				
GOLD								
Moderado	Referencia							
Grave	1,37	1,13	1,67	0,001	1,38	1,12	1,69	0,002
Muy grave	2,15	1,67	2,77	<0,0001	2,04	1,50	2,76	<0,0001
Total AEPOC	0,98	0,97	0,99	<0,0001	1,06	1,02	1,09	0,002
AEPOC ambulatorias	0,96	0,95	0,98	<0,0001	0,89	0,85	0,93	<0,0001
Ingresos AEPOC	1,00	0,98	1,03	0,58				

IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen espiratorio forzado en un segundo; clasificación GOLD, grados 2 a 4; IPA, índice paquetes-año; EA, exacerbaciones agudas.

El IPA y un mayor grado de disnea (mMRC) influyen de forma negativa en la supervivencia de los pacientes, así como un puntaje mayor en el índice de Charlson de forma significativa.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto al diagnóstico de neoplasias, tampoco en el análisis multivariante.

En cuanto a los estadios de GOLD, el riesgo de muerte aumenta a medida que la función pulmonar declina de forma significativa en ambos análisis, duplicándose el riesgo de muerte de los EPOC con obstrucción al flujo aéreo grave respecto a los moderados (HR 2,15; IC95% 1,67-2,77, $p < 0,0001$).

El número de agudizaciones también ensombrece el pronóstico, siendo además más favorable para la supervivencia de los pacientes un menor nivel de gravedad de las mismas.

En la tabla 4 se muestra un análisis univariante de los factores cuantitativos que influyen en la mortalidad estratificados por los estadios de GOLD.

En todos ellos, la edad, el IPA y la función pulmonar medida en mililitros muestran valores significativos, es decir, en cualquiera de los grupos estratificados por función pulmonar, una mayor edad, un menor IMC y un mayor IPA actuaron como factores que aumentaban la mortalidad de forma independiente.

Así mismo, los pacientes con moderada obstrucción al flujo aéreo presentaron mayor número de ingresos y los pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo un mayor número de exacerbaciones totales de forma significativa.

En la tabla 5 se muestran las variables cualitativas asociadas a mortalidad estratificadas por función pulmonar. En el análisis univariante, se objetiva en el grupo con obstrucción moderada al flujo aéreo mayor probabilidad de muerte en los pacientes fumadores, varones y aquellos que requirieron ingreso en planta o UCI por exacerbación aguda de EPOC, si bien los valores no alcanzan la significación estadística.

En los grupos con obstrucción grave y muy grave al flujo aéreo los pacientes presentaban un mayor riesgo de presentar neoplasia si bien el valor no alcanzó la significación estadística.

En cuanto a la gravedad de las agudizaciones, los pacientes que precisaron ingreso en UCI presentaron mayor riesgo de mortalidad sin llegar a la significación estadística. En todos los grupos, los pacientes que precisaron VMNI, presentaron menor riesgo de mortalidad, siendo estas diferencias significativas en el grupo de pacientes con EPOC GOLD 3.

Estas funciones de supervivencia según la gravedad de las exacerbaciones estratificadas por grupos GOLD pueden objetivarse en la figura 7.

Tabla 4. Características demográficas y funcionales, según categoría GOLD de 581 pacientes con EPOC

Factores	GOLD 2=201			GOLD 3=280			GOLD 4=100		
	Fallecidos= 171	Vivos= 30	p	Fallecidos= 257	Vivos= 23	p	Fallecidos= 97	Vivos= 3	p
Edad	68 (63-75)	54,5 (46-61)	<0,0001	68 (63-73)	53 (46-59)	<0,0001	66 (59,5-70)	53 (45-53*)	0,01
IMC	29,62 (26-33,7)	29,2 (26-32)	0,78	28,8 (25,8-32,4)	29,8 (27,5-37,2)	0,18	26,6 (23,6-30,5)	30,5 (29,7-30,5*)	0,07
FVC (ml)	2400 (2060-2770)	3085 (2637,5-3522,5)	<0,0001	1970 (1625-2325)	2530 (2000-3140)	<0,0001	1530 (1305-1875)	1920 (1880-1920*)	0,05
FVC%	73 (66-81)	75 (66,5-89)	0,223	59 (51-69,5)	63 (55-73)	0,09	44 (38-51)	55 (43-55*)	0,22
FEV1 (ml)	1490 (1260-1680)	1870 (1705-2097)	<0,0001	1020 (860-1160)	1300 (1050-1480)	<0,0001	660 (580-765)	870 (710-870*)	0,03
FEV1%	59 (55-62)	59 (53,8-63)	0,94	40 (34,5-45)	43 (36-47)	0,09	26 (22,5-27)	26 (25-26*)	0,67
FEV1% FVC	63 (56-70)	59,5 (54-68,3)	0,38	53 (44,5-61)	51 (47-60)	0,98	43 (36-49)	39 (34-39*)	0,62

IPA	48 (41-56)	38 (28,8-46)	0,001	50 (43-56)	42 (36-53)	0,01	49 (44-64)	33 (25-33*)	0,01
mMRC	2 (1-3)	2 (1-2)	0,56	2 (2-3)	2 (2-3)	0,80	4 (3-4)	3 (1-3*)	0,34
Ingresos EA	0 (0-1)	0 (0-0)	0,03	1 (0-2)	1 (0-1)	0,32	1 (0-3)	1 (0-3,5)	0,58
Total EA	4 (1-10)	3,5 (2-10,75)	0,95	6 (2-10)	6 (4-18)	0,04	6 (2-11)	8 (2-12)	0,25

IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen espiratorio forzado en un segundo; IPA, índice paquetes-año; EA, exacerbaciones agudas. Valores expresados en medianas (rango intercuartílico).* Valores expresados en medianas (rango intercuartílico 25-50).

Tabla 5. Análisis univariante de muerte según la categoría GOLD en 581 pacientes con EPOC

	GOLD 2= 201					GOLD 3= 280					GOLD 4=100				
	N	HR	IC 95%		p	N	HR	IC 95%		p	N	HR	IC 95%		p
			Inf	Sup				Inf	Sup				Inf	Sup	
Fumador	No=12	Ref.				No=10	Ref.				No=0	Ref.			
	Sí= 189	1,24	0,66	2,35	0,50	Sí=270	0,92	0,49	1,74	0,80	Sí=100				
Sexo	M=14	Ref.				M=16	Ref.				M=0	Ref.			
	H=187	1,32	0,71	2,44	0,36	H=264	1,43	0,83	2,45	0,19	H=100				
Neoplasia	No=153	Ref.				No=225	Ref.				No=84	Ref.			
	Sí=48	0,99	0,69	1,40	0,95	Sí=55	1,18	0,87	1,61	0,28	Sí= 16	1,57	0,90	2,73	0,10
AEPOC	No=44	Ref.				No=38	Ref.				No=11	Ref.			
	Sí=157	0,94	0,65	1,37	0,76	Sí=242	0,76	0,53	1,08	0,13	Sí=89	1,00	0,52	1,89	0,99
Gravedad EA	NoEA=4	Ref.				NoEA=42	Ref.				NoEA=11	Ref.			
	5														
	EAA=100	0,84	0,56	1,24	0,38	EAA=121	0,83	0,58	1,20	0,34	EAA=33	1,09	0,54	2,20	0,80
	EAIN=44	1,17	0,74	1,83	0,49	EAIN=85	0,82	0,56	1,21	0,33	EAIN=34	1,19	0,59	2,40	0,61
	VMNI=6	0,80	0,33	1,90	0,61	VMNI=22	0,55	0,32	0,94	0,03	VMNI=11	0,56	0,24	1,30	0,18
	UCI=6	2,14	0,90	5,10	0,08	UCI=10	1,93	0,95	3,89	0,06	UCI=11	1,35	0,57	3,19	0,48

EA, exacerbaciones agudas; EAA, exacerbaciones agudas ambulatorias; EAIN, exacerbaciones agudas que precisan ingreso; VMNI, Ventilación Mecánica No Invasiva; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos.

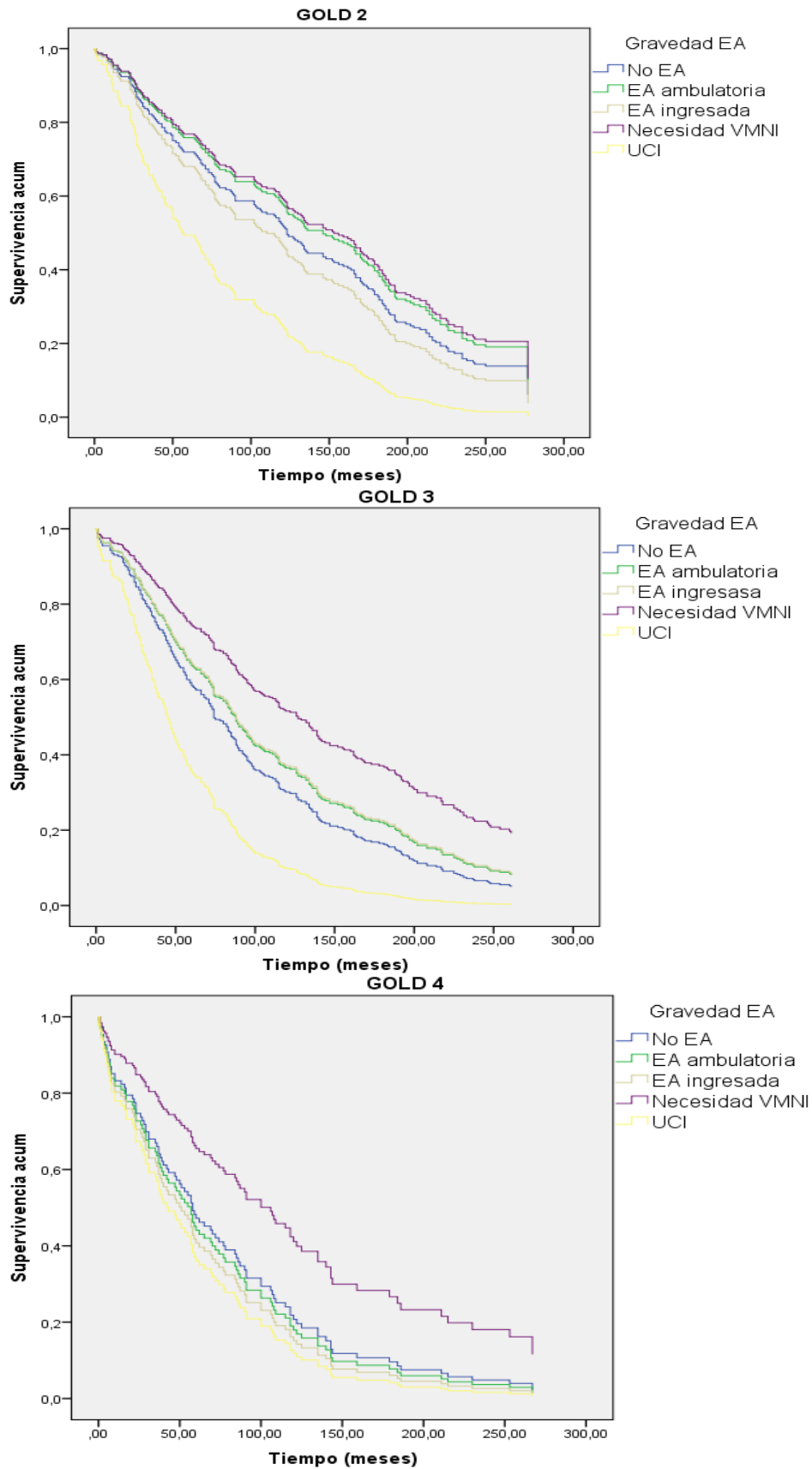


Figura 7. Funciones de supervivencia según la gravedad de exacerbaciones agudas por EPOC estratificado por clasificación GOLD.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función del grado de obstrucción según los grados de obstrucción de la GOLD se muestran en la Figura 8.

En cuanto a la supervivencia, el grupo de EPOC con moderada obstrucción al flujo aéreo presentó una mediana de supervivencia de 10,58 años (IC95%: 8,92 a 12,23), para los EPOC con obstrucción grave al flujo aéreo fue de 7,25 años (IC95%: 6,30 a 8,19) y para los EPOC con obstrucción muy grave al flujo aéreo fue de 4,75 años (IC95%: 3,77 a 5,72).

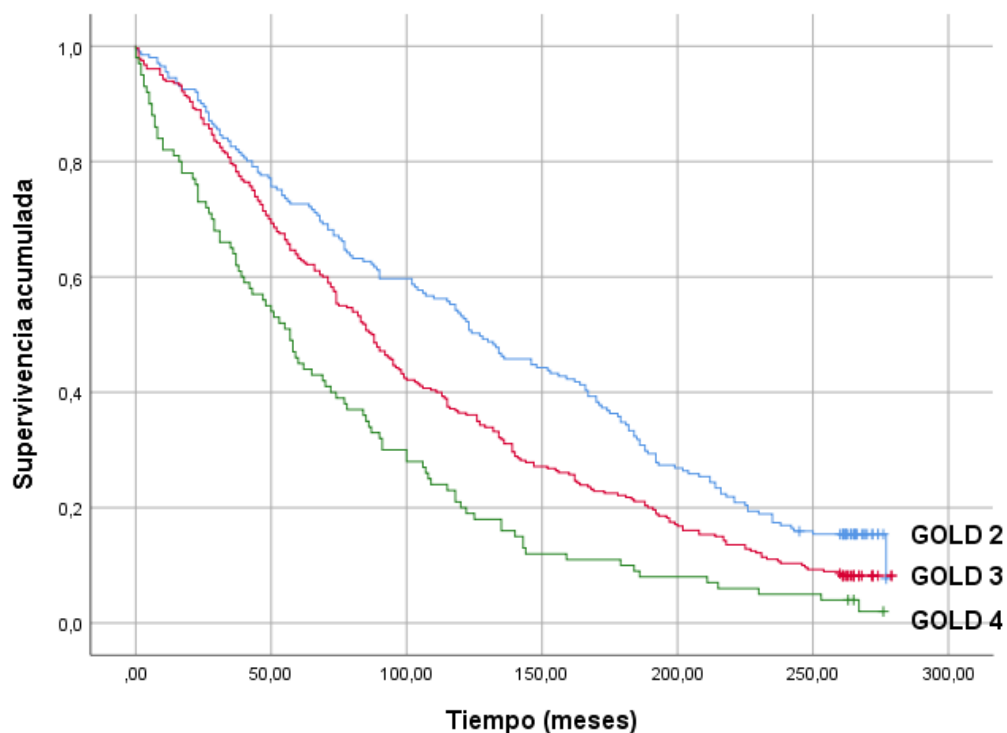


Figura 8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier por estadios GOLD en pacientes con EPOC.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La cohorte comprende a un total de 581 pacientes con EPOC cuyo seguimiento ha sido de casi 24 años, tiempo muy superior al de la mayoría de las series publicadas.

Como variables asociadas a mortalidad de forma global se encontraron la edad, el FVC, el FEV1, FEV1%FVC, el grado de disnea según la mMRC, el índice de Charlson, el estadio GOLD y los ingresos por agudización de EPOC. La edad, el IMC, el IPA, el índice de Charlson, el grado de disnea, el FEV1 y el número de exacerbaciones fueron factores independientes de supervivencia en nuestra cohorte.

Estos datos respaldan los hallazgos ya descritos en la literatura, que sugieren que el aumento de la edad se asocia con una peor supervivencia ^{166,167}.

Respecto al género, se objetivó en el análisis univariante que los hombres presentaban más riesgo de mortalidad que las mujeres (HR 1,51, IC95% 1,01-2,26, $p < 0,04$), dato que no se confirmó en el análisis multivariado en el que no se observó diferencias por géneros, cuyos datos coinciden en su primera parte con lo descrito en algunos estudios respecto a que las pacientes EPOC tienen un mejor pronóstico en comparación con los hombres, si bien es cierto que en otros con cohortes de décadas similares como el de Martínez et al ¹⁶⁶ tampoco observó dichas diferencias. Este dato debe ser tomado con cautela, debido al bajo número de mujeres EPOC incluidas en nuestro estudio, proporción que concuerda con el bajo número de pacientes mujeres diagnosticadas de EPOC en el momento en que se inició el seguimiento de la cohorte ^{30,168}

Según Rabinovich et al ¹⁶⁹ el tabaco es el factor de riesgo más importante para la EPOC además de ser un factor de riesgo importante para muchas de sus consecuencias sistémicas y comorbilidades. El tabaquismo además ha sido asociado con la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo sistémico y la inflamación, factores que también se han asociado con disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. La presencia de esta inflamación sistémica ha sido demostrada en pacientes con EPOC sobre todo cuando la enfermedad es grave o durante las exacerbaciones y se asocia con una disminución acelerada de la función pulmonar.

Sin embargo, en nuestra cohorte el tabaquismo activo no se ha asociado de forma significativa a un aumento de mortalidad, pero sí el índice de paquetes año, es decir, el consumo acumulado de tabaco del paciente a lo largo de su vida, tanto de forma global como estratificado por función pulmonar.

En cuanto a las causas de muerte, las enfermedades cardiovasculares con un 19,2% del porcentaje global, son la tercera causa global de muerte de los pacientes incluidos en el estudio y la primera causa de muerte en los EPOC GOLD 2 representando en dicho subgrupo el 27,5% de los fallecimientos, quedando relegadas al tercer lugar para los pacientes con EPOC GOLD 3 y GOLD 4, es decir, estas enfermedades afectan con mayor gravedad a pacientes con moderada obstrucción al flujo aéreo coincidiendo con lo descrito en otros artículos ¹⁷⁰⁻¹⁷².

En este sentido, es conocido que la EPOC es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, por cada 10% de disminución en el FEV1, la mortalidad cardiovascular aumenta en aproximadamente un 28% y los eventos coronarios no fatales aumentan en aproximadamente un 20% en la EPOC leve a moderada ¹⁷⁰⁻¹⁷².

La segunda causa de muerte en los pacientes con EPOC de nuestra cohorte fueron las neoplasias con un 20,4% del total, ocupando el tercer lugar entre los pacientes con EPOC GOLD 2. El cáncer más letal fue el de pulmón representando el 43% de las neoplasias.

En contraste con lo descrito en otras series ^{173,174}, no encontramos diferencias significativas en términos de mortalidad respecto a los pacientes EPOC con y sin neoplasia, si bien en el análisis univariante global los pacientes presentaban más riesgo de mortalidad no alcanzó la significación estadística (HR 1,06; IC95% 0,86-1,31, p<0,55). Tampoco hubo diferencias significativas en el análisis multivariante ni al estratificar a los pacientes por función pulmonar.

El cáncer de pulmón, que es la primera causa de muerte por cáncer, se diagnostica habitualmente en estadios avanzados con una supervivencia media a cinco años del 12% ^{175,176}. En nuestro país, el CP es el tercer tumor en frecuencia, diagnosticándose alrededor de 29.000 casos nuevos al año ¹⁷⁷.

El consumo de tabaco es el factor etiopatogénico más importante (siete de cada 10 casos), factor de riesgo que comparte con la EPOC, por lo que evitar el hábito tabáquico y la implantación de medidas de detección precoz pueden reducir las tasas de morbilidad del cáncer de pulmón. El principal objetivo de los programas de cribado de cáncer es diagnosticarlo, en estadios iniciales, cuando es curable ^{175,177,178}.

Ensayos como el National Lung Screening Trial (NLST) ¹⁷⁹ y el NEderlands Leuvens longkanker Screenings ONderzoek (NELSON) ¹⁸⁰ demuestran una reducción de la mortalidad que justifican la implantación del cribado en población de riesgo.

Las neumonías son la cuarta causa de muerte de nuestra serie (8,2%). La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda que tiene una incidencia de 3-8 casos/1.000 habitantes, y que aumenta con la edad y las comorbilidades. El neumococo es el microorganismo más frecuentemente implicado en la neumonía adquirida en la comunidad en los adultos (30-35%). El 40% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que tienen EPOC requieren ingreso hospitalario, y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos. La enfermedad neumocócica, según la OMS, es la primera causa de muerte prevenible en el mundo en niños y adultos. Entre las estrategias para prevenir la Enfermedad Neumocócica Invasiva se encuentra la vacunación ¹⁸¹.

En la EPOC los mecanismos de defensa locales están alterados, permitiendo que gérmenes que en condiciones normales serían eliminados, puedan persistir colonizando la vía aérea de forma crónica ¹⁸². Estudios del microbioma han mostrado en estos pacientes una gran diversidad de bacterias, y se han identificado, en muestras obtenidas de varias localizaciones del árbol bronquial, tales como esputo, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar o mucosa bronquial, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Fusobacterium* y *Neisseria*, entre los más frecuentes¹⁸³.

Estudios epidemiológicos apuntan a una mayor frecuencia de neumonías en los pacientes con EPOC. Dada la importancia de las infecciones respiratorias en los pacientes con EPOC, una medida recomendada en las guías de práctica clínica es la prevención de las mismas. La vacunación antigripal se recomienda desde hace tiempo,

y en los últimos años se ha añadido a esta recomendación la prevención de la infección neumocócica con la vacuna conjugada de 13 serotipos ¹⁸¹.

La insuficiencia respiratoria secundaria a la EPOC fue la primera causa de muerte global de los pacientes de nuestra cohorte (40%), ocupando también el primer lugar entre los pacientes con obstrucción severa y muy severa al flujo aéreo.

Estos datos se asemejan a los descritos en el estudio Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) ¹⁸⁴ donde la causa de la muerte se atribuyó a la EPOC en el 27%, causas cardiovasculares en el 26%, otras causas respiratorias en el 9% y cáncer en el 21%, con el 10% con otras causas y el 8% de causas desconocidas.

El FEV1 ha sido utilizado en la EPOC como principal variable determinante de la presencia de enfermedad, su gravedad y la respuesta a diferentes modalidades de tratamiento. El grado de obstrucción ha sido ampliamente estudiado y en la mayoría de casos se ha relacionado con la mortalidad ^{166,185-189}. El riesgo relativo de morir por cada aumento de 1% en el FEV1 en los diferentes estudios oscila entre 0,94-0,97%. En el estudio de Ries et al ¹⁸⁸ el riesgo se calculó por cada 100ml de aumento del FEV1 y hallaron un riesgo relativo de 0,84. Schols et al ¹⁹⁰ no hallaron un aumento del riesgo relativo de morir por el cambio en el FEV1 una vez ajustado el análisis con la edad, el IMC y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂). Anthonisen et al ¹⁸⁹ analizaron el FEV1 basal y postbroncodilatador, y aunque ambos podían predecir la supervivencia, el postbroncodilatador tenía un mayor peso.

En nuestra serie los pacientes que fallecieron presentaban menor FEV1 ($p < 0,0001$) tanto de forma global como al estratificar a la cohorte por categorías GOLD.

Además, como puede objetivarse en el análisis univariante y multivariante la probabilidad de muerte aumentaba a medida que aumentaba la obstrucción al flujo aéreo, llegando a duplicarse para los pacientes con un FEV1 menor al 35% en comparación con los que presentaban un FEV1 superior al 50% de forma significativa (RR 2,04; IC95% 1,50-2,76; $p < 0,0001$).

En cuanto a la importancia del estado nutricional, el IMC fue un factor independiente de mortalidad, tanto en el análisis univariante como en el multivariante observamos que

los pacientes fallecidos presentaban un IMC más bajo, además de disminuir este de forma progresiva en los pacientes con peor flujo aéreo.

Respecto a la disnea, es el síntoma fundamental y más debilitante en pacientes con EPOC, en nuestro estudio se ha valorado mediante la escala Medical Research Council dyspnea questionnaire modificada. Por una parte, hubo diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que no, confirmándose dicha variable como predictora independiente de supervivencia en el análisis multivariante ($p < 0,0001$). Sin embargo, la tasa de supervivencia no se relacionó significativamente con la estadificación de la EPOC basada en el FEV1, por lo que concluimos que el nivel de disnea tuvo un efecto más significativo sobre la supervivencia que sobre la gravedad de la enfermedad según el nivel de flujo aéreo. Esto coincide con lo descrito en otras series como la de Nishimura et al ¹⁸⁵.

Las comorbilidades tienen una influencia significativa en la calidad de vida del paciente, el uso de recursos y el pronóstico de la EPOC. En nuestra cohorte se registraron mediante el índice de Charlson, objetivándose diferencias significativas en términos de mortalidad, las cuales fueron confirmadas tanto en el análisis univariante como en el multivariante. El puntaje promedio fue de 2,1 de forma global, ligeramente inferior al registrado en otras series como la del estudio ESMI ¹⁹¹

El estudio ESMI evaluó a pacientes con EPOC que fueron hospitalizados por exacerbación realizándose un seguimiento de 3 meses tras ser dados de alta. Recogieron las comorbilidades de los pacientes según el índice de Charlson junto a un cuestionario específico que incluía patologías que se consideraron relevantes. El puntaje promedio en el índice de Charson fue de 3,1 y las comorbilidades más comúnmente observadas en este índice fueron la insuficiencia cardíaca (32,8%), diabetes sin complicaciones (28,4%) y cardiopatía isquémica (20,8%).

El impacto de las exacerbaciones de la EPOC ha sido identificado en varios estudios como factor independiente en el curso de la enfermedad, demostrándose un aumento de la mortalidad a mayor frecuencia y severidad de las exacerbaciones, sobre todo en aquellos enfermos que requieren ingreso hospitalario ^{160,192}.

En nuestra serie, hasta un 76,2% de los pacientes fallecidos en contraposición al 7,7% de los supervivientes presentaron alguna agudización de EPOC a lo largo del seguimiento, requiriendo ingresos por dicha causa con mayor frecuencia ($p=0,003$). En el análisis multivariante, también encontramos que un mayor número de agudizaciones por EPOC era factor independiente de mortalidad (HR 1,06, IC95% 1,02-1,09, $p=0,002$).

Varios estudios han demostrado que las exacerbaciones de la EPOC afectan la progresión de la enfermedad. Donaldson et al ¹⁹³ demostraron que los pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes presentaban una disminución acelerada, en torno al 25% del FEV1. Kanner et al ¹⁹⁴ también demostraron que los episodios de infecciones respiratorias afectan la disminución del FEV1.

Un estudio reciente de COPDGene ¹⁹⁵ mostró que el efecto de las exacerbaciones sobre la disminución del FEV1 fue mayor en pacientes con EPOC leve (estadio GOLD 1), presentando con cada evento una disminución adicional de 23 ml/año.

Otros estudios ¹⁹⁶ reportan tasas de mortalidad tras la primera exacerbación de la EPOC del 50 % a los 3,6 años y del 75 % a los 7,7 años. Además, con cada nueva exacerbación hospitalaria, el riesgo de muerte aumentaba y el intervalo entre hospitalizaciones disminuía con el tiempo. Para las EPOC que requirieron hospitalización, en los pacientes de mayor edad, mayor PaCO₂ arterial, uso prolongado de corticosteroides orales o ingreso en la unidad de cuidados intensivos la mortalidad aumentaba.

En nuestra cohorte, los pacientes con EPOC GOLD2 que precisaron ingreso en UCI duplicaron el riesgo de muerte comparados con los que no presentaban agudizaciones (HR 2,14) y los GOLD 3 y GOLD 4 también presentaban un riesgo mayor.

Sin embargo, los pacientes que ingresaban con necesidad de VMNI, presentaron menor riesgo de muerte que aquellos no tratados con VMNI, incluso si la exacerbación de la enfermedad se trataba de forma ambulatoria, siendo esta diferencia significativa en el grupo de pacientes con EPOC GOLD 3 (HR 0,55, IC95% 0,32-0,94, $p=0,03$).

En pacientes con fallo respiratorio agudo hipercápnico la VMNI disminuye la mortalidad, la necesidad de intubación y las complicaciones del tratamiento respecto a la terapia habitual sin soporte ventilatorio, disminuyendo también la estancia hospitalaria y en la

UCI ¹⁶⁰. Los beneficios más evidentes del uso de la VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se observan en la agudización grave de la EPOC. Un hallazgo constante es que los pacientes que se benefician de la VMNI son aquellos con una gravedad intermedia de la insuficiencia respiratoria.

Tal como concluye una revisión sistemática y meta análisis de los estudios clínicos aleatorizados publicados, la VMNI muestra efectos beneficiosos como intervención de primera línea para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda junto con el tratamiento médico estándar en los pacientes adecuados con insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis respiratoria. Esta revisión también señala que la VMNI debería iniciarse de forma temprana en la evolución de la insuficiencia respiratoria antes de que los pacientes desarrollen acidosis grave con el objetivo de disminuir la probabilidad de intubación traqueal, fracaso de tratamiento y mortalidad ¹⁹⁷.

Una de las limitaciones del estudio es que nuestros datos son retrospectivos, si bien en nuestra cohorte la gran mayoría de los datos se han obtenido de la historia clínica del paciente en la que el certificado de la defunción ha sido realizado por personal médico tanto en los fallecimientos hospitalarios como en los fallecimientos en domicilio, donde han sido certificados por su médico de Atención primaria o equipo médico de urgencias. En muy pocos casos la información fue proporcionada por los familiares, por lo que la calidad de la información es veraz.

Otra limitación es el bajo número de mujeres con EPOC, debido probablemente al bajo número de diagnóstico y menor tasa de tabaquismo de las mismas en la época en la que se incluyó a los pacientes en el estudio.

Por último, mencionar que los pacientes fueron reclutados de manera inicial para un estudio clínico de vacunación, no diseñado al inicio para determinar mortalidad en la serie.

Sin embargo, la cohorte cuenta con un alto número de pacientes que provienen de una misma área sanitaria con criterios similares en todos ellos, a diferencia de lo que sucede en otras grandes bases de pacientes provenientes de múltiples centros, y todos presentaban un diagnóstico clínico y espirométrico. Además, el tiempo de seguimiento

es el mayor descrito en la literatura para una cohorte de pacientes con EPOC, recogiendo cada una de las agudizaciones catalogadas por gravedad hasta el final del seguimiento.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA. El FEV1 es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes EPOC, identificándose en la presente Tesis Doctoral un aumento del riesgo relativo de muerte a medida que desciende su valor, llegando a duplicarse en pacientes con obstrucción muy grave al flujo aéreo. Por tanto, prevenir los factores que provocan su descenso continuado resultará en una mejora de la supervivencia del paciente.

SEGUNDA. Las exacerbaciones de la EPOC afectan no solo a la supervivencia si no a la progresión de la enfermedad, por lo que evitarlas y tratarlas de forma precoz disminuirá la mortalidad en estos pacientes.

TERCERA. Objetivamos que a igual grupo GOLD, los pacientes que ingresaban con necesidad de VMNI presentaban menor riesgo de muerte que aquellos no tratados con VMNI, por lo que sería interesante disponer de estudios sobre el uso de la VMNI en pacientes EPOC agudizados que no presenten acidosis respiratoria a fin de estudiar si ello produce un descenso en la mortalidad en estos casos.

CUARTA. Además del FEV1 y el número de exacerbaciones, la edad, el IMC, el IPA, el índice de Charlson y el grado de disnea fueron factores independientes de supervivencia en nuestra cohorte, por lo el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes para prevenir la desnutrición, los programas de deshabituación tabáquica y el control de las comorbilidades por los distintos especialistas debería ser imperativo.

QUINTA. Los pacientes con obstrucción moderada al flujo aéreo presentan mayor tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, siendo además éstas la tercera causa de muerte global en pacientes con EPOC, por lo que es necesario realizar un abordaje integral e individualizado del paciente EPOC y sus comorbilidades con el fin de disminuir la mortalidad en estos pacientes.

SEXTA. Las neoplasias representan la segunda causa de muerte en pacientes EPOC, siendo el cáncer de pulmón el responsable de casi la mitad de las mismas en nuestro trabajo, por lo que parece razonable realizar programas de screenings en estos pacientes que permitan un diagnóstico precoz y un tratamiento curativo.

SÉPTIMA. Las neumonías ocupan el cuarto puesto de mortalidad en pacientes con EPOC, siendo la primera causa de muerte prevenible en el mundo, por lo que resulta de especial importancia transmitir a todos los pacientes la necesidad de una correcta vacunación neumocócica y revisar su cumplimiento en cualquier momento de la atención médica.

OCTAVA. Confiamos en que los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral sirvan como punto de referencia en el desarrollo de intervenciones a nivel multidisciplinar que permitan disminuir la mortalidad en pacientes con EPOC.

ANEXOS

ANEXO I

DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA



ÁREA DE GESTIÓN SANITARIA SUR DE SEVILLA

RAMON MORILLO VERDUGO
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 22/02/2022, acta REUNIÓN 02/22 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Principales causas de mortalidad en pacientes con EPOC según su función pulmonar.

Código Promotor: TDCCC **Código Interno:** 2268-N-21

Promotor: Investigador

Fecha Entrada: 20/10/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Se da el Vº Bº a las respuestas de las alegaciones presentadas al Comité.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

INMACULADA ALFAGEME MICHAVILA
(Neumología) Hospital Nuestra Señora de Valme

Lo que firmo en Sevilla, a 22 de febrero de 2022

Fdo:

RAMON MORILLO VERDUGO
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Petty TL. The history of COPD. *International Journal of COPD*. 2006.
2. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. 1986.
3. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. 2022.
4. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023. . 2023.
5. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan 1;58(1):69–81.
6. Golpe R, Suárez-Valor M, Veiga-Teijeiro I, Veres-Racamonde A, Pérez-de-Llano LA. ¿Debe incluirse la función pulmonar en la estratificación de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica propuesta por GesEPOC? *Arch Bronconeumol*. 2019 Aug;55(8):436–7.
7. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí AA, Criner GJ, et al. An official American thoracic society/ European respiratory society statement: Research questions in COPD. *European Respiratory Review*. 2015 Jun 1;24(136):159–72.
8. Rostron BL, Chang CM, Pechacek TF. Estimation of cigarette smoking-attributable morbidity in the United States. *JAMA Intern Med*. 2014 Dec 1;174(12):1922–8.
9. Garrido PC, Díez J de M, Gutiérrez JR, Centeno AM, Vázquez EG, de Miguel ÁG, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 May 23;4.
10. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. Vol. 28, *European Respiratory Journal*. 2006. p. 523–32.
11. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* [Internet]. 2017 Sep;390(10100):1151–210. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321529>

12. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 May 1;10(5):447–58.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal.* 2005 Nov;26(5):948–68.
14. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): Prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol.* 1999;35(4):159–66.
15. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997-2007. *European Respiratory Journal.* 2010 Oct 1;36(4):758–65.
16. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol.* 2020;
17. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 182, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2010. p. 693–718.
18. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Vol. 374, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2009. p. 733–43.
19. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: A systematic review and meta-analysis. Vol. 5, *BMJ Open Respiratory Research.* BMJ Publishing Group; 2018.
20. Moll M, Sakornsakolpat P, Shrine N, Hobbs BD, DeMeo DL, John C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul 1;8(7):696–708.
21. Zhou JJ, Cho MH, Castaldi PJ, Hersh CP, Silverman EK, Laird NM. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):941–7.
22. Romeh Ali FM, Diaz MC, Vallone D, Tynan MA, Cordova J, Seaman EL, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report E-cigarette Unit Sales, by Product and

- Flavor Type-United States, 2014-2020 [Internet]. Vol. 69. 2014. Available from: <https://www.juullabs.com/juul-labs-suspends-sale-of-non-tobacco-non->
23. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, Han MLK, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med*. 2017 Dec 1;32(12):1315–22.
 24. Hedman L, Backman H, Stridsman C, Bosson JA, Lundbäck M, Lindberg A, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2018 Jul 6;1(3):e180789.
 25. Wang JB, Olgin JE, Nah G, Vittinghoff E, Cataldo JK, Pletcher MJ, et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One*. 2018 Jul 1;13(7).
 26. Latzin P, Rösli M, Huss A, Kuehni CE, Frey U. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: A birth cohort study. *European Respiratory Journal*. 2009 Mar;33(3):594–603.
 27. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and Grandmaternal Smoking Patterns Are Associated With Early Childhood Asthma. *Chest*. 2005 Apr;127(4):1232–41.
 28. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 385, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 899–909.
 29. Ezzati M, Lopez A. Estimates of Global Mortality Attributable to Smoking in 2000. *Lancet*. 2003 Oct 1;362:847–52.
 30. Barnes Peter J. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;193:813–24. Available from: www.atsjournals.org
 31. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci* [Internet]. 2017 Jun 28;131(13):1541–58. Available from: <https://doi.org/10.1042/CS20160487>
 32. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 118, *Journal of Clinical Investigation*. 2008. p. 3546–56.
 33. Tripple JW, McCracken JL, Calhoun WJ. Biologic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017;37(2):345–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889856117300097>

34. Yousuf A, Brightling CE. Biologic Drugs: A New Target Therapy in COPD? Vol. 15, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 99–107.
35. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Matera MG. Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;31:15–27. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553915000061>
36. Gernez Y, Tirouvanziam R, Chanez P. Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: Can we target them and how? Vol. 35, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2010. p. 467–9.
37. Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, Kanniss F, Magnussen H, Sutherland ER, et al. CXCR2 antagonist MK-7123 a phase 2 proof-of-concept trial for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 1;191(9):1001–11.
38. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;169:57–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725816301954>
39. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jun;121(6):1484–90.
40. Martinez-Gonzalez I, Steer CA, Takei F. Lung ILC2s link innate and adaptive responses in allergic inflammation. Vol. 36, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 189–95.
41. Mateu-Jimenez M, Curull V, Pijuan L, Sánchez-Font A, Rivera-Ramos H, Rodríguez-Fuster A, et al. Systemic and Tumor Th1 and Th2 Inflammatory Profile and Macrophages in Lung Cancer: Influence of Underlying Chronic Respiratory Disease. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Feb 1;12(2):235–48.
42. Millares L, Pascual S, Montón C, García-Núñez M, Lalmolda C, Faner R, et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. *BMC Pulm Med*. 2019 Jun 24;19(1).
43. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Mark Elliott W, Buzatu L, et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 26, *n engl j med*. 2004. Available from: www.nejm.org

44. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol. 17, n engl j med. 2011.
45. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 15;171(6):591–7.
46. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J, Lafontaine E, Leblanc P, Passerini L. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest*. 2002;121(6):1898–910.
47. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: The role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):663–8.
48. de Troyer A, Wilson TA. Effect of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles. *J Appl Physiol* [Internet]. 2009;107:315–23. Available from: <http://www.jap.org>
49. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med*. 1982;307(13):786–97.
50. Roussos C. Function and Fatigue of Respiratory Muscles. *Chest* [Internet]. 1985 Aug 1;88(2):124S-132S. Available from: https://doi.org/10.1378/chest.88.2_Supplement.124S
51. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2003 Nov 16;22(Supplement 47):3s–14s. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00038503>
52. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* [Internet]. 2009;106(6):1902–8. Available from: <http://www.jap.org>
53. Han MK DMMF. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. UpToDate: Wolters Kluwer Health. 2022.
54. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan 1;58(1):69–81.

55. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Guide To Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis, Management And Prevention: 2022 Report. 2022.
56. de Marco R, Accordini S, Antò JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, et al. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 15;180(10):956–63.
57. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
58. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 399, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2022. p. 2227–42.
59. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
60. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. Vol. 184, *Cell*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1990–2019.
61. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Aug 1;16(8 August).
62. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: A reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax*. 2021 May 1;76(5):512–3.
63. Saeed MI, Sivapalan P, Eklöf J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, et al. Social Distancing in Relation to Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Semi-Experimental Study During the COVID-19 Pandemic. *Am J Epidemiol*. 2022 May 1;191(5):874–85.
64. Ramakrishnan S, Nicolau D v., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul 1;9(7):763–72.

65. Kahnert K, Lutter JJ, Welte T, Alter P, Behr J, Herth F, et al. Impact of the covid-19 pandemic on the behaviour and health status of patients with copd: Results from the german copd cohort cosyconet. *ERJ Open Res.* 2021 Jul 1;7(3).
66. Iyer AS, Bhatt SP, Garner JJ, Wells JM, Trevor JL, Patel NM, et al. Depression is associated with readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Feb 1;13(2):197–203.
67. Latham S, Sullivan J, Williams S, Eakin MN. Maintaining emotional well-being during the COVID-19 pandemic: A resource for your patients. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases.* 2020;7(2):76–8.
68. Spitzer KA, Stefan MS, Priya A, Pack QR, Pekow PS, Lagu T, et al. Participation in pulmonary rehabilitation after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease among medicare beneficiaries. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Jan 1;16(1):99–106.
69. Soriano JB, Anzueto A, Anticevich SB, Kaplan A, Miravittles M, Usmani O, et al. Face masks, respiratory patients and COVID-19. Vol. 56, *European Respiratory Journal.* European Respiratory Society; 2020.
70. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, de-Torres JP, Gimeno-Feliu LA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One.* 2018 Feb 1;13(2).
71. Clerencia-Sierra M, Calderón-Larrañaga A, Martínez-Velilla N, Vergara-Mitxelorena I, Aldaz-Herce P, Poblador-Plou B, et al. Multimorbidity patterns in hospitalized older patients: Associations among chronic diseases and geriatric syndromes. *PLoS One.* 2015 Jul 24;10(7).
72. Bähler C, Huber CA, Brüngger B, Reich O. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: A claims data based observational study. *BMC Health Serv Res.* 2015 Jan 22;15(1).
73. Klaus F. Rabe, Jadwiga A. Wedzicha, Emiel F.M. Wouters. COPD and Comorbidity [Internet]. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editors. *European Respiratory Society*; 2013. 240 p. Available from: <https://books.ersjournals.com/content/9781849840330/9781849840330>
74. Agusti A, Ma Calverley P, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort [Internet]. 2010. Available from: <http://respiratory-research.com/content/11/1/122>
75. Sidney S, Sorel M, Quesenberry Jr. CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser

- Permanente Medical Care Program. *Chest* [Internet]. 2005 Oct 1;128(4):2068–75. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2068>
76. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):155–61.
 77. Santos NC dos, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC de, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and impact of comorbidities in individual with COPD: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022 Jul 1;
 78. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest* [Internet]. 2017 Dec 1;152(6):1318–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.160>
 79. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí À, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol*. 2008;44(5):271–81.
 80. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. Vol. 23, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2004. p. 932–46.
 81. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. Vol. 9, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 871–88.
 82. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, de-Torres JP, Torres RS, González JM, et al. Prognostic Validation Using GesEPOC 2017 Severity Criteria. *Arch Bronconeumol*. 2019;
 83. Pereszlenyi A, Igaz M, Majer I, Harustiak S. Role of endotracheal stenting in tracheal reconstruction surgery - Retrospective analysis. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2004. p. 1059–64.
 84. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan 1;57(1):13–20.
 85. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2009.

86. Tashkin DP, Cooper CB. The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD. Vol. 125, Chest. American College of Chest Physicians; 2004. p. 249–59.
87. Anzueto A, Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. Vol. 131, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2018. p. 608–22.
88. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *BMC Med.* 2009 Jan 14;7.
89. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-Van Mölken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. Vol. 364, *n engl j med.* 2011.
90. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med [Internet].* 2013 Sep 1;1(7):524–33. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
91. Donohue JF, Singh D, Munzu C, Kilbride S, Church A. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: Results from two randomised controlled trials. *Respir Med.* 2016 Mar 1;112:65–74.
92. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Vol. 17, *Annals of the American Thoracic Society.* American Thoracic Society; 2020. p. 1133–43.
93. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest [Internet].* 2016 May 1;149(5):1181–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>
94. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/longacting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016 Feb 1;71(2):118–25.
95. Hinds DR, DiSantostefano RL, Le H v., Pascoe S. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis. *BMJ Open.* 2016 Jun 1;6(6).

96. Toledo-Pons N, van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Pérez N, Felices JLV, Soriano JB, et al. ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1).
97. Pérez de Llano L, Cosío BG, Miravittles M, Plaza V. Accuracy of a New Algorithm to Identify Asthma–COPD Overlap (ACO) Patients in a Cohort of Patients with Chronic Obstructive Airway Disease. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018;54(4):198–204. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289617303964>
98. Nici L, Aaron SD, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):E56–69.
99. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. 2019 Oct 30;20(1):238.
100. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan 1;57(1):13–20.
101. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: Relation to outcomes in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2017 Nov 1;50(5).
102. 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* [Internet]. 2016;149(1):45–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215001373>
103. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018;6(11):855–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260018303680>
104. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020. p. 660–71.

105. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 3;378(18):1671–80.
106. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 2;383(1):35–48.
107. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2016 Sep 3;388(10048):963–73. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)
108. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2018 Mar 17;391(10125):1076–84. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
109. López-Campos JL, Carrasco-Hernández L, Román Rodríguez L, Quintana-Gallego E, Carmona Bernal C, Alcázar Navarrete B. The Clinical Implications of Triple Therapy in Fixed-Dose Combination in COPD: From the Trial to the Patient. Vol. 56, *Archivos de Bronconeumología*. Elsevier Doyma; 2020. p. 242–8.
110. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018 May 1;6(5):337–44. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30102-4)
111. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 Sep 1;7(9):745–56. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30190-0)
112. de Llano LP, Miravittles M, Golpe R, Alvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A proposed approach to chronic airway disease (CAD) using therapeutic goals and treatable traits: A look to the future. *International Journal of COPD*. 2020;15:2091–100.

113. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. 2017 Nov 1;50(5).
114. Ram FSF, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med [Internet]*. 2005 Feb 1;99(2):135–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.10.009>
115. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α 1-antitrypsin piz genotypes in patients with copd in Europe: A systematic review. Vol. 29, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2020. p. 1–7.
116. Lopez-Campos JL, Casas-Maldonado F, Torres-Duran M, Medina-González A, Rodríguez-Fidalgo ML, Carrascosa I, et al. Results of a Diagnostic Procedure Based on Multiplex Technology on Dried Blood Spots and Buccal Swabs for Subjects With Suspected Alpha1 Antitrypsin Deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan 1;57(1):42–50.
117. Barrecheguren M, Torres-Duran M, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Spanish Implementation of the New International Alpha-1 Anitrypsin Deficiency International Registry: The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO). Vol. 57, *Archivos de Bronconeumologia*. Elsevier Doyma; 2021. p. 81–2.
118. Miravittles M, Nuñez A, Torres-Durán M, Casas-Maldonado F, Rodríguez-Hermosa JL, López-Campos JL, et al. The Importance of Reference Centers and Registries for Rare Diseases: The Example of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020 Jul 25;17(4):346–54.
119. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet [Internet]*. 2015 Jul 25;386(9991):360–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60860-1)
120. Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y, Carillo C, Bassi M, D’Andrilli A, et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: An update. Vol. 10, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2018. p. 6274–84.
121. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol*. 2018 Apr 1;54(4):205–15.

122. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*. 2020;53(1).
123. Rodríguez González-Moro JM, Bravo Quiroga L, Alcázar Navarrete B, Alfageme Michavila I, Díaz Lobato S. Continuous home oxygen therapy. Vol. 2, *Open Respiratory Archives*. Elsevier Espana S.L.U; 2020. p. 33–45.
124. Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Díaz Lobato S, Mangado NG, Lujan Tomé M, Mediano San Andrés O. Home Mechanical Ventilation. Vol. 2, *Open Respiratory Archives*. Elsevier Espana S.L.U; 2020. p. 67–88.
125. Kim V, Zhao H, Boriak AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul 1;13(7):1016–25.
126. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* [Internet]. 2008 Jun 14;371(9629):2013–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60869-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60869-7)
127. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2014 Mar 1;2(3):187–94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70286-8)
128. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. Vol. 50, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2017.
129. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *The Lancet* [Internet]. 2009 Aug 29;374(9691):695–703. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61252-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61252-6)
130. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, Mclvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaledcorticosteroid/long-acting b2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE2SPOND): A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 1;194(5):559–67.

131. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: More than a comorbidity? *International Journal of COPD*. 2017 May 11;12:1401–11.
132. Martínez-García MA, Carrillo DDLR, Soler-Catalunã JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):823–31.
133. Martínez-García MÁ, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2018 Feb 1;54(2):88–98.
134. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus Document on the Diagnosis and Treatment of Chronic Bronchial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2020 Oct 1;56(10):651–64.
135. Lopez-Campos JL, Miravittles M, Carrillo D de la R, Cantón R, Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. Current challenges in chronic bronchial infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020.
136. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2014 May 1;2(5):361–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70019-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70019-0)
137. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Ng LY, Yee KS, Tseng CZS. Benefits of High-Dose N-Acetylcysteine to Exacerbation-Prone Patients With COPD. *Chest* [Internet]. 2014 Sep 1;146(3):611–23. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.13-2784>
138. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and Safety Outcomes of Long-Term Azithromycin Therapy in Severe COPD Beyond the First Year of Treatment. *Chest* [Internet]. 2018 May 1;153(5):1125–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.044>
139. Pérez Chica G, Doña Díaz E, Pacheco VA, Navarrete BA, Chica P. Revisión y puesta al día. Tratamiento biológico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Vol. 32, *Rev Esp Patol Torac*. 2020.
140. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento no farmacológico. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2022;58(4):345–51. Available

from: <https://www.archbronconeumol.org/en-actualizacion-2021-guia-espanola-epoc-articulo-S0300289621002283>

141. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, De Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019 Apr 1;74(4):337–45.
142. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. Vol. 69, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2014. p. 731–9.
143. Koolen EH, Van Hees HW, Van Lummel RC, Dekhuijzen R, Djamin RS, Spruit MA, et al. “Can do” Versus “do do”: A Novel Concept to better understand Physical Functioning in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2019 Mar 1;8(3).
144. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA [Internet]*. 2020 May 12;323(18):1813–23. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4437>
145. León Jiménez A. Guía Clínica de oxigenoterapia domiciliaria. *Rev Esp Patol Torac*. 2014;26 (Supl 2):1–93.
146. Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Díaz Lobato S, Mangado NG, Lujan Tomé M, Mediano San Andrés O. Ventilación mecánica a domicilio. *Open Respiratory Archives [Internet]*. 2020;2(2):67–88. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-open-respiratory-archives-11-articulo-ventilacion-mecanica-domicilio-S2659663620300242>
147. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006 Mar;61(3):189–95.
148. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. Vol. 5, *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008. p. 454–60.
149. Berger RL, DeCamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung Volume Reduction Therapies for Advanced Emphysema: An Update. *Chest [Internet]*. 2010 Aug 1;138(2):407–17. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.09-1822>

150. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2003 Nov;22(5):845–52.
151. Nathan SD. Lung Transplantation: Disease-Specific Considerations for Referral. *Chest* [Internet]. 2005 Mar 1;127(3):1006–16. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.1006>
152. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Vol. 34, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier USA; 2015. p. 1–15.
153. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2014;50(1):25–33. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-comorbilidades-con-impacto-pronostico-tras-articulo-S0300289613003463>
154. WHO. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Datos y cifras. 2022.
155. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2020 . 2021 Nov.
156. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2007;43:2–9. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-datos-epidemiologicos-epoc-espana-articulo-13100985>
157. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: A joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med*. 2014 Jan;2(1):54–62.
158. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV 1. *Journal of Respiratory Medicine*. 2008.
159. Shin TR, Oh YM, Park JH, Lee KS, Oh S, Kang DR, et al. The prognostic value of residual volume/total lung capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2015;30(10):1459–65.
160. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31.
161. Cho KH, Kim YS, Nam CM, Kim TH, Kim SJ, Han KT, et al. The association between continuity of care and all-cause mortality in patients with newly diagnosed

- obstructive pulmonary disease: A population-based retrospective cohort study, 2005-2012. *PLoS One*. 2015 Nov 3;10(11).
162. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD: The EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) Study. *Chest* [Internet]. 2012 Nov 1;142(5):1126–33. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2413>
 163. Donald P. Tashkin. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(04):491–507.
 164. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006 Mar;61(3):189–95.
 165. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The COCOMICS study. *European Respiratory Journal*. 2013 Aug 1;42(2):323–32.
 166. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1326–34.
 167. Mendes De Leon CF, Krumholz HM, Vaccarino V, Williams CS, Glass TA, Berkman LF, et al. A Population-Based Perspective of Changes in Health-Related Quality of Life After Myocardial Infarction in Older Men and Women. Vol. 51, *J Clin Epidemiol*. 1998.
 168. Sunyer J, Antó JM, Mcfarlane D, Domingo A, Tobías A, Barceló MA, et al. Sex Differences in Mortality of People Who Visited Emergency Rooms for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 158, *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Available from: www.atsjournals.org
 169. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, Langer D, Van Remoortel H, Giavedoni S, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2013 Nov 1;42(5):1205–15.
 170. Izquierdo Alonso JL. Comorbilidades de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2016 Nov 1;52(11):547–8.
 171. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 5, *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008. p. 549–55.

172. Vázquez Rosa A, Marcos T, De Ávila R. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y comorbilidad Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. Tárraga López PJ Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y comorbilidad JONNPR. 2020;5(10):1195–220.
173. Mannino DM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Definition and Epidemiology. *Respir Care*. 2003;48(12):1185–93.
174. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 27, *European Respiratory Journal*. 2006. p. 627–43.
175. Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 769–85.
176. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
177. Cervera Deval J, Barrios Benito M, Peñalver Cuesta JC, Martínez Pérez E, Sandiego Contreras S, Cruz Mojarrieta J, et al. Lung Cancer Screening: Survival in an Extensive Early Detection Program in Spain (I-ELCAP). *Arch Bronconeumol*. 2022 May 1;58(5):406–11.
178. Adjei AA. Lung Cancer Worldwide. Vol. 14, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc; 2019. p. 956.
179. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Mar 9;325(10):962–70.
180. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
181. Casas Maldonado F, Alfageme Michavila I, Barchilón Cohen VS, Peis Redondo JI, Vargas Ortega DA. Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014 Sep;40(6):313–25.
182. Marin A, Monsó E, Garcia-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *European Respiratory Journal*. 2010 Feb;35(2):295–302.

183. Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, Antó JM, Moya A, Monsó E, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov;50(11):3562–8.
184. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: Operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007 May;62(5):411–5.
185. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. *Chest* [Internet]. 2002 May 1;121(5):1434–40. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>
186. Solanesa I, Casana P, Sangenisa M, Calafa N, Giraldo B, Güella R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(8):445–9.
187. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544–9.
188. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Physiologic and Psychosocial Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 1995. Available from: <http://annals.org/>
189. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1-3. *AM REV RESPIR*. 1986;133:14–20.
190. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 157, *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Available from: www.atsjournals.org
191. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: The EPOC en servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142(5):1126–33.
192. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Vol. 41, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2020. p. 421–38.
193. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 2022;57:847–52. Available from: www.thoraxjnl.com
194. Kanner RE, Anthonisen NR. Lower Respiratory Illnesses Promote FEV 1 Decline in Current Smokers But Not Ex-Smokers with Mild Chronic Obstructive Pulmonary

Disease Results from the Lung Health Study [Internet]. Vol. 164, Am J Respir Crit Care Med. 2001. Available from: www.atsjournals.org

195. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 1;195(3):324–30.
196. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and Mortality-Related Factors After Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD. Chest [Internet]. 2003 Aug 1;124(2):459–67. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.459>
197. Ram F, Picot J, Lightowler J, Wedzicha J. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

