



## Trabajo Fin de Máster

Impacto clínico, analítico y funcional de las exacerbaciones en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en seguimiento en consultas de neumología.

*Clinical, Analytical, and Functional Impact of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Under Follow-Up in Pulmonology Clinics*

Autora

Aroa M<sup>a</sup> Pradas Hernández

Directores

Marta Marín Oto

David Sanz Rubio

Facultad de Medicina

Curso 2024/2025

*A Sergio, mi compañero de vida y quien siempre está a mi lado celebrando mis triunfos como si fueran suyos y apoyándome en mis fracasos.*

*A Juan José, mi abuelo, a quien esta enfermedad se llevó más pronto de lo que debería.*

## Resumen

Nuestro estudio analiza el impacto clínico, funcional y analítico de las exacerbaciones en pacientes con EPOC en seguimiento ambulatorio en consultas de neumología. Se trata de un estudio observacional retrospectivo con 202 pacientes seguidos en consultas entre 2023 y 2024. Se evaluaron datos antropométricos, comorbilidades, historia clínica respiratoria, tratamientos y pruebas funcionales, destacando el uso de la triple terapia inhalada y la presencia de exacerbaciones frecuentes.

Los resultados muestran que las exacerbaciones se asocian a peores parámetros funcionales (FEV1 más bajo), mayor necesidad de oxígeno domiciliario y mayor severidad según GOLD. También se identificaron discrepancias entre la clasificación clínica y el tratamiento pautado, particularmente en el grupo B, que recibió triple terapia en contra de las guías actuales. La eosinofilia, aunque no mostró diferencias significativas entre exacerbadores y no exacerbadores, se discute como un posible biomarcador útil para el manejo personalizado. Además, se subraya el impacto del tabaquismo activo en la progresión de la enfermedad y la importancia del abandono tabáquico. Se concluye que las exacerbaciones frecuentes contribuyen al deterioro clínico y funcional, evidenciando la necesidad de protocolos de seguimiento y tratamiento más ajustados a las guías internacionales, con especial atención a comorbilidades, fenotipos y biomarcadores.

## ABSTRACT

Our study evaluates the clinical, analytical, and functional impact of exacerbations in patients with COPD followed in outpatient pulmonology clinics. It is a retrospective observational study involving 202 patients monitored between 2023 and 2024. Data collected included anthropometrics, comorbidities, respiratory history, treatment regimens, and pulmonary function tests, highlighting the prevalent use of triple inhaled therapy and the frequent occurrence of exacerbations.

Findings show that exacerbations correlate with worse lung function (lower FEV1), greater use of home oxygen therapy, and higher severity per GOLD classification. The study also found discrepancies between clinical classification and prescribed treatments, particularly in GOLD group B, where triple therapy was often used against current guidelines.

Although no significant differences in eosinophil levels were found between exacerbators and non-exacerbators, blood eosinophilia is discussed as a promising biomarker for personalized treatment. The study also emphasizes the negative impact of continued smoking on disease progression and the importance of smoking cessation.

In conclusion, frequent exacerbations significantly worsen clinical and functional outcomes in COPD patients, highlighting the need for better adherence to guidelines, stratified management based on phenotypes, and individualized use of biomarkers such as eosinophilia to improve prognosis and therapeutic decision-making.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1 Comorbilidades de la EPOC .....	9
1.1.1 Aparato cardiovascular .....	9
1.1.2 Aparato respiratorio .....	10
1.1.3 Aparato digestivo .....	11
1.1.4 Aparato excretor .....	11
1.1.5 Aparato locomotor .....	12
1.1.6 Aparato reproductor .....	12
1.1.7 Sistema endocrino .....	12
1.1.8 Sistema nervioso .....	13
1.1.9 Enfermedades psiquiátricas .....	13
1.1.10 Alteraciones nutricionales .....	14
1.1.11 Hematología .....	14
1.2 FENOTIPOS DE LA EPOC .....	14
1.2.1 Superposición asma-EPOC y EPOC con eosinofilia .....	14
1.2.2 EPOC con hiperinsuflación estática .....	16
1.2.3 EPOC con insuficiencia respiratoria hipoxémica crónica .....	17
1.2.4 EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica .....	17
1.2.5 EPOC con exacerbaciones respiratorias frecuentes .....	18
1.2.6 Espirometría preservada con riesgo de EPOC .....	19
1.2.7 Espirometría con deterioro de la relación preservada (PRISm) .....	20
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	22
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	23
3.1. Diseño del estudio .....	23
3.2. Procedimientos .....	23
3.3. Análisis de datos .....	24
4. RESULTADOS .....	25
4.1. Descripción de la muestra del estudio .....	25
4.2. Variación funcional según la presencia de exacerbaciones de EPOC .....	26
4.3. Adecuación de las guías al pronóstico y manejo de los pacientes .....	27
4.4. Conclusiones: .....	28

5. DISCUSIÓN.....	28
6. CONCLUSIONES .....	34

# 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar común, prevenible y tratable caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo generalmente progresiva que produce síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) asociados a anomalías de las vías aéreas y de los alveolos (bronquiolitis obstructiva crónica, enfisema pulmonar) que generan esa obstrucción persistente y frecuentemente progresiva. Además de la obstrucción, la enfermedad se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica excesiva en respuesta a partículas inhaladas o a procesos infecciosos. (1)

La EPOC se produce a raíz de una serie de interacciones genéticas y ambientales en el tiempo que generan daño en el parénquima pulmonar y en las vías de conducción respiratoria y/o alteran su desarrollo normal.(2) Las principales exposiciones ambientales relacionadas con la enfermedad son el tabaquismo y la exposición e inhalación de contaminantes tanto de los espacios cerrados (en sitios con exposiciones prolongadas como el hogar) como de la polución ambiental.(3,4) Además, algunos factores intrínsecos como anomalías en el desarrollo pulmonar y el envejecimiento pulmonar acelerado pueden contribuir a un desarrollo anormalmente reducido de la función pulmonar y acelerar la aparición de la EPOC (5).

Además de los factores extrínsecos, dentro de la etiología se conocen alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad. La alteración genética más asociada como factor de riesgo para desarrollar EPOC es el déficit de Alfa-1-antitripsina (DAAT), producido por mutaciones en el gen SERPINA1. El gen SERPINA1 se encuentra en el cromosoma 14 y es responsable de la codificación de la proteína alfa-1 antitripsina (AAT), cuya función principal es inactivar la elastasa de neutrófilos (NE) con el fin de proporcionar protección frente a distintas agresiones pulmonares. El desequilibrio resultante en la actividad antiproteasa predispone a los individuos con DAAT al daño tisular proteolítico, aumentando el riesgo de desarrollar un enfisema prematuro y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ciertas mutaciones, la polimerización de AAT en los macrófagos alveolares y la presencia de polímeros proinflamatorios AAT, detectados en el lavado broncoalveolar (BAL), contribuyen a la patogénesis de la DAAT a nivel pulmonar. Aunque hay más variantes genéticas también asociadas a la alteración pulmonar, su efecto individual es escaso.(6)

Respecto al diagnóstico de la enfermedad, en el contexto clínico adecuado, la presencia de obstrucción de las vías aéreas no completamente reversible demostrado en una prueba de espirometría forzada que demuestre una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) post-broncodilatadores (FEV1/FVC) inferior a 0'7. (7)

Algunos individuos pueden tener síntomas respiratorios y/o lesiones pulmonares estructurales -como es el enfisema- así como alteraciones fisiológicas (incluyendo baja FEV1, atrapamiento aéreo, hiperinsuflación, disminución de la capacidad de difusión pulmonar o disminución rápida de la FEV1) sin obstrucción al flujo de aire (FEV1/FVC > 0.7 en espirometría post-broncodilatadora). Estos sujetos reciben el nombre de pre-EPOC. También se distinguen sujetos definidos como EPOC PRISm, que consiste en aquellos sujetos que presentan en la espirometría volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) disminuido, pero con una relación FEV1/FVC preservada.(8,9)

En el paciente EPOC, es necesario tener en cuenta las comorbilidades que puedan existir respecto a su enfermedad de base, ya que la presentación clínica del mal control de su enfermedad puede estar condicionada por algunas comorbilidades. Las principales comorbilidades a estudiar en una primera aproximación en el paciente EPOC y con alto impacto de la enfermedad a pesar del tratamiento son: las enfermedades cardiovasculares, el reflujo gastro-esofágico, la disfunción muscular, la comorbilidad respiratoria, la osteoporosis y las alteraciones psiquiátricas y nutricionales. Respecto a las principales comorbilidades que pueden influir en los tratamientos inhalados para la EPOC son la hiperplasia benigna de próstata, la osteoporosis y la hipertensión ocular. Establecer recomendaciones de manejo de la EPOC en relación a las comorbilidades puede ser complicado, ya que existe una dirección bidireccional entre ambos aspectos. Además, la relación temporal entre ambas no está claramente establecida, siendo compleja la interrelación. Asimismo, con los datos disponibles, es difícil evaluar si la asociación entre EPOC y otras comorbilidades tiene alguna relación etiopatogénica o si es una simple coincidencia como consecuencia de la frecuencia poblacional de ambas entidades.(10)

Por todo lo anterior, vamos a evaluar la enfermedad en presencia de comorbilidades relacionadas con 3 aspectos: la presentación clínica, alguna técnica diagnóstica o algún tratamiento relacionado con la EPOC, evaluando su frecuencia e impacto pronóstico para poner en perspectiva su importancia.

En el paciente con EPOC con mal control de su enfermedad la presentación clínica puede estar condicionada por algunas comorbilidades. En una primera aproximación las principales comorbilidades son las enfermedades cardiovasculares, el reflujo gastroesofágico, la disfunción muscular, la comorbilidad respiratoria, la osteoporosis y las alteraciones psiquiátricas y nutricionales. Asimismo, es importante tener en cuenta aquellas comorbilidades que pueden influir en los tratamientos inhalados, como son la hiperplasia benigna de próstata, la osteoporosis y la hipertensión ocular(11)

Por todo ello, aparece la necesidad de establecer algún tipo de protocolo o algoritmo de abordaje de estas comorbilidades en el paciente EPOC de alto riesgo.

## 1.1 Comorbilidades de la EPOC

### 1.1.1 Aparato cardiovascular

La relación entre la EPOC y las enfermedades del aparato cardiovascular es muy relevante, ya que influye en la presentación clínica de la EPOC, puede afectar a sus pruebas diagnósticas y tiene implicaciones en el tratamiento. Las principales enfermedades cardiológicas estudiadas en contexto de la EPOC son la insuficiencia cardíaca, los trastornos del ritmo (principalmente la fibrilación auricular) la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial isquémica, la muerte súbita, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular (12).

Desde el punto de vista del impacto en la presentación clínica de la EPOC, al tener la disnea como síntoma principal, tanto en fase estable como en agudizaciones, las enfermedades cardiovasculares deben ser tenidas en cuenta en un paciente persistentemente mal controlado a pesar de un correcto tratamiento inhalado. (13) En estos casos se recomienda realizar un electrocardiograma y un ecocardiograma como primera aproximación, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de realizar una prueba de esfuerzo si se quiere delimitar la contribución de cada órgano en la capacidad de esfuerzo. En el paciente con EPOC que acude a urgencias por disnea, es frecuente encontrar un origen cardiológico por lo que sería razonable recomendar la valoración clínica en este sentido junto con marcadores de insuficiencia cardíaca (proBNP) o daño miocárdico agudo (troponinas) en contexto del estudio de la disnea aguda (11).

Desde el punto de vista diagnóstico, la presencia de hiperinsuflación se ha asociado a alteración de la función cardíaca. Además, la insuficiencia cardíaca se puede asociar a la presencia de un componente restrictivo en la espirometría (14). Por tanto, en pacientes con EPOC la clínica de insuficiencia cardíaca debería ser explorada en el contexto del estudio del patón espirométrico mixto (11).

Desde el punto de vista del tratamiento, sería necesario hacer 3 observaciones. Primero, aunque los fármacos broncodilatadores han demostrado ser seguros desde el punto de vista cardiovascular, es cierto además que el aumento de la frecuencia cardíaca es uno de los efectos adversos más frecuentes, sobretodo en broncodilatadores de acción corta. Por ello es razonable tratar de evitar su uso excesivo y asegurar una dosis correcta de los de acción prolongada. Segundo, en el caso de precisar beta-bloqueantes, es preferible usar cardioselectivos (acebutolol, atenolol, bisoprolol, celipropol, metropolol, nebivolol y esmolol) (15). Por último, aunque los corticoides sistémicos sólo están aconsejados en la agudización de la EPOC, conviene recordar que los principales efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular son la dislipemia y la hipertensión. Estos efectos pueden predisponer a la enfermedad de las arterias coronarias si se utilizan dosis altas y cursos prolongados (16).

### 1.1.2 Aparato respiratorio

Numerosas comorbilidades respiratorias se han estudiado en relación con la EPOC. Las más relevantes son el asma bronquial, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, las bronquiectasias, la hipertensión pulmonar, el cáncer de pulmón, las alteraciones de la caja torácica, la fibrosis pulmonar y la rinitis crónica. La importancia de estas comorbilidades es triple: sobre el impacto de la enfermedad, sobre el riesgo de agudizaciones y sobre el pronóstico. Por tanto, en pacientes con EPOC con un mal control de la enfermedad se recomienda explorar la presencia de alguna de estas comorbilidades mediante una adecuada historia clínica seguida de las pruebas complementarias específicas (11).

El solapamiento entre EPOC y asma bronquial (denominado ACO; *asthma and COPD overlap*) constituye un punto de controversia actualmente(17). Parece razonable que, sin un paciente está diagnosticado de asma, sea esta comorbilidad la que lidere el tratamiento farmacológico(18) incluyendo la evaluación de terapia biológica, en los casos en lo que esté indicada. Se deberían considerar otras intervenciones (rehabilitación, antibióticos) como parte de la individualización del tratamiento de la EPOC. Debido a que cada enfermedad tiene sus propias escalas de valoración y criterios de gravedad, parece más razonable establecer los dos diagnósticos, EPOC y asma, estableciendo los criterios de gravedad para cada una por separado(11).

La asociación EPOC-rinitis está poco estudiada, pero todos los datos indican que existe esta asociación desde etapas tempranas de la EPOC(19). Su impacto en la EPOC está relacionado con la obstrucción bronquial y los síntomas respiratorios. Consecuentemente, su diagnóstico y tratamiento deben ser considerados dentro de la valoración de los pacientes con EPOC(19).

La presencia de bronquiectasias tiene también una influencia en la presentación clínica, en el riesgo de agudizaciones y en el pronóstico. Actualmente existen normativas específicas para el diagnóstico y el tratamiento de esta comorbilidad. (20,21)

La hipertensión pulmonar generalmente es leve, pero en algunos casos tiene un impacto claro sintomático en los pacientes con una influencia pronóstica y en la realización de algunas pruebas complementarias. En estos pacientes se define un fenotipo vascular que consiste en una limitación del flujo de aire menos grave, una hipoxemia arterial más intensa con normocapnia o hipocapnia, muy baja capacidad de difusión, disnea grave durante el ejercicio y un patrón de limitación del ejercicio cardiovascular (22).Desafortunadamente, en el momento actual no tiene un tratamiento específico pero su estudio puede ayudar a aclarar el origen de los síntomas y establecer medidas en una aproximación individualizada en casos con hipertensión pulmonar grave.

La relación entre EPOC y cáncer de pulmón se basa tanto en compartir el principal factor de riesgo, el tabaquismo, como por influir mutuamente en su expresión clínica y en el

pronóstico. El riesgo de padecer cáncer de pulmón es más frecuente cuando estamos ante un paciente con fenotipo enfisema independiente de la obstrucción al flujo aéreo(23). Aunque el tratamiento de la EPOC no varía en pacientes con cáncer, el tratamiento del cáncer sí puede variar en presencia de EPOC. Por otro lado, el reto clínico está en relación con el cribado de cáncer mediante tomografía axial computarizada (TAC) para lo que existen normativas específicas (24)

Las alteraciones de la caja torácica, principalmente cifoescoliosis, habitualmente están asociadas a un componente restrictivo en las pruebas de función respiratoria y a mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia respiratoria global crónica con una respuesta específica a la rehabilitación pulmonar (25).

El complejo enfisema-fibrosis es una combinación poco frecuente, pero con un gran impacto en la presentación clínica y en el pronóstico. La presentación clínica y funcional, así como la progresión viene marcada por el componente de fibrosis pulmonar (26). Actualmente no tiene indicación de tratamiento con antifibróticos, aunque existen ensayos en marcha sobre esta indicación.

### 1.1.3 Aparato digestivo

Hay dos comorbilidades gastro-intestinales de especial importancia: la enfermedad periodontal y el reflujo gastroesofágico. Se ha descrito una mayor frecuencia de enfermedad periodontal en pacientes con EPOC(27). Aunque estos pacientes presenten un mayor riesgo de padecer enfermedad periodontal, el impacto de esta en la presentación clínica, las técnicas diagnósticas o el tratamiento de la EPOC no está demostrado de forma concluyente. Su importancia se ha mostrado en un impacto en la calidad de vida auto referida, pero no en una mayor frecuencia de las agudizaciones (28,29). Por tanto, sería recomendable mantener una buena salud bucodental en pacientes EPOC, especialmente en aquellos sintomáticos. Por otro lado, numerosos trabajos han explorado la relación con el reflujo gastro-esofágico, mostrando un aumento del riesgo de agudizaciones de manera consistente(30). Esta relación tiene dos aspectos controvertidos. El primero es que se debe tener presente que el reflujo gastroesofágico puede ser asintomático(31) y que la relación de este sobre las reagudizaciones de EPOC no está suficientemente explorada. En segundo lugar, la eficacia del tratamiento para el reflujo en reducir las reagudizaciones es también controvertida.

### 1.1.4 Aparato excretor

Se ha descrito una asociación entre el tratamiento con fármacos antimuscarínicos por vía inhalada y episodios de retención urinaria(32). Parece que el riesgo podría estar aumentado en pacientes que usen SAMA y LAMA a la vez, en aquellos sujetos con hiperplasia benigna prostática (HBP) durante los meses del tratamiento. Por tanto, en pacientes EPOC con HBP se recomienda vigilar la sintomatología urinaria durante los

primeros meses de tratamiento especialmente si el paciente recibe una combinación SAMA-LAMA.(10)

### 1.1.5 Aparato locomotor

Las comorbilidades más relevantes que considerar son la osteoporosis y las alteraciones musculares. Existe evidencia sobre la asociación entre EPOC y osteoporosis, de manera que estos pacientes tienen una prevalencia mayor de fracturas vertebrales y una densidad mineral ósea baja, lo que a su vez se asocia con la gravedad y el pronóstico de la EPOC(33). Este riesgo a su vez es multifactorial, y entre los factores asociados parece estar relacionado con el tratamiento de corticosteroides inhalados (ICS), la aparición de enfisema y con una reducción de la densidad mineral ósea. No obstante, la relación de la osteoporosis con los ICS es controvertida, con discrepancias en entre los resultados de los ensayos clínicos de ICS que no encuentran una relación y los estudios observacionales que describen una clara asociación, probablemente debido a que la mayoría de los ensayos clínicos duran aproximadamente un año, lo cual es un tiempo insuficiente para el desarrollo de osteoporosis. Mientras esto se aclare, en caso de ser necesario el tratamiento con ICS, es recomendable utilizar la mínima dosis posible en aquellos pacientes diagnosticados de osteoporosis o con otros factores de riesgo para la misma (mayor edad, tabaquismo, menor índice de masa corporal, sarcopenia, bajo nivel de actividad física y déficit de vitamina D, entre otros) (10).

La disfunción muscular es una consecuencia sistémica relevante en la EPOC y afecta a los grupos musculares ventilatorios y no ventilatorios. Representa una comorbilidad muy importante que se asocia con mala calidad de vida y reducción de la supervivencia(34). Por tanto, la evaluación de la función muscular es recomendable en pacientes sintomáticos, ya que puede identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de resultados clínicos deficientes, como la intolerancia al ejercicio y la mortalidad prematura (35). En estos casos, la aproximación terapéutica recomendada es el ejercicio físico. Otras terapias, como la estimulación eléctrica neuromuscular, pueden tener un papel potencial en casos concretos (10)

### 1.1.6 Aparato reproductor

Se ha descrito que los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de padecer disfunción sexual y que esta se relaciona con una peor calidad de vida y episodios de depresión y otras comorbilidades, estableciendo un complejo círculo de interrelaciones entre comorbilidades y la EPOC (10).

### 1.1.7 Sistema endocrino

La deficiencia de vitamina D se asocia con una peor función pulmonar, un deterioro acelerado de la función pulmonar y un aumento de las exacerbaciones de la EPOC. Estos hallazgos identifican los niveles de 25-OH vitamina D como un marcador potencialmente útil de los resultados adversos relacionados con la EPOC(36). Parece que un suplemento

de la vitamina D en los pacientes con déficit muy grave (10ng/ml o 25nmol/l) contribuiría a mejorar la presentación clínica de la EPOC relacionada con este déficit. Por tanto, en pacientes con alto impacto clínico, especialmente si son agudizadores persistentes, se recomienda hacer una determinación de la concentración sanguínea de 25-OH-vitamina D y corregir la deficiencia si está por debajo de 10ng/ml o 25nmol/l (10)

### 1.1.8 Sistema nervioso

La comorbilidad más relevante es el deterioro cognitivo asociado a la EPOC, el cual es frecuente y tiene un claro impacto en la presentación clínica y la calidad de vida. A pesar de ello, no existe ningún tratamiento específico para los pacientes con EPOC mas allá de los dispositivos de inhalación que se ajuste mejor para su manejo (10).

La comorbilidad de hipertensión ocular no tiene impacto en la presentación clínica ni en las pruebas diagnósticas, los tratamientos con medicación oftalmológica tópica como el timolol pueden producir broncoespasmo(37), por lo que en pacientes con EPOC sintomáticos a pesar del tratamiento deben tenerse en cuenta estos fármacos. Además, los anticolinérgicos pueden empeorar las cifras tensionales de los pacientes con hipertensión ocular, ya sea por el mecanismo de la nebulización de anticolinérgicos como por la manipulación ocular tras manipular polvo seco y no lavarse las manos (10)

### 1.1.9 Enfermedades psiquiátricas

Los cuadros psiquiátricos más relevantes en la EPOC son los trastornos del estado del ánimo y los trastornos por ansiedad. Además de su relación con la clínica de la EPOC, han demostrado una influencia pronóstica (38). Es importante destacar los trastornos de abusos de sustancias en estos pacientes, como son el alcohol y el tabaco. El consumo de tabaco en personas con EPOC no se limita a los cigarrillos; existen, sin embargo, otras formas de consumo de tabaco observadas entre adultos con EPOC, que incluyen puros, pipas y tabaco sin humo(39–41). En general, la preocupación por el consumo de sustancias en personas con EPOC está en aumento, con el fin de reducir la carga en el sistema de salud provocada por las complicaciones relacionadas con el uso de sustancias entre adultos con EPOC(42).

Por ello, dejar de fumar es un estándar de atención para quienes son diagnosticados con EPOC; abstenerse del consumo de tabaco, de hecho, ha mostrado efectos positivos prometedores en la limitación de la obstrucción de las vías respiratorias y la mejora de las complicaciones asociadas con la EPOC. A pesar de los avances en el tratamiento, las asociaciones entre el consumo de tabaco y la EPOC siguen siendo elevadas. Numerosos estudios concluyeron que el consumo de sustancias incrementa las complicaciones de enfermedades crónicas, las hospitalizaciones y la mortalidad. La EPOC, sin embargo, no es una excepción, ya que el alcohol, la marihuana y otras sustancias lícitas e ilícitas han mostrado un aumento en los marcadores inflamatorios de la EPOC(43).

Aunque el trastorno por consumo de alcohol no está directamente asociado con la aparición de la EPOC, sí se ha relacionado con un aumento en la morbilidad y el uso de servicios de salud entre adultos con EPOC en los Estados Unidos, lo que evidencia su impacto en las enfermedades pulmonares. De manera similar, la heroína, la cocaína, los opioides y los estimulantes han demostrado tener consecuencias graves y negativas con cada uso.(44)

#### 1.1.10 Alteraciones nutricionales

Tanto la obesidad como el bajo peso deben de ser abordadas en el paciente con EPOC. Respecto a la obesidad, está relacionada con la EPOC y con otras comorbilidades, estableciendo un mayor impacto en los síntomas con mayor alteración funcional y un componente restrictivo o con hiperrespuesta bronquial.(10) También se asocia con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) e hipoventilación, siendo ambas corregibles al mejorar la obesidad (45)

Respecto al bajo peso asociado a sarcopenia, tiene un impacto profundo tanto en la presentación clínica como en el pronóstico. Un caso particular es la obesidad sarcopénica con un gran impacto en la EPOC, que necesita la realización de una bioimpedancia para su identificación. Por ello, en los pacientes con el EPOC mal controlado se recomienda hacer una evaluación nutricional con valoración de los compartimentos magro y graso, al menos por bioimpedancia, y recomendar programas de rehabilitación pulmonar si están indicados(10).

#### 1.1.11 Hematología

La anemia es otra comorbilidad que aumenta el impacto de la EPOC con un aumento de los síntomas, de manera que en pacientes de alto riesgo hay que realizar un hemograma para detectar esa comorbilidad y poder estudiar tanto su origen como el tratamiento adecuado en cada caso(10)

### 1.2 FENOTIPOS DE LA EPOC

#### 1.2.1 Superposición asma-EPOC y EPOC con eosinofilia

El solapamiento entre asma y EPOC (ACO) es un término relativamente nuevo que describe la coexistencia del asma y la EPOC(46). Diferentes grupos científicos, incluidos la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) y la Iniciativa Global para el Asma (GINA), han propuesto definiciones, pero ninguna ofrece un pronóstico ni indica un tratamiento específico(47).

Dado que la respuesta broncodilatadora (BDR) es uno de los varios criterios para confirmar la variabilidad de la función pulmonar(48), su presencia se considera con

frecuencia, y de manera errónea, como equivalente al diagnóstico de asma. Aunque la BDR es más común y pronunciada en pacientes con asma que en aquellos con EPOC, no puede diferenciar entre ambas enfermedades (49)

Además, la asociación de la BDR con los resultados clínicos en pacientes con EPOC ha sido ampliamente estudiada, con hallazgos contradictorios. Estudios iniciales demostraron que la BDR no puede predecir la respuesta al tratamiento(50–52), de manera que el único resultado que se asocia de manera consistente con la BDR es el deterioro del FEV1 a lo largo del tiempo(53–55).

En pacientes con EPOC, un aumento del FEV1 y de la FVC en un 12% y 200 ml tras la administración de un broncodilatador se ha asociado con un fenotipo caracterizado por menor grado de enfisema, pero menor mortalidad(51). Además de esta definición clásica, existe una nueva forma de evaluación funcional propuesta por la ERS en 2022 que consiste en expresar la respuesta como cambio relativo al valor predicho, de manera que el aumento  $>10\%$  del valor predicho de FEV1 o FVC se consideraría prueba broncodilatadora positiva (56).

Por otro lado, la BDR en la FVC suele asociarse con un mayor grado de enfisema y con la enfermedad funcional de las pequeñas vías aéreas (45). No obstante, dado que la característica distintiva del asma es la variabilidad pulmonar, no es sorprendente que la BDR no sea estable a lo largo del tiempo. Un estudio reciente demostró que la BDR persistente en personas con exposición previa o actual al tabaquismo se asocia con un diagnóstico previo de asma, deterioro de la función pulmonar y enfermedad funcional de las pequeñas vías aéreas (57).

Los eosinófilos están muy relacionados con la inflamación mediada por Th2, históricamente considerada el tipo de inflamación presente en el asma, en contraste con la inflamación mediada por Th1, que suele estar presente en la EPOC(58). Además, un aumento en el recuento de eosinófilos en esputo y sangre indica una mejor respuesta a los corticoides inhalados, por lo que los pacientes con EPOC y un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mL deberían considerar la adición de ICS en combinación con un broncodilatador(7).

Los agentes biológicos dirigidos contra la IL-5, el receptor de IL-5 y el receptor de IL-4/IL-13 en pacientes con EPOC y recuentos elevados de eosinófilos en sangre han demostrado reducir las exacerbaciones. Un análisis post hoc de dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con EPOC determinó que el agente anti-IL5 benralizumab mostró una mayor respuesta en pacientes con BDR en FEV1. Este es el primer estudio que demuestra que la BDR puede indicar la respuesta a un agente farmacológico específico (59).

Asimismo, contamos con anticuerpos monoclonales para otras dianas, como son el TSLP y la IL-33. Ambas son citocinas derivadas del epitelio, colectivamente denominadas

alarminas, que están sobreexpresadas en biopsias de las vías respiratorias de pacientes con EPOC y se asocian con exacerbaciones de la propia enfermedad, de manera que la TSLP es liberada a través de los macrófagos del tejido pulmonar. El interés clínico en IL-33 y TSLP como objetivos que regulan tanto las respuestas inmunes T2-bajas como T2-altas ha dado lugar a múltiples ensayos en curso. El bloqueo de las alarminas o de sus receptores podría ser una estrategia prometedora para la EPOC, siendo Tezepelumab el anticuerpo monoclonal anti-TSLP ya comercializado en estudio en pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes(59).

### 1.2.2 EPOC con hiperinsuflación estática.

La hiperinsuflación es frecuente en la enfermedad a medida que la enfermedad progresá y se sabe que está asociada con un mal pronóstico. El estudio clave de Casanova et al. demostró que la hiperinsuflación, definida como una disminución en la relación entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total (TLC), se asocia con un aumento en la mortalidad. Estudios más recientes han confirmado estos hallazgos utilizando otras definiciones de hiperinsuflación (49).

Existen varias definiciones de hiperinsuflación que dependen de si las mediciones se realizan en reposo o durante el ejercicio, así como de los parámetros utilizados, como la capacidad residual funcional o el volumen residual (60). Es importante tener en cuenta que la cirugía de reducción de volumen pulmonar puede aliviar tanto la hiperinsuflación estática como la dinámica y mejorar los resultados, incluida la mortalidad(61). En un estudio, los pacientes con enfisema predominante en las zonas superiores y baja capacidad de ejercicio después de la rehabilitación que se sometieron a esta cirugía tuvieron un beneficio en la supervivencia a largo plazo(61) Sin embargo, la cirugía de reducción de volumen pulmonar se asocia con una alta mortalidad perioperatoria, lo que limita el entusiasmo por este procedimiento.

Recientemente, se han utilizado válvulas endobronquiales colocadas por broncoscopia como un método alternativo para reducir la hiperinsuflación. Este procedimiento es significativamente menos invasivo que la resección pulmonar. Las válvulas endobronquiales reducen el tamaño de las áreas hiperinsufladas del pulmón permitiendo la salida de aire sin permitir su reentrada. Al disminuir la hiperinsuflación, se ha demostrado que estas válvulas mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida(49). Para beneficiarse del tratamiento con válvulas endobronquiales, estos pacientes deben presentar no solo un deterioro grave de la función pulmonar (FEV1% predicho < 45%) y una hiperinsuflación estática (TLC > 100% y RV > 175%), sino que también deben tener una capacidad de ejercicio significativamente reducida (distancia de caminata de 6 minutos < 450 m) para beneficiarse de las válvulas endobronquiales(62). Además, estos pacientes no deben presentar un deterioro grave en el intercambio de gases alveolares (PaO<sub>2</sub> < 45 mmHg y PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg) ni una capacidad de ejercicio extremadamente limitada, ya que esto podría aumentar el riesgo

durante el procedimiento. La bronquitis crónica es un criterio de exclusión debido a la posible dificultad para eliminar las secreciones en las áreas tratadas y al mayor riesgo de infecciones respiratorias.(49)

Asimismo, la colocación de válvulas endobronquiales conlleva un riesgo del 25–30% de neumotórax, por lo que se requiere hospitalización y observación durante 3 días.(63)

### 1.2.3 EPOC con insuficiencia respiratoria hipoxémica crónica

En las etapas avanzadas de la EPOC, puede desarrollarse hipoxemia, definida por una saturación de oxígeno por debajo del 89%. La suplementación con oxígeno en pacientes con EPOC y fallo respiratorio crónico hipoxémico en reposo ha demostrado un notable beneficio en la mortalidad a largo plazo, con un aumento de más del 50% en la supervivencia. Sin embargo, el beneficio de la suplementación con oxígeno en la hipoxemia aislada durante el ejercicio es mínimo o inexistente.(49)

Emtner et al.(64) demostraron que la suplementación con oxígeno aumentó la capacidad de ejercicio en pacientes sometidos a entrenamiento físico. Los pacientes que recibieron oxígeno mientras hacían ejercicio pudieron entrenar 4 minutos más que aquellos que no recibieron oxígeno. Por otro lado, un metaanálisis de gran tamaño mostró que la suplementación con oxígeno en pacientes con EPOC e hipoxemia aislada durante el ejercicio no mejora ningún resultado clínico.

La administración de oxígeno en personas con hipoxemia moderada tampoco es beneficiosa. Además, la suplementación con oxígeno en individuos con hipoxemia nocturna aislada no ha demostrado ningún beneficio, a pesar de que estos pacientes pueden permanecer hipoxémicos durante más de la mitad de la duración de su sueño.(49)

### 1.2.4 EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica

La insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica es otra consecuencia de la EPOC que ocurre en las etapas avanzadas de la enfermedad y se asocia con un aumento de la mortalidad. El mecanismo fisiopatológico de la insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica es complejo, pero la hipoventilación parece desempeñar el papel principal (65,66)

Durante el sueño, la hipoventilación es más pronunciada, por lo que se ha utilizado la ventilación no invasiva domiciliaria nocturna en estos pacientes, siendo los estudios iniciales sobre su uso sin aparentes beneficios, ensayos clínicos aleatorizados recientes han demostrado mejoras en los resultados clínicos, incluida la reducción de hospitalizaciones y un beneficio en la mortalidad (67,68).

Metaanálisis recientes han encontrado mejoras en la mortalidad, las hospitalizaciones, la disnea, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el tratamiento estándar. Parece que el beneficio está relacionado con

una estrategia de ventilación de alta intensidad, que incluye una gran diferencia de presión entre la inspiración y la espiración, una alta ventilación por minuto y la reducción de los niveles basales de CO<sub>2</sub> en un 25%. Además, la selección de pacientes con enfermedad grave, como aquellos con FEV1% predicho < 50% y PaCO<sub>2</sub> > 52 mmHg, también influye en los resultados(67–69).

Los ensayos clínicos aleatorizados con resultados favorables reclutaron pacientes con deterioro grave de la función pulmonar e hipercapnia, que habían sido hospitalizados recientemente por EPOC o que presentaban insuficiencia respiratoria crónica hipoxémica (67,68,70). Por otro lado, un metaanálisis reciente mostró que tanto niveles arteriales más altos de CO<sub>2</sub> en la línea de base como una mayor reducción del CO<sub>2</sub> con la VNI se asocian con una mayor mejoría en los resultados clínicos. Sin embargo, esto podría simplemente reflejar que estos pacientes están más enfermos y, por lo tanto, se benefician más del tratamiento(71)

A pesar de los beneficios significativos de la VNI nocturna domiciliaria, su uso sigue siendo bajo entre los pacientes con hospitalizaciones relacionadas con la EPOC, con menos del 3% de estos pacientes utilizando presión positiva en la vía aérea en dos niveles o VNI domiciliaria (72,73).

### 1.2.5 EPOC con exacerbaciones respiratorias frecuentes

Este fenotipo de EPOC está en el punto de mira a pesar de la pequeña proporción de pacientes con este fenotipo, debido al hecho de que este grupo de pacientes consume la mayor proporción de recursos hospitalarios y tiene un mal pronóstico. Beeh et al. en una muestra de pacientes con EPOC moderada o grave, mostró que el 14% de los pacientes representaban el 57% de las hospitalizaciones totales relacionadas con la EPOC (49). En nuestro trabajo previo, entre pacientes con EPOC y deterioro leve a moderado de la función pulmonar, el 5% con mayor frecuencia de exacerbaciones representaba el 34% de las exacerbaciones totales en la cohorte. Aquellos con exacerbaciones frecuentes tienen una mayor mortalidad en comparación con los que no tienen exacerbaciones (74).

Aunque no existe una definición formal para este fenotipo, al menos dos exacerbaciones moderadas o una hospitalización se han utilizado como límite para identificar a los pacientes con EPOC que requieren un aumento del tratamiento según las pautas de GOLD. Los pacientes con exacerbaciones frecuentes pueden beneficiarse de la adición de corticoesteroides inhalados (ICS) en la terapia con broncodilatadores, azitromicina y roflumilast (49).

Este fenotipo es heterogéneo e incluye probablemente a pacientes con bronquitis crónica, solapamiento de asma y EPOC, e insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica. Por lo tanto, los pacientes con exacerbaciones frecuentes y solapamiento de asma y EPOC pueden beneficiarse de la adición de ICS y/o terapia biológica (7). Los pacientes

con exacerbaciones frecuentes e insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica pueden ver una reducción de hospitalizaciones con el uso de VNI domiciliaria (75). Otra comorbilidad que debe considerarse con este fenotipo es el síndrome de deficiencia de anticuerpos, que puede aumentar las exacerbaciones respiratorias(49). Un estudio retrospectivo de pacientes con EPOC y síndrome de deficiencia de anticuerpos con exacerbaciones frecuentes mostró que el tratamiento adecuado, incluyendo antibióticos cílicos o suplementación con IgG, redujo las exacerbaciones respiratorias de una mediana de cuatro a una exacerbación cada año (76).

### 1.2.6 Espirometría preservada con riesgo de EPOC

Recientemente, este fenotipo ha sido el foco de varias investigaciones porque podría reflejar un estado o condición que precede a la EPOC y que podría beneficiarse de un tratamiento temprano. Woodruff et al. (77) demostraron que, entre los individuos con al menos 20 paquetes/año de exposición al tabaquismo actual o anterior, una puntuación de CAT > 10 (altamente sintomáticos) se asoció con un aumento de exacerbaciones respiratorias y hospitalizaciones (77). Al agrupar los datos individuales de 5 cohortes prospectivas, Balte et al. (78) demostraron que la bronquitis crónica no obstructiva (bronquitis crónica con espirometría normal) se asoció con hospitalizaciones relacionadas con problemas respiratorios y mortalidad. Un metaanálisis confirmó que la bronquitis crónica no obstructiva se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas en individuos con exposición actual o pasada al tabaquismo, pero no en personas sin antecedentes de exposición al tabaco (79).

La retención de aire en individuos con exposición actual o pasada al tabaquismo se asocia con un aumento en el uso de medicamentos, hospitalizaciones respiratorias, progresión hacia EPOC y mortalidad (49). Regan et al. (80) mostraron que, entre las personas con al menos 10 paquetes/año de exposición al tabaquismo actual o pasado, el 42% presenta características consistentes con enfermedad pulmonar obstructiva en la tomografía de tórax (80). Las exacerbaciones respiratorias en individuos con función pulmonar normal y exposición al tabaquismo actual o pasado se asocian con un deterioro de la función pulmonar y un aumento de la mortalidad por todas las causas (81). Es posible que la progresión hacia la EPOC esté mediada por el deterioro de la función pulmonar que resulta de las exacerbaciones respiratorias en individuos con función pulmonar normal. Los investigadores de COPDGene han liderado un esfuerzo para expandir la definición de EPOC e incluir a individuos sin obstrucción espirométrica que están en riesgo de deterioro de la función pulmonar o muerte (82).

Un ensayo clínico reciente mostró que el tratamiento con broncodilatadores duales en individuos con antecedentes de tabaquismo y síntomas respiratorios, pero con espirometría relativamente normal definida como  $FEV1/FVC$  post-broncodilatador  $\geq 0,7$  y  $FVC\% \text{ predicho} \geq 70\%$ , no mejoró los síntomas respiratorios (83). Sin embargo, la falta de eficacia podría deberse al hecho de que los broncodilatadores tienen un efecto

mínimo en individuos con función pulmonar casi normal. Es posible que otros tipos de farmacoterapia en un grupo diferente de individuos deban ser probados, por ejemplo, los corticosteroides inhalados en individuos con bronquitis crónica no obstructiva o exacerbaciones respiratorias. Identificar a individuos con función pulmonar normal en riesgo de EPOC y deterioro de la función pulmonar podría ser el objetivo de futuros ensayos terapéuticos que probarán agentes farmacológicos que pueden prevenir la progresión de la EPOC (49).

### 1.2.7 Espirometría con deterioro de la relación preservada (PRISm)

La espirometría con relación preservada pero alterada (PRISm, por sus siglas en inglés), también conocida como espirometría restrictiva o no clasificada, es un patrón espirométrico común que ocurre en el 10-20% de las espirometrías (84-87). PRISm generalmente se define como una FEV1 reducida con una FEV1/FVC normal, pero otras definiciones también se refieren a una espirometría anormal no obstructiva. Los estudios en la población general han informado que está asociada con un aumento de la mortalidad por todas las causas (49). Los estudios en individuos con exposición actual o pasada al tabaquismo han demostrado que PRISm es un grupo heterogéneo con síntomas significativos y capacidad de ejercicio reducida, que incluye pacientes con un FEV1% predicho que puede variar entre 44 y 79%, un índice de masa corporal (IMC) entre 17.2 y 53.8 kg/m<sup>2</sup>, y enfisema radiográfico en la tomografía de tórax que puede variar desde <1% hasta un 11% (84). Los individuos con PRISm tienen un IMC más alto en comparación con los pacientes con espirometría normal u obstrucción, y se ha postulado que PRISm es simplemente el resultado de un IMC alto. Sin embargo, un estudio clave realizado por Jones y Nzekwu (88) mostró que, aunque el IMC está inversamente asociado con la FVC y la capacidad pulmonar total (TLC), la obesidad en individuos sin enfermedades respiratorias es poco probable que reduzca la FVC por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (88).

Un estudio demostró que entre los pacientes que se sometieron a una evaluación preoperatoria para cirugía bariátrica con un IMC de  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, solo el 3% tenía una FVC < LLN (89). Aunque una proporción de PRISm podría estar relacionada solo con la obesidad, es poco probable que la obesidad sea la única causa de PRISm en la mayoría de los casos (49). Otras enfermedades, como las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD), pueden causar PRISm (87), pero la prevalencia de ILD es extremadamente baja, por lo que es poco probable que ILD sea la causa principal de los casos de PRISm. Cohortes como COPDGene, con una prevalencia de PRISm del 12-15%, excluyen ILDs (84,89).

La mayoría de los individuos con PRISm probablemente tengan enfermedad pulmonar obstructiva. Aproximadamente la mitad de los individuos con PRISm tienen TLC en la tomografía de tórax y < 80% predicho o LLN, lo que probablemente resulta de la obesidad (84). La obesidad está asociada con un aumento de la FEV1/FVC en pacientes

con EPOC (90). Una TLC más baja secundaria a la obesidad puede resultar en una pseudo-normalización de la relación FEV1/FVC y un diagnóstico erróneo de enfermedad pulmonar obstructiva. Nuestro trabajo anterior ha mostrado que la retención de aire en PRISm está asociada con un aumento de las exacerbaciones respiratorias, la progresión hacia EPOC y un aumento de la mortalidad (91).

Desafortunadamente, no se han realizado ensayos clínicos que evalúen el efecto de las farmacoterapias existentes en PRISm. Realizar ensayos clínicos en PRISm es una tarea difícil, ya que PRISm es un fenotipo inestable. Se ha informado que el 25% de los individuos con PRISm desarrollan EPOC en espirometrías futuras, y el 16% de los que tienen PRISm ya presentaban EPOC en espirometrías previas (92).

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Planteamos como hipótesis principal que los pacientes con EPOC que presentan exacerbaciones frecuentes muestran un mayor deterioro funcional, clínico y analítico en comparación con aquellos que no las padecen.

Respecto a los objetivos, el objetivo principal de este estudio es demostrar y analizar la influencia de las exacerbaciones en los pacientes EPOC, de cara a plantear no sólo un proceso diagnóstico y terapéutico, sino también un seguimiento a corto y a largo plazo de aquellos pacientes exacerbadores por parte del servicio de Neumología.

Como objetivos secundarios, se encuentra la necesidad de analizar la evolución y parámetros funcionales respiratorios en función del estatus exacerbador, así como examinar la adecuación al tratamiento recibido en función de la clasificación GOLD y las guías de práctica clínica actuales. Asimismo, surge la necesidad de explorar la asociación entre parámetros analíticos como los niveles de eosinofilia en sangre periférica y la frecuencia de exacerbaciones como posible biomarcador en la práctica clínica. Por último, es de importancia estudiar el impacto del tabaquismo activo en la función pulmonar y en la evolución clínica de los pacientes con EPOC.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, que cuenta con una muestra de 200 pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en seguimiento en Consultas de Neumología del Centro de Especialidades Médicas de Ramón y Cajal y de San José de Zaragoza entre 2023 y 2024. El estudio nace con el objetivo de conocer mejor la cohorte que compone el grueso de pacientes que se atienden en consulta ambulatoria, cuál es su estado actual y cuáles son los factores evolutivos que provocan un empeoramiento de su enfermedad y por tanto de su funcionalidad y calidad de vida.

Nuestros criterios de inclusión fueron, por tanto, aquellos pacientes diagnosticados de EPOC con pruebas funcionales espirométricas realizadas en una consulta inicial en ambos CME y que han realizado un seguimiento con posteriores revisiones durante 2024.

#### 3.2. Procedimientos

Respecto a la recolección de los datos, se han recogido de manera consecutiva los datos de los pacientes a través de la anamnesis durante la primera consulta, así como los posteriores seguimientos.

En primer lugar, se recopilaron datos antropométricos de los pacientes, incluyendo edad, altura, peso e índice de masa corporal, así como antecedentes laborales relevantes. Posteriormente, se recogieron las comorbilidades presentes, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hábito tabáquico o condición de exfumador, junto con el índice paquetes/año (IPA). Se documentó si el paciente estaba en tratamiento con metformina, la presencia de cáncer en los últimos cinco años (especificando el tipo), asma bronquial, apnea obstructiva del sueño (AOS), y otras enfermedades de relevancia clínica.

En relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se registró la presencia o ausencia de la enfermedad, el grado GOLD y su clasificación por letra, el nivel de disnea, el uso de oxígeno crónico domiciliario y el tratamiento farmacológico específico. Este último fue clasificado según los siguientes esquemas terapéuticos: LABA/ICS (beta-agonista de acción larga y corticoides inhalados), LABA/LAMA (beta-agonista de acción larga y antagonista muscarínico de acción prolongada), triple terapia (ICS/LABA/LAMA), tratamiento únicamente con LAMA o con SABA (beta-agonista de acción corta).

Respecto a las exacerbaciones, se registró el número de eventos en el último año, así como su intensidad. Estas se categorizaron en graves (aquellos que requirieron ingreso

hospitalario), moderadas (tratadas con broncodilatadores, glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos) y leves (tratadas exclusivamente con broncodilatadores).

Se documentó la realización de tomografía axial computarizada (TAC), indicando si fue realizada o no y la fecha correspondiente. En cuanto a la función pulmonar, se recogieron los datos de las dos espirometrías más recientes, anotando las fechas, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) tanto en litros como en porcentaje, la capacidad vital forzada (FVC) también en litros y porcentaje, el índice de Tiffeneau (relación FEV1/FVC), el resultado de la prueba broncodilatadora (positiva o negativa) y la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO).

Además, se evaluaron parámetros inflamatorios tipo 2 (Th2), incluyendo el último y el valor más alto de eosinofilia, así como los valores correspondientes de inmunoglobulina E (IgE). Finalmente, se midieron los niveles de alfa-1-antitripsina.

Para la realización de las pruebas complementarias se emplearon un espirómetro conforme a los protocolos establecidos.

### 3.3. Análisis de datos

Se utilizaron pruebas U de Mann-Whitney para comparar medias entre grupos independientes. Las asociaciones entre variables categóricas se evaluaron mediante tablas de contingencia con pruebas de Chi-cuadrado, y cuando fue necesario, se realizó análisis post hoc utilizando residuos ajustados. Para evaluar la evolución de parámetros funcionales (FEV1, FEV1/FVC, DLCO) en función del estado de exacerbador, se aplicaron modelos de ANOVA de medidas repetidas. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Este estudio se ha llevado a cabo conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y en las normativas nacionales e internacionales aplicables en investigación clínica. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), recogido en el protocolo PI24/556. Durante todo el proceso se ha respetado la confidencialidad, integridad y custodia de los datos personales de los participantes, en cumplimiento con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD), así como con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo (Reglamento General de Protección de Datos, RGPD). Todos los datos han sido tratados de forma anónimizada, garantizando la privacidad y protección de la información en todo momento.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de la muestra del estudio

La muestra incluyó un total de 202 pacientes, con una edad mediana de 72 años (RIC: 12) y un índice de masa corporal (IMC) mediano de 27.2 kg/m<sup>2</sup> (RIC: 7.39). El índice de paquetes/año (IPA) presentó una mediana de 44 (RIC: 31).

Un 59.4% de los pacientes presentaban hipertensión arterial (HTA), el 61.7% dislipemia (DLP) y el 23.0% diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Un 16.0% recibía tratamiento con metformina. Respecto al hábito tabáquico, el 32.8% eran fumadores activos y el 66.7% exfumadores. Un 10.9% tenía antecedentes de cáncer en los últimos cinco años.

En relación con enfermedades respiratorias, un 12.1% tenía diagnóstico de asma, un 21.9% de apnea obstructiva del sueño (AOS), y el 99.5% de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según el sistema GOLD, el 17.8% se clasificó como grado 1, el 46.7% como grado 2, el 29.9% como grado 3 y el 5.6% como grado 4.

Según la clasificación fenotípica, el 37.4% correspondía al grupo A, el 30.3% al grupo B y el 32.3% al grupo E. Además, el 22.3% presentaba oxígeno crónico domiciliario(OCD).

Respecto al tratamiento recibido, la mayoría de los pacientes (64.8%) estaban en tratamiento triple (LABA + LAMA + ICS), seguido por LABA + LAMA (22.6%). Otros regímenes incluyeron LABA + ICS (4.0%), LAMA en monoterapia (3.5%), SABA (1.5%) y un 3.5% no recibía tratamiento broncodilatador.

Variable	Resultado
Edad	72 (12)
IMC	27,2 (7,39)
IPA (paq año)	44 (31)
HTA	120 (59,4%)
DLP	124 (61,7%)
DM2	45 (23%)
Metformina	30 (16%)
Fumadores actuales	63 (32,8%)
Exfumadores	128 (66.7%)
Cáncer en los últimos 5 años	22 (10,9%)
Asma	24 (12.1%)
AOS	21 (21,9%)

<b>OCD</b>		44 (22.3%)
<b>Grado GOLD</b>	1	17.8%
	2	46.7%
	3	29,9%
	4	5.6%
<b>Letra</b>	A	37,4%
	B	30,3%
	E	32,3%
<b>Tratamiento</b>	LABA/ICS	4%
	LABA/LAMA	22,6%
	LABA/LAMA/ICS	64,8%

**\*\*aclaración:** las variables continuas se expresan en mediana. Las variables dicotómicas en valor y porcentaje, las variables categóricas se expresan en porcentaje.

#### 4.2. Variación funcional según la presencia de exacerbaciones de EPOC

Del número total de pacientes, 96 de ellos presentaron exacerbaciones en el último año y 100 no las presentaron. Se realizó un ANOVA de medidas repetidas para evaluar la evolución del FEV1 (%) en función del estatus de exacerbador o no del paciente. No se encontraron diferencias significativas en la variación del FEV1 a lo largo del tiempo ( $F(1,123) = 2.54$ ,  $p = 0.113$ ), ni una interacción significativa entre el tiempo y el estado de exfumador ( $F(1,123) = 0.01$ ,  $p = 0.918$ ). Sin embargo, se observó una diferencia significativa en los valores medios de FEV1 entre exacerbadores y no exacerbadores, independientemente del momento de la evaluación ( $F(1,123) = 12.8$ ,  $p < 0.001$ ).

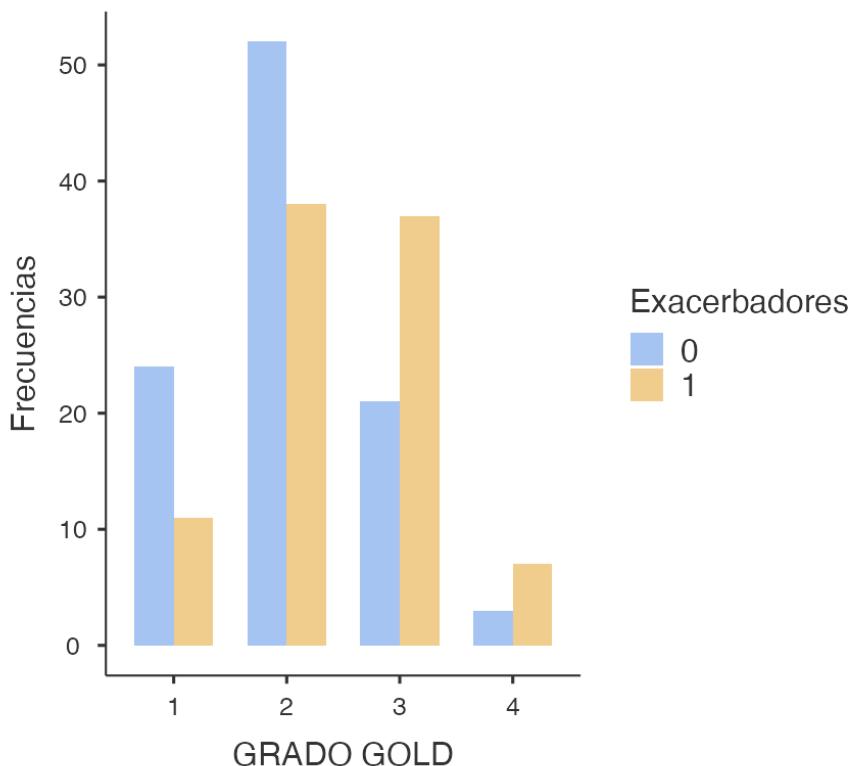
Se realizó también un test de ANOVA de medidas repetidas para evaluar la evolución de la relación FEV1/FVC en función del estatus de exfumador. No se observaron cambios significativos en la relación FEV1/FVC a lo largo del tiempo ( $F(1,123) = 1.00$ ,  $p = 0.319$ ), ni una interacción significativa entre el tiempo y el estado de exfumador ( $F(1,123) = 0.083$ ,  $p = 0.774$ ). Sin embargo, se hallaron diferencias significativas en los valores medios de FEV1/FVC entre exfumadores y no exfumadores ( $F(1,123) = 11.3$ ,  $p = 0.001$ ).

En el análisis de medidas repetidas, no se observaron diferencias significativas en la evolución de la DLCO a lo largo del tiempo ni en función del estado de exfumador ( $p > 0.05$  en todos los casos).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor máximo registrado de eosinofilia entre exacerbadores y no exacerbadores (U de mann Whitney,  $p=0,405$ )

#### 4.3. Adecuación de las guías al pronóstico y manejo de los pacientes.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grado GOLD y el estatus de exacerbador de los pacientes ( $\chi^2(3) = 12.8$ ,  $p = 0.005$ ), con mayor proporción de exfumadores en los grados GOLD más avanzados, lo que está en consonancia con la bibliografía.



El uso de oxígeno domiciliario (OCD) se asoció significativamente con el estado de exacerbador ( $\chi^2(1) = 16.9$ ,  $p < 0.001$ ), siendo más frecuente el uso de OCD entre los pacientes que presentaban exacerbaciones.

Se encontró una asociación significativa entre la clasificación por letra según GOLD y el tipo de tratamiento recibido ( $\chi^2(10) = 65.5$ ,  $p < 0.001$ ). El análisis post hoc reveló que los pacientes del grupo A estaban sobrerepresentados en los tratamientos LABA+LAMA y

sin tratamiento, y subrepresentados en el uso de triple terapia. Por el contrario, el grupo E presentó una mayor frecuencia de uso de triple terapia y menor uso de otras combinaciones, mientras que el grupo B no mostró diferencias significativas en la distribución de tratamientos. Este resultado es interesante, en el punto en el que a priori los pacientes en grado B no deberían tener pautada una triple terapia según las guías y el conocimiento actuales.

#### 4.4. Conclusiones:

En conjunto, los resultados muestran que el estado de exacerbador se asocia con peores parámetros funcionales, mayor uso de oxígeno domiciliario y distribución más avanzada en el sistema GOLD. Además, se identificaron discrepancias entre la clasificación clínica y el tratamiento pautado, especialmente en el grupo B, lo cual pone en evidencia la necesidad de ajustar la práctica clínica a las recomendaciones actuales.

### 5. DISCUSIÓN

La motivación principal de realizar este trabajo de investigación en los pacientes EPOC consistía en exponer el concepto de exacerbación en el punto de mira para así poder realizar mejores previsiones en el futuro de aquellos pacientes exacerbadores de cara a su manejo por parte de Neumología.

Una exacerbación de EPOC se define como un evento caracterizado por un aumento de la disnea y/o tos y esputo que empeora en menos de 14 días, lo cual puede estar acompañado de taquipnea y/o taquicardia, y a menudo se asocia con un aumento de la inflamación local y sistémica causada por una infección, contaminación u otra agresión a las vías respiratorias.(93). Por supuesto, dada la complejidad de la EPOC se debe realizar un adecuado diagnóstico diferencial empleando: radiografía de tórax (neumonía, neumotórax, derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva) dímero-D y angiotAC (tromboembolia pulmonar) electrocardiograma y troponinas (arritmias cardíacas y cardiopatía isquémica).(94,95)

Desafortunadamente, no se cuenta con un solo biomarcador diagnóstico con alta especificidad y sensibilidad, por lo cual, el diagnóstico se debe realizar con la presencia de los tres criterios: agravamiento de la disnea, desaturación de oxígeno y biomarcadores alterados, que son criterios mesurables, a diferencia de las demás definiciones que son imprecisas. (94)

El hecho de que un paciente sufra exacerbaciones tiene impacto directo en su enfermedad. Los hallazgos de diferentes estudios confirman que las exacerbaciones frecuentes pueden acelerar el deterioro de la función pulmonar en un 25%. Además, se ha demostrado que los efectos de las exacerbaciones son más pronunciados en pacientes en estadio GOLD 1, donde se ha observado una pérdida de 23 mL/año(96). Según el estudio realizado por Halpin, una sola exacerbación moderada a grave puede exacerbar

el deterioro anual medio de la función pulmonar post-broncodilatador, comparado con la tasa de declinación previa a la exacerbación (FEV1 76.5 vs. 39.1 mL/año, p=0.003; FVC 106.5 vs. 34.7 mL/año, p=0.011(97)

Respecto al tabaco, en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, a pesar de no haber cambios estadísticamente significativos en la relación FEV1/FVC a lo largo del tiempo en exfumadores, sí que existen diferencias significativas entre los valores medios de FEV1/FVC de fumadores y exfumadores. Se han realizado numerosos estudios sobre los cambios de la función pulmonar en pacientes EPOC que continúan fumando. En uno de ellos, se realizó un estudio retrospectivo casos-control con una muestra de 148 pacientes divididos en dos grupos: exfumadores y fumadores, mostrando los cambios de función pulmonar en un año. En aquellos que no habían dejado de fumar, la reducción de la FEV1 fue significativa (p<0.001) de 40-90ml y el 27.5% de los pacientes presentó un empeoramiento en el estadio de la enfermedad. Sin embargo, en aquellos que dejaron de fumar, se observó un aumento promedio significativo (p<0.001) del FEV1 de 80-110ml, y el 7.3% de los pacientes mostró una mejoría en el estadio de la enfermedad. Por ello, la detección temprana del riesgo en la población fumadora y el inicio de un programa de cesación del tabaquismo antes de que haya daño tisular es importante(98)

Otro de los frentes de las exacerbaciones es el estudio de la eosinofilia en los pacientes EPOC, hemos recogido los datos de eosinofilia en sangre de los pacientes, tanto el último resultado registrado de cada uno de ellos como su valor máximo de eosinofilia en sangre periférica desde que hay registro en la historia clínica electrónica (HCE). Tradicionalmente, la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias se identifica mediante el recuento de eosinófilos en esputo, pero el recuento de eosinófilos en sangre periférica está emergiendo como una herramienta diagnóstica potencial para definir los fenotipos de EPOC eosinofílica(99). Este enfoque, en particular utilizando recuentos de eosinófilos en sangre de  $\geq 2\%$  o  $\geq 150$  células/ $\mu L$ , se vincula con un aumento de las exacerbaciones y una mejor respuesta a ciertos tratamientos en algunos casos de EPOC(100).

Los eosinófilos tienen un impacto particular en la EPOC porque liberan mediadores inflamatorios como la proteína catiónica del eosinófilo, la proteína básica mayor y la neurotoxina derivada del eosinófilo(101). Estas sustancias contribuyen a la inflamación, la remodelación de las vías respiratorias y la hiperrespuesta, todas características centrales de la EPOC(102). Además, los eosinófilos están implicados en la producción excesiva de moco, lo que agrava la obstrucción de las vías respiratorias característica de la EPOC(103). La base molecular de la inflamación eosinofílica en la EPOC, incluyendo la expresión específica de genes y citocinas, es esencial para el desarrollo de tratamientos dirigidos.(104) Además las citocinas producidas por los eosinófilos están implicadas en la patogénesis del enfisema, afectan la producción de matriz extracelular y promueven la fibrosis, contribuyendo a los cambios estructurales pulmonares(105)

Por ello y acorde a los resultados de la mayor prevalencia de eosinofilia en pacientes exacerbadores respecto a los no exacerbadores, niveles elevados de eosinófilos en sangre y esputo se correlacionan con un mayor riesgo de exacerbaciones, eventos críticos que pueden acelerar la progresión de la enfermedad, provocando un mayor deterioro de la función pulmonar y aumentando la gravedad de la EPOC(106,107).

De los métodos para medir la eosinofilia, la medición directa de eosinófilos en esputo inducido proporciona un indicador confiable de inflamación eosinofílica en las vías respiratorias y se considera el “gold standard” para identificar fenotipos inflamatorios, siendo eficaz para predecir el riesgo de exacerbaciones(108) No obstante, la inducción de esputo es un procedimiento semiinvasivo que requiere equipos especializados y personal capacitado. El recuento de eosinófilos en sangre es una prueba sencilla, ampliamente disponible y mínimamente invasiva, que se correlaciona razonablemente bien con el recuento en esputo y puede predecir la respuesta a los corticosteroides en pacientes con EPOC(109)

El análisis de datos de ensayos clínicos sugiere que los conteos de eosinófilos podrían utilizarse como biomarcadores para ajustar planes de tratamiento, particularmente en la aplicación de corticosteroides inhalados (ICS), con el fin de reducir la tasa de exacerbaciones. Hay evidencia de una reducción en la tasa de exacerbaciones en pacientes tratados con ICS que presentan niveles altos de eosinófilos, con puntos de corte típicamente establecidos en  $\geq 2\%$ ,  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  o  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ (109). Por ejemplo, Watz et al. (2016) encontraron una mayor tasa de exacerbaciones cuando se suspendieron los ICS en pacientes con EPOC que tenían conteos altos de eosinófilos, lo que respalda los efectos beneficiosos del tratamiento con ICS para estos pacientes.

En relación con el corticoide inhalado, la combinación de corticosteroides inhalados (ICS) y agonistas beta de acción prolongada (LABA) se ha convertido en una modalidad de tratamiento principal para los pacientes con EPOC, recomendada por guías internacionales. Existe evidencia de que este tratamiento combinado puede reducir las tasas de exacerbación y mejorar la función pulmonar y el estado general de salud(110). Sin embargo, algunos estudios han reportado que los ICS pueden aumentar el riesgo de neumonía, principalmente asociado al uso de altas dosis de propionato de fluticasona en pacientes con EPOC moderada a grave en el estudio TORCH(111) sin embargo, esto no se ha observado en estudios más recientes de gran tamaño realizados en pacientes moderados en lugar de graves, o en estudios realizados en pacientes graves que usaban bajas dosis de dipropionato de beclometasona(112). Por lo tanto, examinar si este efecto se presentaba en pacientes tratados con todas las combinaciones de ICS/LABA era importante. En el metaanálisis de Zhang et al. Se incluyeron 18 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) los cuales encontraron que los ICS aumentan significativamente la incidencia de neumonía(110). Este estudio comparó principalmente las tasas de neumonía entre pacientes que tomaban diferentes tipos de ICS. La fluticasona se dividió

en propionato de fluticasona (FP) y furoato de fluticasona (FF) y luego se analizó adicionalmente por dosis (110).

Los medicamentos comúnmente utilizados en la práctica clínica incluyen inmunosupresión local, lo que puede aumentar la susceptibilidad de las vías respiratorias a infecciones en pacientes con EPOC(113,114). Al deteriorar la funcionalidad del sistema inmunitario innato en las vías respiratorias, el riesgo de infecciones bacterianas y/o sobreinfecciones tras una infección viral inicial puede aumentar significativamente(110). Esto es coherente con los datos de un ensayo multicéntrico reciente que mostró reducciones en biomarcadores inflamatorios específicos del pulmón en pacientes con EPOC tratados con ICS, aunque los biomarcadores relacionados con inflamación sistémica no se vieron afectados (115). En línea con este modelo, encontramos que las dosis más altas de ICS se asociaron con un mayor riesgo de neumonía de forma dosis-dependiente. La terapia combinada ICS/LABA podría mejorar la entrega de ICS al lecho alveolar en comparación con la terapia con ICS solo, aumentando así la inmunosupresión inducida por ICS.(110)

Respecto a la terapia con oxígeno crónico domiciliario en pacientes EPOC, es necesario tener presentes las indicaciones de oxígeno domiciliario en estos pacientes. Las guías internacionales recomiendan considerar el uso de oxígeno en pacientes con EPOC estable que presenten una presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ ) de: 55 mmHg o menos en reposo, estando despiertos y respirando aire ambiente o entre 56 y 59 mmHg si tienen policitemia (hematocrito  $> 0,55$ ) o evidencia clínica, electrocardiográfica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha. Antes de prescribir oxígeno, el paciente debe estar estable y deben de haberse tratado, en la medida de lo posible, todos los factores reversibles, como la enfermedad pulmonar subyacente y las comorbilidades, por ejemplo, anemia o SAOS(116). Asimismo, no hay que perder de vista las contraindicaciones. Está absolutamente contraindicada en pacientes que fuman, ya que representa un riesgo de incendio. Las llamas abiertas en el hogar, como las de estufas de gas o chimeneas, también pueden representar un peligro(116).

Además de aliviar la hipoxia asociada con la EPOC, la oxigenoterapia suplementaria también reduce los síntomas de disnea tanto en sujetos normales como en aquellos con EPOC grave(117,118). Un metaanálisis de Cochrane, que incluyó a 431 pacientes en 18 estudios, también mostró una mejora altamente significativa en la disnea en pacientes con EPOC no hipóxicos que de otro modo no cumplirían con los criterios fisiológicos para recibir oxigenoterapia(119). Respirar oxígeno suplementario en lugar de aire comprimido mejoró la disnea y la resistencia durante el ejercicio en pacientes con EPOC, y en aquellos pacientes que mostraron una mejoría en la tolerancia al ejercicio tras la

oxigenoterapia a largo plazo (LTOT, por sus siglas en inglés), también se observó un aumento en el gasto cardíaco (119).

Estos efectos probablemente se relacionan con una disminución de la ventilación por minuto y una reducción de la hiperinsuflación dinámica. La vasoconstricción pulmonar hipoxica y la hemodinámica pulmonar también pueden mejorar(120), lo que lleva a un aumento en la entrega sistémica de oxígeno y una mejor función de los músculos respiratorios. Además, el flujo de oxígeno puede estimular receptores de las vías respiratorias superiores y faciales, lo cual parece reducir la intensidad de la disnea(121).

La oxigenoterapia a largo plazo (LTOT, por sus siglas en inglés) fue la primera intervención terapéutica que demostró una reducción significativa en la mortalidad de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave e hipoxemia(122). Esta evidencia proviene principalmente de dos estudios fundamentales. El primero, el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (1980(123)), evaluó a 203 pacientes con enfermedad pulmonar crónica hipoxica, asignándolos aleatoriamente a recibir oxígeno de manera continua o solo durante la noche. Se encontró que el grupo con tratamiento continuo presentó una tasa de mortalidad un 52 % menor que el grupo con oxígeno nocturno, con un efecto aún más pronunciado en los pacientes con hipercapnia. El segundo estudio relevante fue realizado por el *British Medical Research Council* en el Reino Unido(124), e incluyó a 87 pacientes con EPOC severa, hipoxemia, hipercapnia y fallo cardíaco congestivo. Los pacientes que recibieron oxígeno al menos 15 horas al día tuvieron una menor mortalidad (45 %) en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento (67 %) después de cinco años de seguimiento. Además, se identificaron factores como la presión arterial de CO<sub>2</sub> y la masa eritrocitaria como predictores útiles de mal pronóstico.

Estos estudios sentaron las bases para las recomendaciones actuales del uso de LTOT en pacientes con EPOC grave, estableciendo que se debe administrar por al menos 15 horas al día para obtener un beneficio clínico significativo. Sin embargo, estudios posteriores en pacientes con hipoxemia leve ( $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$  o  $60 \text{ mmHg}$ ) no mostraron una mejora en la supervivencia(125), lo que sugiere que la LTOT debe reservarse para aquellos con  $\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$  ( $55 \text{ mmHg}$ ), o entre 7,3 y 8 kPa si existen complicaciones como hipertensión pulmonar, policitemia o edema periférico(122).

Otro de los aspectos a destacar es el posible efecto de la metformina sobre las exacerbaciones, la cual consta también como variable recogida y analizada en nuestro estudio. El factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) es un factor clave en la inflamación de las vías respiratorias. La metformina, un antidiabético oral, ha mostrado efectos antiinflamatorios al inhibir NF- $\kappa$ B, aunque los estudios sobre su uso en EPOC han sido mixtos. El estudio presentado en CHEST (2024) investigó si la metformina puede reducir exacerbaciones y ralentizar la progresión de la EPOC en pacientes con diabetes. Para ello se revisaron registros médicos de 1,275 pacientes con EPOC de un hospital en Virginia Occidental entre 2002 y 2022. Se incluyeron 536 pacientes con al menos dos pruebas de

función pulmonar separadas por 6 meses y una consulta de seguimiento. Se compararon usuarios y no usuarios de metformina en cuanto a exacerbaciones, hospitalizaciones y declive del FEV1. Se realizaron análisis estadísticos ajustando por edad, sexo, peso y tabaquismo. Como resultado, los usuarios de metformina tuvieron menos exacerbaciones (46.8% vs 63%) y hospitalizaciones (35.7% vs 51%) que los no usuarios. También mostraron menor declive del FEV1 (4.7 vs 0.3). Tras ajustar variables, los no usuarios de metformina presentaron mayor riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones. Por ello, se concluyó que los pacientes con EPOC que usan metformina tienen menor riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, y una tasa más lenta de deterioro del FEV1. Este hallazgo sugiere que la metformina podría no solo controlar la inflamación, sino también frenar la progresión de la EPOC, lo que justifica futuros estudios prospectivos.(115)

En cuanto a los tratamientos de los pacientes, nos llama la atención la cantidad de pacientes clasificados como EPOC GOLD A y B (es decir, pacientes sin exacerbaciones o con una exacerbación moderada que no ha requerido ingreso hospitalario) que están sobretratados con inhaladores con triple terapia o similares. En pacientes con EPOC de los grupos A y B según la clasificación GOLD, se ha identificado un uso elevado de corticosteroides inhalados (ICS), considerado excesivo según las recomendaciones actuales. Se realizó un estudio analizando los datos de la cohorte alemana COSYCONET (“COPD and Systemic consequences-comorbidities network) con 1080 pacientes clasificados en grupos A/B en dos visitas, comparando aquellos que usaban ICS de forma continua con los que no los usaban. Antes de ajustar las diferencias entre grupos, los pacientes tratados con ICS presentaban peor función pulmonar, más síntomas y mayor historial de exacerbaciones. Después del ajuste, se observó que los usuarios de ICS tenían una leve mejoría en la calidad de vida y en la capacidad de difusión del monóxido de carbono, aunque también generaban un mayor gasto en medicación respiratoria, de aproximadamente 780€ por año, sin diferencias en los costos generales de atención médica. Estos hallazgos sugieren que el uso de ICS en pacientes con EPOC leve o moderada puede tener efectos tanto positivos como negativos, por lo que su indicación debe evaluarse cuidadosamente con un enfoque multidimensional.(126)

## 6. CONCLUSIONES

1. Las exacerbaciones frecuentes se asocian a un peor estado funcional en los pacientes con EPOC, incluyendo valores más bajos de FEV1 y mayor necesidad de oxígeno crónico domiciliario.
2. Existe una falta de adecuación terapéutica respecto a las guías clínicas actuales, especialmente en pacientes del grupo GOLD B, en el cual se ha detectado un uso excesivo de la triple terapia inhalada.
3. El tabaquismo activo sigue siendo un factor clave en el deterioro funcional de los pacientes con EPOC, aumentando la necesidad de intensificar las estrategias de deshabituación tabáquica.
4. No se hallaron diferencias significativas en eosinofilia entre exacerbadores y no exacerbadores aunque se destaca su uso potencial como biomarcador para personalizar tratamientos futuros.
5. Mejorar la estratificación de la enfermedad y realizar seguimiento de los pacientes EPOC es fundamental para optimizar su manejo clínico y pronóstico

# BIBLIOGRAFÍA

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Dec 1;206(11):1317–25.
2. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022 May;10(5):512–24.
3. Sin DD, Doiron D, Agustí A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *European Respiratory Journal.* 2023 May;61(5):2202469.
4. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2022 May;10(5):497–511.
5. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022 May;10(5):512–24.
6. Shaik NA, Saud Al-Saud NB, Abdulhamid Aljuhani T, Jamil K, Alnuman H, Aljeaid D, et al. Structural characterization and conformational dynamics of alpha-1 antitrypsin pathogenic variants causing alpha-1-antitrypsin deficiency. *Front Mol Biosci.* 2022 Nov 24;9.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GUÍA DE BOLSILLO 2023 GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria [Internet]. 2022. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
8. Martinez FJ, Agustí A, Celli BR, Han MK, Allinson JP, Bhatt SP, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Feb 1;205(3):275–87.
9. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res.* 2014 Dec 6;15(1):89.
10. Lopez-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. *Arch Bronconeumol.* 2022 Apr;58(4):334–44.

11. Lopez-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. *Arch Bronconeumol.* 2022 Apr;58(4):334–44.
12. Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, Smeeth L, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: a population-based study using UK primary care data. *Thorax.* 2018 Sep;73(9):877–9.
13. Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H, Waschki B, Andreas S, et al. <p>Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort</p>. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Sep;Volume 14:2163–72.
14. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct 14;19(10):1222–9.
15. Zvizdic F, Begic E, Mujakovic A, Hodzic E, Prnjavorac B, Bedak O, et al. Beta-blocker Use in Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease . *Medical Archives.* 2019;73(2):72.
16. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol.* 2000 Apr;16(4):505–11.
17. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi S, Tan WC, Li PZ, Aaron SD, et al. Identification and definition of asthma–COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology.* 2020 Aug 16;25(8):836–49.
18. Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Jan 22;21(2):213–31.
19. Bergqvist J, Andersson A, Schiöler L, Olin AC, Murgia N, Bove M, et al. Non-infectious rhinitis is more strongly associated with early—rather than late—onset of COPD: data from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020 May 11;277(5):1353–9.
20. Martínez-García MÁ, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol.* 2018 Feb;54(2):88–98.
21. Martínez-García MÁ, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol.* 2018 Feb;54(2):79–87.

22. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Oct 15;198(8):1000–11.
23. Mouronte-Roibás C, Fernández-Villar A, Ruano-Raviña A, Ramos-Hernández C, Tilve-Gómez A, Rodríguez-Fernández P, et al. Influence of the type of emphysema in the relationship between COPD and lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct;Volume 13:3563–70.
24. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *European Respiratory Journal.* 2020 Feb 12;55(2):1900506.
25. Cejudo P, López-Márquez I, López-Campos JL, Márquez E, de la Vega F, Barrot E, et al. Exercise Training in Patients With Chronic Respiratory Failure Due to Kyphoscoliosis: A Randomized Controlled Trial. *Respir Care.* 2014 Mar 1;59(3):375–82.
26. Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2019 Jun 1;23(6):678–84.
27. Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health—Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2018 Jan 25;9.
28. Baldomero AK, Siddiqui M, Lo CY, Petersen A, Pragman AA, Connell JE, et al. <p>The relationship between oral health and COPD exacerbations</p>. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Apr;Volume 14:881–92.
29. Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2011 Jan;105(1):67–73.
30. Huang C, Liu Y, Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2020 Dec 8;20(1):2.
31. Iliaz S, Iliaz R, Onur ST, Arici S, Akyuz U, Karaca C, et al. Does gastroesophageal reflux increase chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Respir Med.* 2016 Jun;115:20–5.
32. Singh S, Furberg CD. Inhaled Anticholinergics for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med.* 2011 May 23;171(10).

33. Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Hoffman Jonasson T, Aguiar Moreira C, Boguszewski CL, Cunha Borges JL, et al. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporosis International*. 2018 Nov 25;29(11):2537–43.
34. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 15;198(2):175–86.
35. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May 1;189(9):e15–62.
36. Burkes RM, Ceppe AS, Doerschuk CM, Couper D, Hoffman EA, Comellas AP, et al. Associations Among 25-Hydroxyvitamin D Levels, Lung Function, and Exacerbation Outcomes in COPD. *Chest*. 2020 Apr;157(4):856–65.
37. Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, Vapaatalo H, Mäenpää J. Metabolism of Ophthalmic Timolol: New Aspects of an Old Drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011 May 13;108(5):297–303.
38. 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.
39. Chang CM, Corey CG, Rostron BL, Apelberg BJ. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC Public Health*. 2015 Dec 24;15(1):390.
40. Bahtouee M, Maleki N, Nekouee F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in hookah smokers. *Chron Respir Dis*. 2018 May;15(2):165–72.
41. Henley SJ, Connell CJ, Richter P, Husten C, Pechacek T, Calle EE, et al. Tobacco-related disease mortality among men who switched from cigarettes to spit tobacco. *Tob Control*. 2007 Feb;16(1):22–8.
42. Salman S, Asghar S, Usman M, Anees M, Idrees J, Hassan Shah F, et al. Substance use disorder, lung cancer, and COPD. *Respir Med*. 2017 Nov;132:278–9.
43. Alanazi AMM, Alqahtani MM, Alquaimi MM, Alotaibi TF, Algarni SS, Ismaeil TT, et al. Substance Use and Misuse among Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 2015–2019: Prevalence, Association, and Moderation. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 31;19(1):408.

44. Alanazi AMM, Alqahtani MM, Alquaimi MM, Alotaibi TF, Algarni SS, Ismaeil TT, et al. Substance Use and Misuse among Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 2015–2019: Prevalence, Association, and Moderation. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 31;19(1):408.
45. Goto T, Tsugawa Y, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Reduced Risk of Acute Exacerbation of COPD After Bariatric Surgery. *Chest.* 2018 Mar;153(3):611–7.
46. Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2015 Sep 24;373(13):1241–9.
47. Decker R. DIAGNOSIS AND INITIAL TREATMENT OF ASTHMA, COPD AND ASTHMA-COPD OVERLAP A JOINT PROJECT OF GINA AND GOLD.
48. <https://ginasthma.org/ginareports/> [Internet]. 2022. Global Initiative for Asthma [GINA]. 2022 GINA report, global strategy for asthma management and prevention.
49. Fortis S, Georgopoulos D, Tzanakis N, Sciurba F, Zabner J, Comellas AP. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COPD-like phenotypes. Vol. 11, *Frontiers in Medicine.* Frontiers Media SA; 2024.
50. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir Res.* 2011 Dec 1;12(1):6.
51. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012 Aug;67(8):701–8.
52. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003 Aug;58(8):659–64.
53. Fortis S, Comellas A, Make BJ, Hersh CP, Bodduluri S, Georgopoulos D, et al. Combined Forced Expiratory Volume in 1 Second and Forced Vital Capacity Bronchodilator Response, Exacerbations, and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Jul;16(7):826–35.
54. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *New England Journal of Medicine.* 2011 Sep 29;365(13):1184–92.
55. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med.* 2013 Sep;1(7):564–73.

56. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2022 Jul 1;60(1).
57. Fortis S, Quibrera PM, Comellas AP, Bhatt SP, Tashkin DP, Hoffman EA, et al. Bronchodilator Responsiveness in Tobacco-Exposed People With or Without COPD. *Chest*. 2023 Mar;163(3):502–14.
58. Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 Sep 24;373(13):1241–9.
59. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *Eur J Intern Med*. 2024 Jul 1;125:28–31.
60. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Primary Care Respiratory Journal*. 2013 Feb 21;22(1):101–11.
61. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Co-morbidities and Hyperinflation Are Independent Risk Factors of All-cause Mortality in Very Severe COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014 Aug 10;11(4):388–400.
62. Flandes J, Soto FJ, Cordovilla R, Cases E, Alfayate J. Bronchoscopic Lung Volume Reduction. *Clin Chest Med*. 2018 Mar;39(1):169–80.
63. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 10;373(24):2325–35.
64. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of Supplemental Oxygen in Exercise Training in Nonhypoxic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Nov 1;168(9):1034–42.
65. Csoma B, Vulpi MR, Dragonieri S, Bentley A, Felton T, Lázár Z, et al. Hypercapnia in COPD: Causes, Consequences, and Therapy. *J Clin Med*. 2022 Jun 2;11(11):3180.
66. Mathews AM, Wysham NG, Xie J, Qin X, Giovacchini CX, Ekström M, et al. Hypercapnia in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2020;7(4):336–45.
67. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2177.

68. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):698–705.
69. Duiverman ML. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence? *ERJ Open Res*. 2018 Apr 9;4(2):00012–2018.
70. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009 Jul 1;64(7):561–6.
71. Wu Z, Luo Z, Luo Z, Ge J, Jin J, Cao Z, et al. Baseline Level and Reduction in PaCO<sub>2</sub> are Associated with the Treatment Effect of Long-Term Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Stable Hypercapnic Patients with COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Apr;Volume 17:719–33.
72. Fortis S, Gao Y, Rewerts K, Sarrazin MV, Kaboli PJ. Home noninvasive ventilation use in patients hospitalized with COPD. *Clin Respir J*. 2023 Aug;17(8):811–5.
73. Vasquez MM, McClure LA, Sherrill DL, Patel SR, Krishnan J, Guerra S, et al. Positive Airway Pressure Therapies and Hospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med*. 2017 Jul;130(7):809–18.
74. Fortis S, Wan ES, Kunisaki K, Eyck PT, Ballas ZK, Bowler RP, et al. Increased mortality associated with frequent exacerbations in COPD patients with mild-to-moderate lung function impairment, and smokers with normal spirometry. *Respir Med X*. 2021 Nov;3:100025.
75. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 15;202(4):e74–87.
76. McCullagh BN, Comellas AP, Ballas ZK, Newell JD, Zimmerman MB, Azar AE. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *PLoS One*. 2017;12(2):e0172437.
77. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *New England Journal of Medicine*. 2016 May 12;374(19):1811–21.
78. Balte PP, Chaves PHM, Couper DJ, Enright P, Jacobs DR, Kalhan R, et al. Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With Respiratory Health Outcomes in Adults. *JAMA Intern Med*. 2020 May 1;180(5):676.

79. Arjomandi M, Zeng S, Barjaktarevic I, Barr RG, Bleecker ER, Bowler RP, et al. Radiographic lung volumes predict progression to COPD in smokers with preserved spirometry in SPIROMICS. *European Respiratory Journal*. 2019 Oct;54(4):1802214.
80. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep 1;175(9):1539.
81. Fortis S, Wan ES, Kunisaki K, Eyck PT, Ballas ZK, Bowler RP, et al. Increased mortality associated with frequent exacerbations in COPD patients with mild-to-moderate lung function impairment, and smokers with normal spirometry. *Respir Med X*. 2021 Nov;3:100025.
82. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene® 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2019;6(5):384–99.
83. Han MK, Ye W, Wang D, White E, Arjomandi M, Barjaktarevic IZ, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 29;387(13):1173–84.
84. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and Radiographic Predictors of GOLD–Unclassified Smokers in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 1;184(1):57–63.
85. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*. 2010 Jun 1;65(6):499–504.
86. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003 May;58(5):388–93.
87. Schwartz A, Arnold N, Skinner B, Simmering J, Eberlein M, Comellas AP, et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry in a Spirometry Database. *Respir Care*. 2021 Jan 1;66(1):58–65.
88. Jones RL, Nzekwu MMU. The Effects of Body Mass Index on Lung Volumes. *Chest*. 2006 Sep;130(3):827–33.
89. Clavellina-Gaytán D, Velázquez-Fernández D, Del-Villar E, Domínguez-Cherit G, Sánchez H, Mosti M, et al. Evaluation of Spirometric Testing as a Routine Preoperative Assessment in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2015 Mar 22;25(3):530–6.

90. O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Forkert L, et al. Effects of BMI on Static Lung Volumes in Patients With Airway Obstruction. *Chest*. 2011 Aug;140(2):461–8.
91. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, et al. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep*. 2020 Mar 20;10(1):5169.
92. Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, et al. Longitudinal Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 1;198(11):1397–405.
93. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Dec 1;204(11):1251–8.
94. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *European Respiratory Journal*. 2018 Nov;52(5):1801261.
95. Vogelmeier C, Agusti A, Anzueto A. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Chapter 4: Management of exacerbations. In: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Fontana,WI; 2025.
96. Cortes Telles A, Cureño Arroyo J, Carranza Martinez J, et al. Impacto de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica Exacerbaciones en la EPOC. *Respirar*. 2023 Jun 27;15(2).
97. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*. 2017 Jul 1;128:85–91.
98. Gülşen A. Pulmonary function changes in chronic obstructive pulmonary disease patients according to smoking status. *Turk Thorac J*. 2020 Mar 1;21(2):80–6.
99. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018 Feb 14;19(16):1882–96.
100. Ashdown HF, Smith M, McFadden E, Pavord ID, Butler CC, Bafadhel M. Blood eosinophils to guide inhaled maintenance therapy in a primary care COPD population. *ERJ Open Res*. 2022 Jan;8(1):00606–2021.

101. Li A, Chan HP, Gan PXL, Liew MF, Wong WSF, Lim HF. Eosinophilic endotype of chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences from asthma. *Korean J Intern Med.* 2021 Nov 1;36(6):1305–19.
102. Yan F, Gao H, Zhao H, Bhatia M, Zeng Y. Roles of airway smooth muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *J Transl Med.* 2018 Dec 26;16(1):262.
103. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan;Volume 13:335–49.
104. Bartziokas K, Gogali A, Kostikas K. The Role of Blood Eosinophils in the Management of COPD: An Attempt to Answer the Important Clinical Questions. Vol. 18, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 690–9.
105. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal.* 2003 Oct;22(4):672–88.
106. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1;195(9):1189–97.
107. Chan MC, Yeung YC, Yu ELM, Yu WC. *<p>Blood Eosinophil and Risk of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Retrospective Cohort Analysis</p>* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Nov;Volume 15:2869–77.
108. Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2018 Dec 23;14(1):21.
109. Lee YL, Heriyanto DS, Yuliani FS, Laiman V, Choridah L, Lee KY, et al. Eosinophilic inflammation: a key player in COPD pathogenesis and progression. *Ann Med.* 2024 Dec 31;56(1).
110. Zhang Q, Li S, Zhou W, Yang X, Li J, Cao J. Risk of Pneumonia with Different Inhaled Corticosteroids in COPD Patients: A Meta-Analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 462–9.
111. 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*. 2018 Mar;391(10125):1076–84.
112. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10030):1817–26.
  113. Whitford H, Orsida B, Kotsimbos T, Pais M, Ward C, Zheng L, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in lung transplantation: the effect of inhaled corticosteroids. *Ann Transplant*. 2000;5(3):31–7.
  114. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2008 Nov 26;300(20):2407.
  115. Sin DD, Man SFP, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. The Effects of Fluticasone with or without Salmeterol on Systemic Biomarkers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1207–14.
  116. McDonald CF. Home oxygen therapy. *Aust Prescr*. 2022 Feb 1;45(1):21–4.
  117. Swinburn CR, Mould H, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):913–5.
  118. Chronos N, Adams L, Guz A. Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1988 May;74(5):531–7.
  119. Uronis H, McCrory DC, Samsa G, Currow D, Abernethy A. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD006429.
  120. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulbarg MS. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Oct;146(4):941–5.
  121. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1547–53.
  122. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 9, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 1241–52.

123. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980 Sep;93(3):391–8.
124. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981 Mar 28;1(8222):681–6.
125. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997 Aug;52(8):674–9.
126. Kahnert K, Jörres R, Trudzinski F, Alter P, Kellerer C, Watz H, et al. Treatment with inhaled corticosteroids in COPD groups GOLD A and B –relationship to clinical state in the COSYCONET cohort. In: Airway pharmacology and treatment. European Respiratory Society; 2021. p. PA1836.