



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LAS AGUDIZACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.

Elena Gutiérrez Aguilar

**Grado en Medicina
Facultad de Medicina**

Año Académico 2022-23

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LAS AGUDIZACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.

Elena Gutiérrez Aguilar

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras claves del trabajo:

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Exacerbaciones de la EPOC, Hospitalización, Inflamación, Obstrucción, Infecciones bacterianas, Función pulmonar, Pronóstico, Calidad de vida, Fenotipos.

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo: Dr. Francisco de Borja García-Cosío Piqueras.

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, es una enfermedad que se caracteriza por exponer síntomas respiratorios persistentes y restricción del flujo aéreo. Los pacientes con EPOC, sufren a menudo numerosas exacerbaciones. En la patogenia de estos episodios los dos factores que más influyen en ello son; la hiperinsuflación dinámica y la inflamación local y sistémica.

El término fenotipo se describe como: "aquellas características de la enfermedad que solas o acompañados describen las diferencias entre individuos con EPOC".(1)

El tratamiento de las exacerbaciones se basan en: broncodilatores de acción corta, corticoides sistémicos y antibióticos.

Se realiza un estudio observacional prospectivo repartido entre una población de pacientes(n:87) agrupados en 4 subrupos con fenotipo diferente a describir.

Este estudio, nos permite poder categorizar la variabilidad fenotípica de los pacientes que ingresan por presentar exacerbaciones y así, poder clasificar cada fenotipo de acuerdo a sus peculiaridades.

Con las variables descritas se concluye; Se encuentra un perfil más reactivo con un mayor número de exacerbaciones que correspondería a un patrón con fenotipo obstructivo, un perfil más hipercápnico con mayor número de ingresos y más graves de base que correspondería a un fenotipo que no tiene ni obstrucción ni inflamación y por último, un fenotipo inflamatorio con una mayor probabilidad de mortalidad, una peor FEVI y una peor capacidad inspiratoria.

PALABRAS CLAVES:

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- Exacerbaciones de la EPOC.
- Hospitalización.
- Inflamación.
- Obstrucción.
- Función pulmonar.
- Pronóstico.
- Calidad de vida.
- Fenotipos.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease characterised by persistent respiratory symptoms and airflow restriction. COPD patients often suffer from numerous exacerbations. In the pathogenesis of these episodes, the two most influential factors are dynamic hyperinflation and local and systemic inflammation.

The term phenotype is described as: 'those features of the disease that alone or in combination describe the differences between individuals with COPD'(1).

Treatment of exacerbations is based on short-acting bronchodilators, systemic corticosteroids and antibiotics.

A prospective observational study was conducted in a population of patients (n:87) grouped into 4 subgroups with different phenotypes to be described.

This study allows us to categorise the phenotypic variability of patients admitted for exacerbations and thus classify each phenotype according to its peculiarities.

With the variables described, we conclude that a more reactive profile is found with a greater number of exacerbations which would correspond to a pattern with an obstructive phenotype, a more hypercapnic profile with a greater number of admissions and more severe baseline which would correspond to a phenotype that has neither obstruction nor inflammation and finally, an inflammatory phenotype with a greater probability of mortality, a worse LVEF and a worse inspiratory capacity.

KEYS WORDS:

- Chronic obstructive pulmonary disease.
- COPD exacerbations.
- Hospitalisation.
- Inflammation.
- Obstruction.
- Lung function.
- prognosis
- quality of life
- phenotypes

Índice

1. Introducción y Objetivos	pág.6
2. Metodología	pág.24
3. Resultados	pág.33
4. Conclusiones	pág.41
5. Referencias	pág.47

INTRODUCCIÓN:

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por presentar síntomas respiratorios de carácter crónico (Disnea, tos, expectoración...), debido a patologías de la vía aérea, inhalación de sustancias, partículas tóxicas... que conllevan a una obstrucción del flujo aéreo y con ello, a una dificultad del vaciamiento aéreo.

En cuanto a los principales factores de riesgo asociados a esta enfermedad, el que más destaca es el humo del tabaco. En general la asociación de esta enfermedad se debe a una relación entre los genes y el entorno.

Es actualmente considerada una de las tres causas principales de mortalidad en el mundo y de esta mortalidad, el 90% ocurren en países con un nivel adquisitivo de ingresos medio/bajo.

En España, la prevalencia se sitúa en torno al 11,8%(2) de la población comprendida en un rango de edad de 40 y 80 años. Generalmente siendo más prevalente en hombres que mujeres. Es una enfermedad infradiagnosticada, que presenta una elevada morbimortalidad.

En la Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica la alteración funcional que predomina, es la reducción del flujo aéreo, por lo que la técnica espirométrica y sus parámetros constituyen una importante herramienta en el manejo del diagnóstico, gravedad y curso de esta enfermedad.

Esta enfermedad en gran medida se encuentra marcada por episodios de exacerbaciones recurrentes. Las agudizaciones de la EPOC, se definen como episodios de inestabilidad clínica que conllevan a su vez, a la progresión de la enfermedad, impactando negativamente en la condición del estilo de vida de las personas, aumentando así el riesgo de mortalidad y con ello, el consumo de los recursos sanitarios.(3)

Estos episodios, son debidos a un agravamiento de la limitación de la función espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio adyacente a ello. Son debida en su mayoría a cuadros de infecciones virales y bacterianas, y a componentes de carácter medioambientales(3) asociados a otras comorbilidades. Estos episodios son importantes

objetivos de estudio dentro de los ensayos clínicos y su prevención constituye componentes imprescindibles frente a tratamiento de la EPOC.(3)

El término fenotipo se define como “aquellas cualidades de la enfermedad que solas o acompañadas describen las características entre individuos con EPOC” (1). Existen tres fenotipos característicos asociados a diferentes factores pronósticos y respuesta a tratamiento. La guía GesEPOC, diferencia fenotipos clínicos en base a su riesgo futuro utilizando los síntomas mediante la escala de disnea de la mMRC, el parámetro del FEV1(mayor o menor del 50%) y la frecuencia de episodios de exacerbaciones(mayor o menor de dos, o a un ingreso hospitalario).

Los fenotipos en los pacientes clasificados con mayor riesgo son; el Agudizador, el Eosinofílico, el Agudizador no eosinofílico y el no Agudizador. El fenotipo Agudizador, se caracteriza por la existencia de al menos dos exacerbaciones durante el año previo y además de requerir de base utilización de antiinflamatorios, si el **número de eosinófilos es mayor de 300 cels/microl**. Finalmente, el fenotipo no Agudizador de alto riesgo presenta una pobre respuesta a fármacos antiinflamatorios y broncodiladores de larga duración.(2)

El poder reconocer y distinguir las diferentes características y peculiaridades de cada uno de los fenotipos atribuibles en las agudizaciones de la EPOC, nos permite poder guiar la elección de una terapia farmacológica más dirigida y personalizada para el paciente.

La complejidad del empeoramiento de la disnea ha incorporado la necesidad de poder mejorar la definición de la EPOC mediante parámetros objetivos; como hemogramas, Proteína C Reactiva....(4)

Existen diferentes definiciones de las exacerbaciones de la EPOC:

- **Según la Global Initiative for Obstructive Lung Disease** define una agudización como: “Un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que va más allá de las variaciones normales día a día y que conduce a un cambio en la medicación”.(5)
- Por otro lado, tenemos que la **Guía española de la EPOC (GesEPOC)** define un Síndrome de agudización de la EPOC (SAE) como: “Un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo”.(6)

Desde la fisiopatología, el Síndrome Agudización de la EPOC se presenta como un evento heterogéneo y multifactorial en el que se incluyen múltiples alteraciones, que tanto de forma única o combinada se presentan clínicamente en estos pacientes.(6)

Estos episodios, como se comentó anteriormente son debidos a una restricción de la función espiratoria al flujo aéreo o a un origen inflamatorio adyacente a ello. Generalmente, debido a infecciones tanto bacterianas como virales y a factores medioambientales y otras comorbilidades.

- (6)
- Síndrome de agudización de la EPOC(SAE)**
- La agudización del paciente con EPOC se considera un síndrome consecuencia de distintos mecanismos etiopatogénicos, todos ellos con una expresión clínica similar.
 - En aquellas circunstancias donde sea difícil discriminar si el empeoramiento clínico es consecuencia de la EPOC o de alguna comorbilidad, se recomienda diagnosticar y tratar ambos procesos.
 - La neumonía se incluye dentro del SAE.
 - La gravedad del SAE será evaluada de acuerdo con la estratificación de riesgo basal(bajo o alto riesgo) y la intensidad del episodio agudo(nivel de disnea, nivel de consciencia, frecuencia respiratoria e intercambio de gases).
 - El tratamiento de elección del SAE son los broncodilatadores de acción corta y rápida.
 - Los corticoides sistémicos se sugieren para el SAE moderado y se recomiendan para todos los pacientes con SAE grave o muy grave. Su eficacia es mayor en presencia de un recuento de eosinófilos en sangre periférica > 300 células/mm³.
 - El resto del tratamiento vendrá guiado.

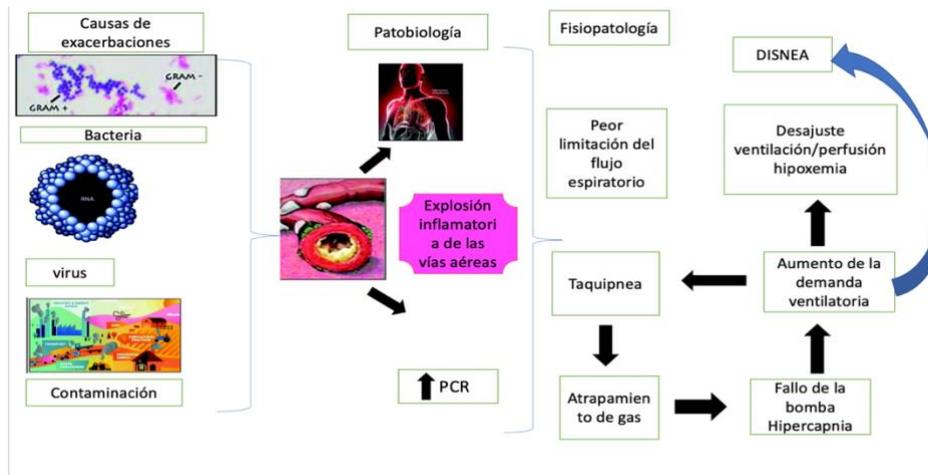
Figura 2. Presenta de forma esquemática los elementos fisiopatológicos esenciales del SAE

Figura nº3

FISIOPATOLOGÍA

Generalmente la patogenia de los episodios de las exacerbaciones de la EPOC es bastante heterogénea y compleja. Diversos estudios demuestran que se caracterizan por el incremento de un estallido inflamatorio marcados por neutrófilos y macrófagos en la vía aérea y citocinas, en particular las IL-6 e IL-8, por lo que nos da a entender que el mecanismo molecular por el que se producen estos episodios es fundamentalmente debido a un brote inflamatorio pulmonar.(7)

Este brote inflamatorio unido a la restricción a nivel respiratorio existente, aumenta el trabajo respiratorio en los pacientes con reserva respiratoria limitada. Con ello se origina un aumento de la resistencia en las vías respiratorias, taquipnea, atrapamiento de gas en los pulmones y disfunción de los músculos respiratorios.



Figura

nº4

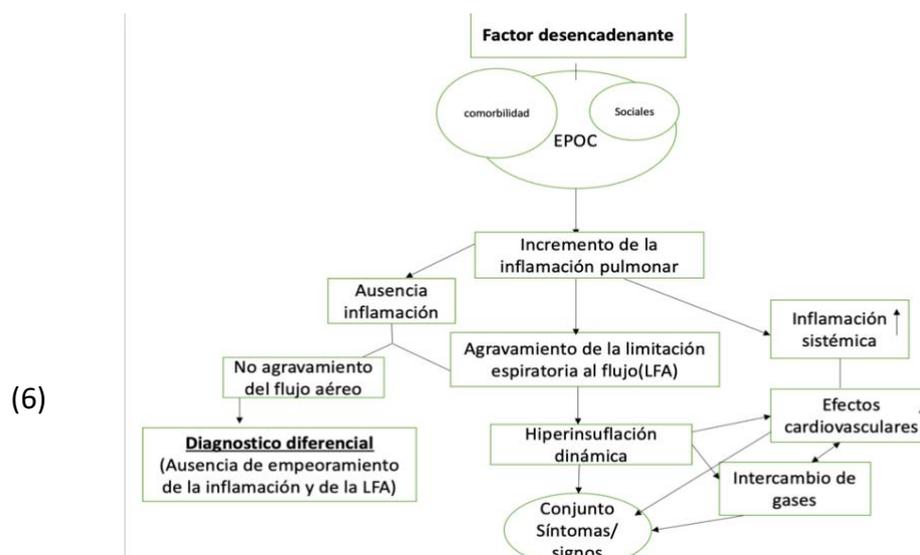


Figura nº5

CLÍNICA

El síntoma cardinal en SAE es el incremento significativo de la disnea, esta se mide utilizando el cuestionario de disnea modificada de la Medical Research Council (mMRC)(8) ,proporciona la evaluación de la disnea, discapacidad y además funciona como un indicador de exacerbación.(9)

Las agudizaciones se hacen más recurrentes a medida que la enfermedad progresa y se desencadenan con mayor frecuencia por infecciones respiratorias, de origen bacteriano. El haber sufrido agudizaciones anteriormente es un fuerte sucesor de padecer episodios de exacerbaciones posteriormente.(10)

En cuanto a la exploración física, en etapas avanzadas de la enfermedad se pueden observar signos de hiperinsuflación, incluyendo el tórax en tonel y disminución de la movilidad diafragmática. Por otro lado, se pueden observar sibilancias espiratorias, pero estas no determinan ni un mayor riesgo de la obstrucción, ni la respuesta al tratamiento.

También suelen predominar durante estos episodios; signos de insuficiencia respiratoria como; taquicardia, taquipnea y uso de la musculatura accesoria de la respiración.

En cuanto a síntomas sistémicos que mencionar existen: pérdida de peso, pérdida muscular, osteoporosis, síndromes respiratorios y estallido inflamatorio a nivel sistémico.

COMORBILIDADES

La presencia de enfermedades asociadas pueden ser muy frecuentes; entre ellas destacan las enfermedades cardiovasculares como; cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular.... hipertensión, disfunciones musculoesqueléticas, síndromes metabólicos, diabetes, osteoporosis, enfermedades psiquiátricas, neoplasias, demencias, anemia, infecciones y bronquiectasias de repetición.(6)

DIAGNÓSTICO

Para realizar un adecuado diagnóstico y poder cualificar de manera correcta el Síndrome de Agudización de la EPOC, en primer lugar debemos cuestionarnos 3 preguntas principales:

1. ¿Cuál es el diagnóstico por el cuál acude el paciente?
2. ¿Qué tipo de exacerbación es?
3. ¿Cuál es su gravedad?

Principalmente para desarrollar el diagnóstico final del cuadro, se compone de los siguientes pasos:

1. **Diagnóstico del Síndrome de Agudización de la EPOC.**
2. **Valorar el pronóstico y riesgo del episodio.**
3. **Identificación del factor causante.**
4. **Identificar los rasgos tratables.**

En primer lugar, hay que confirmar que estamos ante un síndrome de agudización en un paciente con EPOC, realizando para ello un diagnóstico diferencial exhaustivo. Luego se definirá qué tipo de agudización junto con el fenotipo, los factores desencadenantes y con ello la gravedad de la agudización.(6)

La sospecha clínica se confirmará de acuerdo a un agravamiento acentuado de síntomas respiratorios asociados (disnea, tos, cambios en el color o volumen en el esputo) características de la EPOC en relación a la situación basal del paciente. (6). Para todo ello primeramente se tendrá que conocer cuál era la situación basal del paciente.

La figura nº4: enfermedades principales para llevar a cabo diagnóstico diferencial de un SAE. Resulta difícil poder discernir, si el origen del cuadro es propio de una agudización de la propia enfermedad o bien lleva una comorbilidad asociada a ello. Un artículo describe que entre el 20-30% de los SAE graves, muestran relación con insuficiencias cardíacas y que entre el 15-20% contienen un daño miocárdico y elevación de troponinas.(11)

Se describe que dentro de los SAE, generalmente un 20% de los pacientes muestran infiltrados parenquimatosos en la radiografía de tórax y algo más de un tercio graves, lo

<u>Diagnóstico diferencial</u>
<p><u>Causas respiratorias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Embolia pulmonar • Neumotórax • Derrame pleural • Traumatismo torácico <p><u>Causas cardíacas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíacas • Arritmias cardíacas • Cardiopatía isquémica aguda <p><u>Otras:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Obstrucción de vía aérea superior

muestran en la tomografía computarizada, sin discriminarse en la radiografía de tórax principalmente.(12)

Escala modificada de Disnea (mMRC)
0: Ausencia de ahogo excepto al realizar ejercicio intenso.
1: Me ahogo al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada.
2: Me ahogo al andar en llano al mismo paso que otras personas de mi edad o he de pararme a descansar.
3: El ahogo me obliga a parar antes de los 100 m o después de pocos minutos al andar en terreno llano.
4: Me ahogo al realizar esfuerzos del día a día como vestirme o salir de casa y tengo que parar.

Para poder establecer la diferenciación en el empeoramiento de los síntomas, se utiliza la herramienta guía GesEPOC, la cual recomienda el uso de la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) para poder valorar el grado de la disnea, que se expondrá en la figura anterior (Nº6).

El aumento de la tos, así como cambios en el color o volumen del esputo se consideraran criterios de gravedad para que se establezca el SAE.(6)

Aparte de la sintomatología descrita por el paciente necesitaremos realizar un diagnóstico diferencial de todas las posibles causas de origen respiratorio que podrían ser compatibles con el cuadro del paciente y que nos permitirían discernir el diagnóstico final.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL SAE

Una vez establecido el diagnóstico de SAE, es fundamental describir la gravedad del episodio, que en general resultan de una interacción entre la enfermedad de base y la intensidad del episodio agudo.

Cuando está definido el diagnóstico de SAE, el siguiente paso es poder discernir el pronóstico de la gravedad de la agudización.

Situación basal		Valoración del episodio agudo			
Estratificación de riesgo basal		Disnea (mMRC)	Alteración nivel de consciencia	Frecuencia respiratoria	Intercambio de gases
Leve	Bajo riesgo	≤ 2	Ausente	< 24	SaO ₂ ≥ 95%
Moderado	Alto riesgo			24 - 30	SaO ₂ 90 - 94%
Grave	Cualquier estratificación de riesgo	≥ 3	Somnolencia	≥ 30	PaO ₂ < 60 mmHg o SaO ₂ < 90%
Muy grave			Estupor/coma		pH < 7,30 PaCO ₂ ≥ 60 mmHg

La figura nº7 muestra los criterios pronósticos de gravedad del SAE según la actualización de la guía GesEPOC 2021 para la fase estable de la enfermedad.(6)

Se distinguen:

- **Leve:** Deben aparecer cumplidos los criterios de color verde.
- **Moderado:** cualquier criterio amarillo.
- **Grave:** cualquier criterio rojo.
- **Muy grave:** cualquier criterio moderado.

Para poder valorar el riesgo basal del paciente se llevará a cabo con la última actualización de GesEPOC 2021 para la fase estable de la enfermedad, mientras que para poder determinar el valor de gravedad del episodio en cuestión, se realizará a partir del nivel de disnea, nivel de consciencia, frecuencia respiratoria e intercambio de gases. (6)

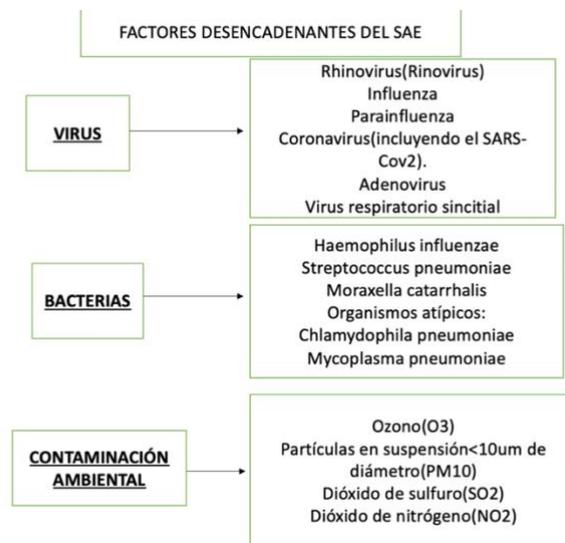
También se disponen de otras escalas predictivas que miden el riesgo y a su vez sirven para estratificar y delimitar al paciente. Una de las escalas más estudiadas es el índice DECAF, analiza a partir de cinco predictores de mortalidad:(Disnea basal,Eosinopenia, Consolidación, Acidemia y Fibrilación Auricular).(6)

VARIABLE	Puntuación
Disnea	
eMRCD 5a	1
eMRCD 5b	2
Eosinopenia(<0,05 x 10 ⁹ /L)	1
Consolidación	1
Acidemia(pH <7,3)	1
Fibrilación Auricular	1

Figura nº8 DECAF: Disnea, Eosinopenia, Consolidación, Acidemia y Fibrilación Auricular; eMRCD: escala de disnea de la Medical Research Council Extendida, el grado 5 de disnea equivale al grado 4 de la escala mMRC; eMRCD 5a: pacientes que son capaces de lavarse o vestirse de forma independiente; eMRCD 5b: el paciente requiere asistencia para lavarse y vestirse; SAE: síndrome de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.(6)

IDENTIFICAR EL FACTOR DESENCADENANTE

La **figura nº9** recoge los principales desencadenantes más frecuentes del síndrome de agudización de la EPOC. Los componentes más comunes para originar el cuadro son; las infecciones respiratorias, tanto víricas como bacterianas.



Como criterio principal para poder identificar la infección bacteriana es el cambio de coloración en el esputo. El análisis de esputo estará indicado para síndromes de agudización de carácter grave o muy graves que presenten agudizaciones recurrentes con necesidad de ventilación mecánica no invasiva o fracaso terapéutico.(11)

Verificando la técnica molecular de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se observó que el 22-64% de las agudizaciones de la EPOC son de origen vírico. Por otro lado, también se han identificado multitud de infecciones bacterianas.(11)

Análisis de Esputo	En pacientes que presenten frecuentes SAEs, necesidad de ventilación asistida o en presencia de fracaso terapéutico.
RT-PCR para virus	Según situación epidemiología
Ecografía torácica	Recomendado, según sospecha clínica
Ecocardiografía	Si se sospecha enfermedad cardíaca, concomitante y/o biomarcadores cardiovasculares elevados.
Angio- TC torácico	En caso de sospecha de embolia pulmonar

(13)

Figura nº9

IDENTIFICAR RASGOS TRATABLES

Por definición, los rasgos tratables son “ Peculiaridades tanto clínicas como fisiológicas y biológicas, identificables mediante pruebas diagnósticas o marcadores y que tienen un tratamiento específico”.(6)

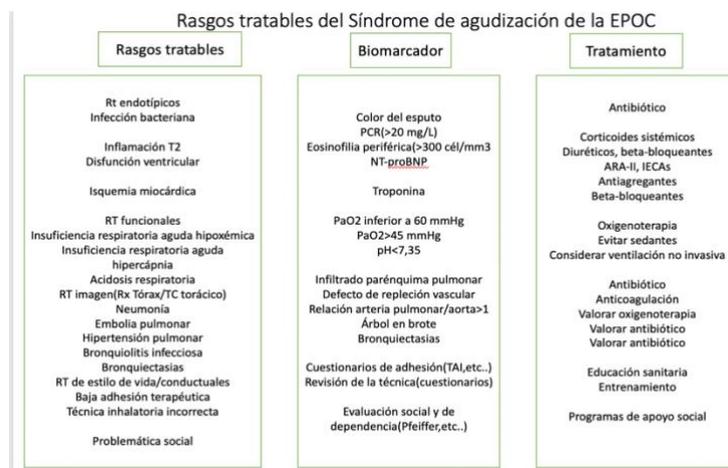


Figura nº10. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECAs: inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina; NT-proBNP; fracción N-Terminal natriurético cerebral o tipo B; PCR; proteína C reactiva; RT: rasgo tratable; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.(6)

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL SAE

Radiografía de tórax

En la radiografía de tórax se pueden observar signos de hiperinsuflación enfisema e hipertensión pulmonar. Esta se realiza para excluir otros procesos de enfermedad durante el proceso de seguimiento de la enfermedad.

Pruebas de función pulmonar

Después de administrar la tanda de broncodilatores, la clasificación de la EPOC se centra en la realización de una espirometría. En la EPOC, el cociente entre el FEV1/FVC se encuentra por debajo del 0,7.

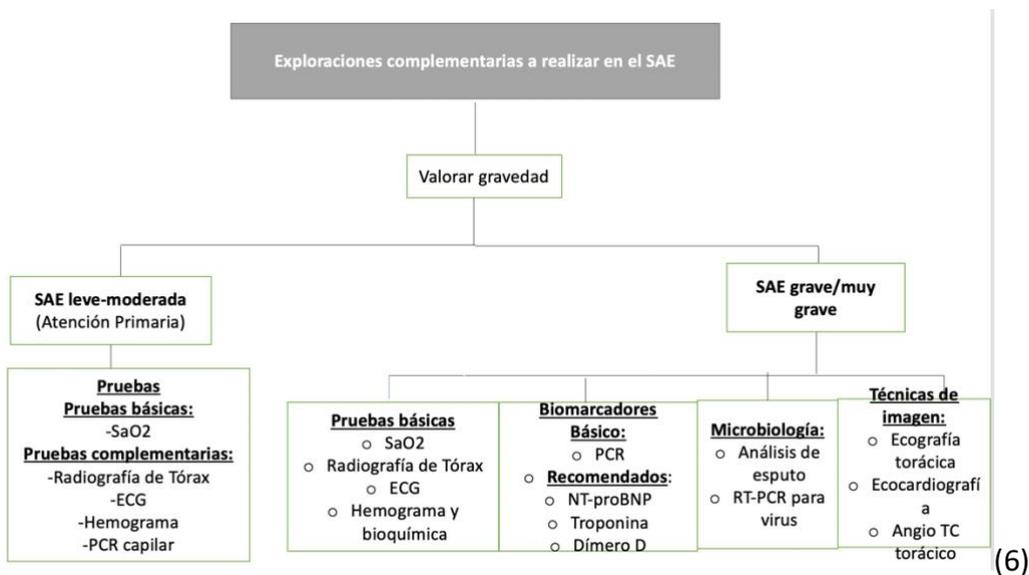


Figura 11. Exploraciones complementarias recomendadas para el Síndrome de agudizaciones de la EPOC en función del nivel asistencial. (6)

En atención primaria se lleva a cabo a una precisión de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂), PCR, radiografía, (ECG) y hemograma completo.

Por otra parte, a nivel hospitalario la actitud a seguir será diferente, y se procederá de manera más exhaustiva. La guía de la GesEPOC, considera la siguiente batería de pruebas básicas a realizar; Radiografía de toráx, ECG, hemograma completo, PCR y gasometría arterial. De manera complementaria se puede recurrir a la determinación de marcadores como; troponina, fracción N-terminal del propéptido natriurético(NT-proBNP) o dímero D.

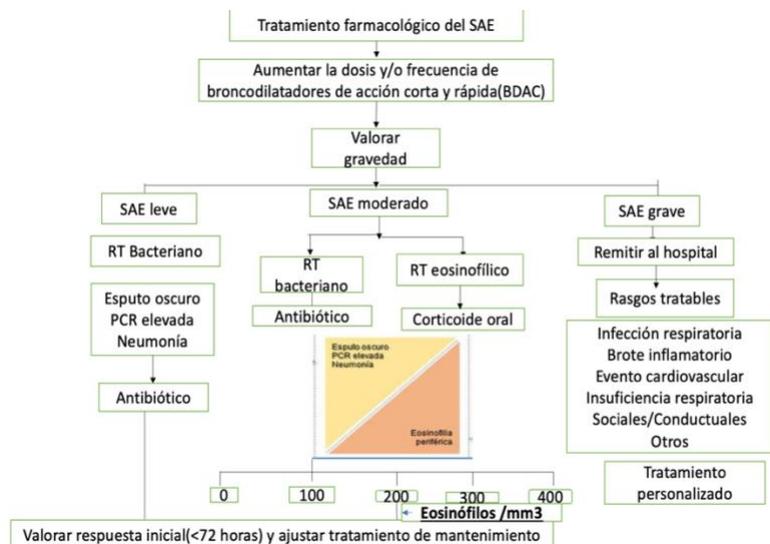
Otras a considerar serían; Ecografía si existe alguna comorbilidad cardíaca que lo requiera, angiografía pulmonar por TC, ante la sospecha de una embolia pulmonar junto con la escala de Wells o Ginebra.(6)

TRATAMIENTO

Las pautas de tratamiento se adecuaran en función de cada paciente y sus peculiaridades; factores desencadenantes, gravedad y rasgos tratables. Más del 80 % del tratamiento dirigido se realiza de manera ambulatoria.

De manera general, para la mejora sintomática el tratamiento broncodilatador es primordial en el manejo de estas agudizaciones seguidamente del requerimiento de: corticoides sistémicos, oxígeno complementario, antibióticos, ventilación asistida y tratamiento de las comorbilidades asociadas o rasgos tratables.(6)

En todo momento ante un paciente con EPOC que acude por un cuadro de descompensación de la enfermedad debemos contemplar la necesidad de hospitalizar al paciente. El desarrollo de acidosis respiratoria, empeoramiento de la hipoxemia, disnea y comorbilidades respiratorias asociadas (neumonía, o situaciones sociales que lo requieran) deben llevar a considerar la hospitalización del paciente. (6)



(6)

Figura nº 12

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Broncodilatadores

El principal fármaco que se aplica en el SAE es el broncodilatador. Se consideran de elección para el tratamiento de agudizaciones de la EPOC los broncodilatadores de acción corta. Se deberían de emplear fármacos de acción rápida: como los B2-agonistas (salbutamol y terbutalina) y, si lo requiriese, se añadiría un anticolinérgico de acción corta (ipratropio). (6)

Para la administración de los fármacos inhalados, se utilizan unos dispositivos presurizados medidos con cámara de inhalación o bien nebulizadores. (6)

Para el salbutamol, las dosis recomendadas son de 400 a 600 microgramos/4 a 6 horas (4-6 inhalaciones/4-6 h) y para el caso de ipratropio de 80 a 120 microgramos//4-6h (4-6 inhalaciones c/4-6h).

A la hora de utilizar la medicación nebulizada la pauta sería de 2,5 a 5 mg de salbutamol y/o 0,5 a 1mg de ipratropio cada seis horas. (14)

Por otra parte, aunque no haya evidencia suficiente de mejoría y de calidad del control de estos episodios los broncodilatores de acción larga son la base del tratamiento de la EPOC.(6)

Antibióticos

Se ha visto que el uso de antibióticos puede causar un fuerte impacto en la reducción de la gravedad y aumento del tiempo entre una agudización y otra, por lo cual mejora la calidad de vida del paciente y su mortalidad.

Es recomendable en todo paciente hospitalizado el uso de antibióticos para evitar una progresión de ello.

El uso del antibiótico estará indicado ante los siguientes criterios: cambio de color en el esputo, cuando se requiera asistencia ventilatoria invasiva como no invasiva, neumonías y PCR (>20 mg/dL). (15)

La elección del antibiótico dependerá de diversos factores tales como; conocimiento de las especies bacterianas involucradas, resistencias antibióticas locales, de la gravedad de la propia agudización y del riesgo de infección por *Pseudomonas Aeruginosa* (el riesgo marcado por el uso de cuatro o más ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con in FEV1<50% del predicho, la presencia de bronquiectasias significativa o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa.

(6)

Corticoides sistémicos

Generalmente, los corticoides evidencian un incremento en la recuperación de la sintomatología pulmonar y una disminución en el fracaso terapéutico. Estudios indican que los corticoides sistémicos muestran una mayor eficacia y evidencia cuando se tienen cifras bajas de eosinófilos en sangre.(16)

Se recomienda una dosis de 0,5 mg/Kg/día de prednisona 5 días en el SAE moderado y máximo de 14 en SAE grave o muy grave.(6)

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa(ETV)

La recomendación de la profilaxis con el uso de heparinas de bajo peso molecular, se da en los SAE graves o muy graves por el riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa. También es indicación en pacientes encamadas o sin actividad.(17)

Optimizar el tratamiento de las comorbilidades

Es frecuente la asociación de otras enfermedades en el cuadro de la EPOC, por ello es muy importante poder optimizar el manejo del tratamiento frente a ello.(6)

En especial, en pacientes cardíopatas, se ha demostrado que tanto los fármacos B2 agonistas como los anticolinérgicos de acción corta, se relacionan con un aceleramiento de arritmias, por lo que se ha de tener mucha precaución a la hora del manejo en este tipo de pacientes.(6,18)

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia, es el Gold estándar frente el tratamiento del SAE grave. Esta terapia proporciona una SaO₂ entre 88 y 92%. Se debe tener precaución y proporcionarla de manera adecuada, ya que se podría suprimir el centro respiratorio y acabar en parada cardiorrespiratoria, como una de las complicaciones asociadas a destacar..(6)

Oxigenoterapia de alto flujo(OAF)

El oxígeno a alto flujo proporciona gas a flujo alto con variables de aire y oxígeno.(6)El oxígeno a alto flujo ha proporcionado una mejora en la ventilación, y un descenso de la hipercapnia.(19)

Ventilación asistida

En los SAE, donde existan casos de disfunciones pulmonares con problemas ventilatorios, disminución del nivel de consciencia o gasometrías alteradas, es indicación de soporte ventilatorio.(6)

Ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva proporciona una disminución de la mortalidad y de las complicaciones asociadas a ello.(6)

Indicaciones y contraindicaciones relativas de la ventilación no invasiva (VNI)

Indicaciones

- Acidosis respiratoria(pH<7,35) con hipercapnia(PaCO₂>45 mmHg) a pesar de tratamiento óptimo.

Contraindicaciones

- Parada respiratoria
- Inestabilidad cardiovascular
- Somnolencia que impida la colaboración del paciente
 - Alto riesgo de aspiración
- Cirugía facial o gastroesofágica reciente
 - Anomalías nasofaríngeas
 - Quemados

(6)

Figura nº13

Ventilación mecánica invasiva

Este tipo de terapia está indicada frente a casos de paradas cardiorrespiratorias, casos en los que la terapia de ventilación mecánica no invasiva no funcionará, agravamiento de la acidosis respiratoria o alteración del nivel de consciencia.(6)

Rehabilitación respiratoria precoz

Se deben considerar en estos pacientes, la rehabilitación ya que proporciona una reducción de la estancia hospitalaria y una mejora de la capacidad pulmonar.(6)

La disminución de reingresos únicamente es significativa para programas iniciados tras cuatro semanas del alta hospitalaria.(6)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las diferencias observables entre los diferentes patrones fenotípicos de las agudizaciones de la EPOC?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En la EPOC pueden distinguirse diferentes fenotipos clínicos en base a los cuales, la nueva guía Española de la EPOC (GesEPOC) propone diferentes tratamientos durante la fase estable. Sin embargo, todavía no se han validado fenotipos de exacerbación.

Un fenotipo clínico como se ha definido anteriormente, es una diferencia clínica observable entre individuos con un mismo diagnóstico y que se asocia a un desenlace clínico diferente, en respuesta a un tratamiento diferente y un rasgo tratable, es una peculiaridad (tanto clínica, fisiológica o biológica) que nos permite adecuar un manejo mejor de tratamiento asociado a las necesidades del paciente y que puede ser identificada por medio de biomarcadores o pruebas diagnósticas.

Debido a que el SAE se define en base a un empeoramiento de la inflamación y/o de la obstrucción se estudiarán sobre todo los fenotipos clínicos de inflamación y obstrucción, ya que las exacerbaciones de la EPOC se acompañan de cambios inflamatorios tanto a nivel pulmonar como sistémico y este brote inflamatorio + obstructivo es lo que delimita principalmente la patogenia de este síndrome.

En base a un estudio se concluye que la persistencia de un aumento de inflamación de las vías respiratorias en la exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se asocia a un tiempo prolongado de recuperación de los síntomas. Esto nos sugiere que los niveles séricos de PCR, es decir, de marcador de respuesta inflamatoria sistémica, pueden ser un marcador importante del tiempo de recuperación y del desenlace de la exacerbación junto con la obstrucción.(7)

Hay una prominente relación en que los pacientes con recurrentes agudizaciones presenten una correlación directa con inflamación de las vías respiratorias en fase estable.

En base a otro estudio prospectivo realizado se identificó, que las exacerbaciones frecuentes tienen una respuesta reducida al tratamiento, lo que a su vez se traduce en

marcadores inflamatorios sistémicos que persisten más elevados y que pueden explicar una mayor disfunción a nivel pulmonar en estos pacientes, es decir, síntomas de obstrucción.(7)

Debido a la escasa bibliografía existente acerca de las diferencias observables entre los diferentes fenotipos de exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, el objetivo principal de nuestro estudio, es poder describir y comparar en dos rasgos tratables la exacerbación: patrón obstructivo e inflamatorio, y con todo ello poder individualizar de acuerdo a toda característica del paciente para obtener una mejor eficacia del tratamiento, calidad y beneficio pronóstico de ello.

HIPÓTESIS

Existen diferencias observables entre los diferentes patrones fenotípicos de las agudizaciones de la EPOC. Estos patrones se asocian a diferente pronóstico de la exacerbación.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Este trabajo tiene como objetivo general definir las características fenotípicas que presentan los subgrupos de pacientes con EPOC dentro del contexto de una agudización y poder así establecer, un pronóstico y tratamiento más dirigido adecuado a cada fenotipo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Entre los objetivos específicos que se persiguen en dicho proyecto cabe destacar:

- Poder definir y comparar las características por clínicas de las exacerbaciones de pacientes con EPOC en función de su rasgo predominante: la inflamación o la obstrucción.
- Investigar las diferencias entre los subgrupos que ingresan y durante el seguimiento en función de su pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo que incluye a pacientes que acuden a urgencias por una agudización con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y son analizados en función del patrón fenotípico que presentan; Obstructivo, inflamatorio, mixto y sin evidencia de obstrucción ni inflamación.

Este estudio observacional y prospectivo se llevó a cabo en siete hospitales terciarios de referencia en España. Los pacientes fueron reclutados y estudiados en 3 visitas: V1 visita de ingreso, V2 visita en fase de estabilidad e investigados de nuevo durante la convalecencia, al menos 12 meses después del alta hospitalaria.

En él se enumeran de forma descriptiva una serie de características con variables seleccionadas, observadas en un momento del tiempo y dividida la población en 4 subgrupos de pacientes con diferentes características en contexto de exacerbación debido a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y acuden al Servicio de Neumología del Hospital Universitario Son Espases para ser estudiados y analizados.

PACIENTES:

Todos los pacientes eran mayores de 45 años, fumadores actuales o antiguos (>10 paquetes-año) y tenían EPOC según los criterios de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Un total de 10 pacientes (28,6%) se excluyeron en el análisis, 8 de ellos se perdieron en el seguimiento y 2 murieron al ingreso, por lo que en total 77 fueron seguidos en el análisis.

MEDIDAS:

Se determinaron las siguientes variables tanto durante el episodio de exacerbación de la EPOC como en la fase de convalecencia; variables clínicas, funcionales, biológicas, microbiológicas y de imagen.

POBLACIÓN DE REFERENCIA Y ESTUDIO

La población de referencia incluye a los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el área de referencia del Hospital Universitario Son Espases en el año 2017.

Mientras que la población a estudio; sería todos aquellos pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, que acuden por una agudización al Hospital de referencia y se distribuyen en función de su patrón fenotípico: Obstructivo, Inflamatorio, Mixto y sin evidencia inflamatoria ni obstructiva.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra son:

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que tuvieran espirometría o en el ingreso o en el seguimiento.
 - Pacientes que hayan acudido o se encuentren en seguimiento en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Son Espases.

- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que no padezcan síntomas de agudización.
 - Pacientes con patología respiratoria provocada por una patología distinta a la EPOC.
 - Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que no tuvieran espirometría ni en el ingreso ni en el seguimiento.

VARIABLES A ESTUDIO

Para dar respuesta a los objetivos planteados en nuestro proyecto se han recogido una serie de variables, discerniendo entre estas, las cualitativas o categóricas y las cuantitativas.

- **Tabla 1. Características basales de la población estudiada (n=87). Variables cualitativas o categóricas y cuantitativas.**

VARIABLES CUALITATIVAS O CATEGÓRICAS	VARIABLES CUANTITATIVAS
Género Masculino/Femenino	Edad
Historial de tabaquismo Ex fumador/ Fumador actual	Índice de Masa Corporal
Comorbilidades: Asma, DM, HTA, enfermedad vascular periférica, arritmia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad prostática, hipertensión pulmonar	FEV1% por ecocardiografía
Tratamiento de base: - SCI/LABA - Inhalador de fluticasona/salmeterol - Inhalador de budesonida/formoterol - LAMA - Teofilina - Oxigenoterapia a domicilio	Espirometría de referencia CVF(L) CVF (% previsto) VEF1(L) FEV1/CVF CI(L) TLC RV/TLC DLCO KCO
	SpO2 basal
	6MWT

- **Tabla 2.** Características clínicas, radiológicas, infecciosas de la población estudiada durante la exacerbación. Variables cualitativas o categóricas y cuantitativas.

VARIABLES CUANTITATIVAS	VARIABLES CUALITATIVAS O CATEGÓRICAS
<u>Signos vitales al ingreso:</u> -Frecuencia cardíaca (b/min) -Frecuencia respiratoria (br/min)	<u>Muestra de esputo válida (n=59)</u> Infección positiva. Bacteria. Virus. Infección bacteriana y vírica.
<u>Espirometría al ingreso</u> CVF(L) CVF (% previsto) VEF1(L) FEV1 (% previsto) FEV1/CVF	<u>Imágenes por TC(n=61)</u> Atelectasia Enfisema Bronquiectasias Infiltración alveolar
<u>Espirometría al alta</u> CVF(L)	<u>Gravedad según puntuación DECAF</u> 0-1

VEF1(L) FEV1 (% previsto) FEV1/CVF CI(L) IC (% predicho) casa rodante TLC RV/TLC DLCO KCO	2 >3
<u>Gasometría al ingreso</u> PaO2 PaCO2 pH <u>Gasometría al alta</u> PaO2 PaCO2 pH	
Escala de evaluación de mortalidad (DECAF)	
Mortalidad en un año.N=79	
Exacerbaciones en un año.N=77	
Todos los eventos. N=79	

- **Tabla 3.** Características de laboratorio de la población estudiada.

VARIABLES CUALITATIVAS CATEGÓRICAS	O	VARIABLES CUANTITATIVAS
Colesterol triglicéridos Proteínas totales Albumina Urea Creatinina		Fibrinógeno
CPK Troponina Glucosa Leucocitos totales: neutrófilos, linfocitos y recuento de eosinófilos (%)		PCR Seguimiento PCR

Hemoglobina Hematocrito VSG LDH	
--	--

Datos clínicos:

Se incluyeron datos demográficos, comorbilidades (Asma, Diabetes Mellitus, Miocardiopatías, Hipertensión pulmonar, enfermedad prostática...), historial de tabaquismo, sexo, índice de masa corporal, edad y grado de disnea usando la escala modificada del Medical Research Council (mMRC).

También se registraron los signos vitales estándar, incluidos los respiratorios y las frecuencias cardíacas.

Bioquímica general:

Las mediciones incluyeron el nivel de hemoglobina, el total de leucocitos, troponinas, glucosa, función renal y hepática, colesterol, proteínas, albúmina, fibrinógeno y PCR.

Función pulmonar:

Para delimitar la función pulmonar se incluyeron: espirometría forzada, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión de monóxido, gases en sangre arterial y caminata de 6 minutos de distancia.

Se realizaron espirometría y gasometría tanto al ingreso como al alta.

Función cardiovascular:

Para evaluar la función cardiovascular, cuantificaron en un laboratorio los niveles de fibrinógeno, creatin fosfoquinasa y troponina en muestras de sangre venosa periférica utilizando la metodología estándar.

Microbiología del esputo:

Se obtuvo esputo espontáneo y se cultivó especies bacterianas comunes durante ECOPD utilizando metodología estándar y analizando también la presencia de virus respiratorios en el esputo.

Imágenes pulmonares:

Estos incluían radiografía de torác en cada visita y una tomografía de torác helicoidal para determinar la presencia o ausencia de enfisema, bronquiectasias, infiltrados alveolares y/O pulmonares y embolias por un radiólogo experimentado.

Datos farmacológicos:

Estos incluían; la combinación de un corticoide inhalado con un broncodilatador de acción prolongada; LABA, LAMA, teofilina, terapia de oxígeno domiciliario y vacunas de Influenzae y Pneumococo.

EXPLICACIÓN DE LAS VARIABLES:

La prueba de la marcha de los 6 minutos(6MWT)

Nos permite poder valorar la capacidad de ejercicio de la persona. Se basa en delimitar la distancia máxima recorrida de una persona en una medida de tiempo de 6 minutos.

Espirometría y valores característicos: FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO,CI (al ingreso, estable y a los 12 meses)

Es una prueba que se realiza para valorar la función pulmonar que permite con ello conseguir un seguimiento de las enfermedades respiratorias a estudio.

- **FVC:** Capacidad vital forzada, es el volumen máximo de aire exhalada durante una espiración máxima que se sigue a una inspiración máxima.
- **FEV1:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, este parámetro corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la FVC.
- **FEV1/FVC:** Cociente que muestra la relación que existe entre ambas variables.
- **CI:** es la máxima inspiración realizada después de una inhalación corriente.
- **DLCO:** Parámetro que permite evaluar la capacidad de los pulmones para transferir el oxígeno a la sangre.

Escala mMRC

Es una escala que permite que el paciente gradúe cuantitativamente su propia disnea de forma visual y sencilla en diferentes grados.

DECAF score

Es un predictor efectivo y factible de mortalidad a corto plazo. Como predictor específico y fácil de calificar para pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica , el puntaje DECAF es superior a otros puntajes pronósticos. La puntuación DECAF puede identificar correctamente a la mayoría de los pacientes con AEPOC como de bajo riesgo y, con el aumento del valor de corte, la estratificación de riesgo de la puntuación DECAF en la población de alto riesgo aumenta significativamente.

La puntuación incluye cinco predictores, el más fuerte de los cuales es la disnea en estado estable, medida por la puntuación ampliada de disnea del Medical Research Council (tabla) y a su vez también utilizando las siguientes herramientas, la eosinopenia, la consolidación, acidemia y fibrilación auricular. Una mayor puntuación en esta escala se asocia a una mayor mortalidad en los pacientes ingresaos por exacerbación de la EPOC.

DECAF score	
Variables	Score
Dyspnoea	1
eMRC5a (too breathless to leave the house unassisted but independent in washing and/or dressing)	1
eMRC5b (too breathless to leave the house unassisted and requires help with washing and dressing)	2
Eosinopenia (eosinophils $<0.05 \times 10^9/L$)	1
Consolidation	1
Moderate or severe acidaemia (pH <7.3)	1
Atrial fibrillation (including history of paroxysmal atrial fibrillation)	1
Maximum DECAF score	6

Figura nº14

RECOGIDA DE DATOS Y FUENTE DE INFORMACIÓN

Este estudio prospectivo se ha desarrollado a partir del conjunto de las historias clínicas realizadas en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Son Espases, recopiladas en una base de datos facilitada por el Hospital.

Se reclutó y estudió exhaustivamente a los pacientes durante las primeras 72 horas de hospitalización, como durante la fase de estabilidad clínica y seguimiento al menos en 12 meses.

La información recogida en la tabla estadística con la información de los pacientes es confidencial, por lo que originalmente solo tuvo acceso a ellas el Dr. García-Cosío, trabajó con la tabla identificando cada subgrupo de la población con su tamaño correspondiente y su porcentaje.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis descriptivo de la información a estudio se diseñó una base de datos de Excel, en la que se registraron las variables mencionadas anteriormente de manera codificada.

Las variables cualitativas o categóricas del estudio se analizaron con tablas estadísticas, donde se mostró el porcentaje que éstas representaban.

Para las variables cuantitativas se emplearon; media, mediana, desviación típica y rango intercuartílico.

Estadísticas descriptivas:

Dado que muchas variables tenían una distribución no normal, los resultados se presentaron como media, mediana, desviación típica, rango intercuartílico y proporciones.

Asimismo, dado que no se dispuso de todas las mediciones en todos los pacientes en ambas visitas, para maximizar el potencial de la información disponible, los resultados en las exacerbaciones de la EPOC y en la fase de convalecencia se compararon mediante estadísticos por pares (pruebas de Wilcoxon pareadas o Chi-cuadrado para variables continuas y discretas respectivamente). Los participantes con datos perdidos se descartaron en función de cada variable.

Biomarcadores de las exacerbaciones de la EPOC:

Toda relación cuyo valor de p fue $<0,05$ se consideró estadísticamente significativa, se rechazó la hipótesis de partida y se asumió que las diferencias observadas entre los 4 subgrupos eran significativas.

En los casos contrarios, se estableció que si la $p>0,05$ no existía evidencia estadística de asociación entre las variables objeto de estudio y los subgrupos descritos.

Clasificación de la población a estudio:

Estudiamos a 87 pacientes en la ECOPD con un rango de edad media entre 65-67 años, 8 se perdieron en el seguimiento, y 2 murieron al ingreso por lo que finalmente se estudió a 77 de ellos en nuestro estudio.

Se consideró patrón predominantemente obstructivo al empeoramiento de la obstrucción a una caída de más de 100 ml o 10% de FEV1 y predominantemente inflamatorio si la PCR en sangre al ingreso era mayor de 3 mg/dl.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio se ha llevado a cabo según lo establecido en la Ley de 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica, Ley de 41/2002, de 14 de Noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Sólo el tutor ha tenido acceso a la información y recopilación de Historias Clínicas de los pacientes para poder establecer la información; el tutor ha transferido los datos al alumno de forma confidencial, garantizando de esta forma en todo momento la confidencialidad de ello.

Todo esto quiere decir que los datos facilitados por el tutor de la población y de los subgrupos a estudio no contenían; ni DNI, ni números de Historia, ni teléfonos ni ninguna información de identificación del paciente. De esta forma, se ha actuado conforme lo establecido en la Orden SSI/81/2017, de 19 de Enero, en la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, por el que se aprueba a su vez el protocolo mediante el que se determina las pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.

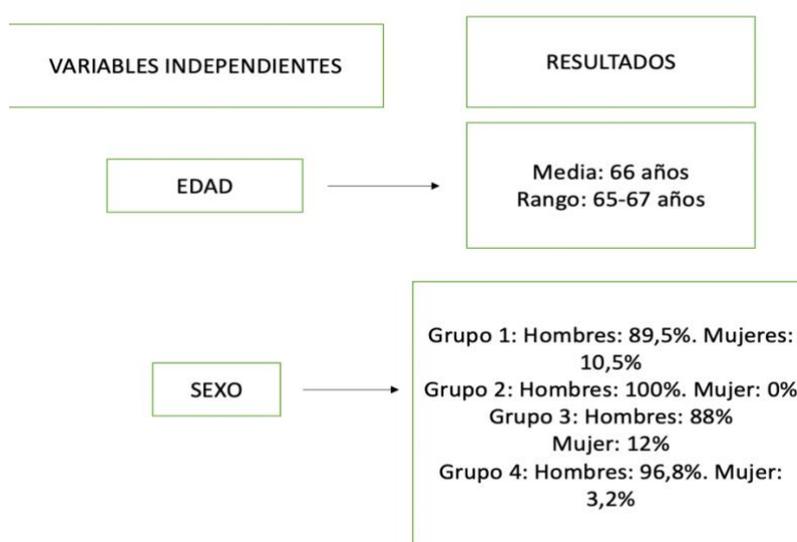
En base a dicha información las responsabilidades que conciernan al tutor incluyeron el acceso a las Historias Clínicas de la población a estudio, así como la transferencia de dicha información de forma anónima al alumno. Dando a su vez la autorización y conformidad para que el Trabajo de Fin de Grado se haya podido llevar a cabo.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de las variables estudiadas

Descartada toda información de la población a estudio que no cumplía o no era candidata teniendo en cuenta los criterios de inclusión establecidos, finalmente la muestra del estudio se constituyó de 87 pacientes, dividida a su vez en cuadro subgrupos de fenotipos con diferente tamaño muestral.

Entre estos se hallaron en el **Grupo 1(Patrón obstructivo)**; 17 hombres (89,5%) y 2 mujeres(10,5%); en el **Grupo 2(Patrón que no presenta ni inflamación ni obstrucción)**; 12 hombres(100 %) y ninguna mujer; en el **Grupo 3(Patrón mixto)**; 22 hombres(88%) y 3 mujeres (12%) y finalmente, en el **Grupo 4(Patrón inflamatorio)**; 30 hombres (96,8%) y una mujer (3,2%), en un rango de edades comprendidas entre los 65-67 años, siendo la media de edad de 66 años.



(Tabla: Distribucion de las variables subgrupos: Edad y sexo)

Entre estos se tienen en cuenta los subgrupos siguientes;

- **Grupo 1; N:19, (21,8%)** con patrón obstructivo.
- **Grupo 2; N:12, (28,7%)** que no presenta ni patrón obstructivo ni inflamatorio.
- **Grupo 3; N:25 (28,7%)** con patrón mixto.
- **Grupo 4; N:31 (35,6%)** con patrón inflamatorio.

De acuerdo a las variables descritas, tenemos una serie de características que difieren entre ellas, y en la cual, observamos diferencias estadísticamente significativas en los cuatro subgrupos de fenotipos de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica que ingresan en el contexto de una agudización.

Diferencias clínicas:

De entre las diferencias estadísticamente significativas halladas en el tratamiento entre los distintos fenotipos, observamos las distintas probabilidades; Grupo 1: Patrón obstructivo: 0(0), Grupo 2: Patrón que no presenta ni inflamación ni obstrucción 5(41,7%), Grupo 3: Patrón mixto con una probabilidad 2(8%) y Grupo 4: Patrón inflamatorio con 4(12,9%), todos ellos con una $p < 0,007$, finalmente se concluye, que el patrón que no presenta inflamación ni obstrucción necesita mayor tratamiento con teofilinas.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
<u>Tratamiento de base</u>					
ICS/LABA	14 (73.7)	11 (91.7)	16 (64)	21 (67.7)	0.344
<u>Inhibidor de fluticasona/ salmeterol</u>	11 (57.9)	9 (75)	12 (48)	20 (64.5)	0.359
<u>Inhalador de Budesonida/Formoterol</u>	3 (15.8)	2 (16.7)	4 (16)	1 (3.2)	0.388
LAMA	13 (68.4)	9 (75)	15 (60)	21 (67.7)	0.791
<u>Teofilina</u>	0 (0)	5 (41.7)	2 (8)	4 (12.9)	0.007*
<u>Oxigenoterapia en casa</u>	4 (21.1)	4 (33.3)	3 (12)	11 (35.5)	0.201
<u>Vacunación Influenza y Neumococos.</u>	9 (47.4)	5 (41.7)	14 (56)	12 (38.7)	0.713
	5 (26.3)	4 (33.3)	5 (20)	6 (19.4)	0.774

(Tabla: Donde se observa los resultados contemplados en la base de datos estadística a estudio, donde **el Grupo 2:** Fenotipo que no presenta ni inflamación ni obstrucción necesita una mayor resolución de tratamiento con teofilinas para que se solvete el cuadro de agudización)

Diferencias funcionales:

En la espirometría realizada durante el seguimiento de recuperación de los pacientes, se destacó como diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos a estudio, el parámetro del FEV1, este difiere entre los fenotipos a estudio, se observa que el Grupo 1: patrón obstructivo presenta una probabilidad del 49%, el Grupo 2: patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación probabilidad del 34,25%, Grupo 3: patrón mixto; una probabilidad del 52% y Grupo 4: patrón inflamatorio una probabilidad del 36,55%, con una $p < 0,011$, destaca que el subgrupo que más bajo presenta este parámetro FEV1 es el patrón que no tiene ni obstrucción ni inflamación.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
----------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------

Espirometría basal (en estado estable convalecencia)

CVF (L)	2.83 (2.57 – 3.01)	2.55 (1.97 – 2.83)	2.74 (2.57 – 3.16)	2.70 (1.94 – 3.03)	0.350
CVF(%)	80 (70 – 89.5)	68 (56 – 75)	79 (63 – 93)	68.5 (58 – 82)	0.082
FEV ₁ (L)	1.45 (1.16 – 1.95)	1.01 (0.95 – 1.38)	1.51 (1.09 – 1.90)	0.90 (0.79 – 1.55)	0.059
FEV ₁ (%)	49 (40.5 – 64.1)	34.25 (28.9 – 41.2)	52 (40 – 66)	36.55 (30.1 – 52.25)	0.011*

Tabla: Se observó al estudiar el resto de variables descritas, que en la espirometría realizada durante el seguimiento de recuperación de los pacientes, el parámetro que resultó ser estadísticamente significativo; FEV1(%), el Grupo 2: fenotipo que no presenta ni obstrucción ni inflamación, era el que tenía este valor más disminuido, por lo que tendría más tendencia a la obstrucción.

Por otro lado, también es destacable dentro de los parámetros de la espirometría, que la capacidad inspiratoria; (CI) es menor en el patrón inflamatorio siendo la probabilidad de (55,2%) y mayor en el patrón obstructivo (72,5%), presentando todos ellos una $p < 0,005$.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
----------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------

FEV ₁ / CVF	51.19 (41.94 – 62.05)	45.27 (32.8 – 51)	52.58 (43 – 62)	48.42 (37.43 – 56.5)	0.145
CI (L)	1.96 (1.6 – 2.22)	1.63 (1.22 – 1.88)	1.92 (1.69 – 2.27)	1.47 (1.08 – 2.09)	0.02*
CI (% previsto)	72.5 (59.6 – 78)	55 (53 – 63)	75 (64.6 – 87.75)	55.2 (42 – 75)	0.005*

Por otro lado, el parámetro de la DLCO, se encuentra más disminuido en el patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación presentando una probabilidad de (42%) respecto al resto de los patrones a estudio; Grupo 1: patrón obstructivo(58%), Grupo 2: Patrón que no presenta obstrucción ni inflamación(42%), Grupo 3: patrón mixto(56%) y Grupo 4: Patrón inflamatorio(68,5%), siendo la $p < 0,034$.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
----------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------

RV / TLC	134 (118 – 144)	150 (123.7 – 186.5)	121 (110.6 – 142)	147 (129.45 – 184)	0.149
DLCO	58 (37 – 73)	42 (32 – 53)	56 (53 – 76)	58 (43.5 – 60.5)	0.034*
KCO	82 (77 – 89.5)	67 (60.5 – 83.5)	83 (72.5 – 93.5)	68.5 (58 – 75)	0.068

En la espirometría realizada al ingreso, se destaca como valor significativamente estadístico la diferencia observada entre los 4 subgrupos a estudio, el parámetro de la capacidad vital forzada (FVC). Este se encuentra disminuido de su valor de referencia en los 4 subgrupos siendo en el Grupo 1: Patrón obstructivo (69%), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación (71%), Grupo 3: Patrón mixto (77%) y Grupo 4: Patrón inflamatorio(56%), siendo la $p < 0,028$, finalmente destaca que el patrón inflamatorio tiene la FVC más baja de los 4 subgrupos a estudio.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
----------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------

CFV (%)	69 (53.5 – 78.5)	71 (66.5 – 91)	77 (59 – 92)	56 (54 – 67)	0.028*
---------	------------------	----------------	--------------	--------------	---------------

En cuanto a la espirometría realizada al alta, el valor que es significativamente estadístico en el estudio, es la Capacidad inspiratoria, siendo las probabilidades de; Grupo 1: Patrón obstructivo presenta una media(58,1) con desviación estándar (15,1), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación con una media (66,3) y desviación estándar(12), Grupo 3: Patrón mixto con una media (73,17) y desviación estándar (21,3) y Grupo 4: Patrón inflamatorio con una media (58,6) y desviación estándar (20,1), finalmente se concluye, que el patrón obstructivo es el que tiene el valor más bajo seguido del patrón de inflamatorio.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
CI (%)	58.1 ± 15.1	66.3 ± 12	73.17 ± 21.3	58.6 ± 20.1	0.04*

Analizando la gasometría al ingreso, se observa que entre los parámetros más significativos, el pH está dentro de la normalidad en los 4 subgrupos a estudio, presentando en el Grupo 1: Patrón obstructivo una rango de; 7,42 (7,41-7,44), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación; 7,38(7,34-7,40), Grupo 3: Patrón mixto; 7,43(7,39-7,45) y finalmente, Grupo 4: Patrón inflamatorio con rango de; 7,41(7,37-7,44) y todos ellos con una $p < 0,031$, se pone de manifiesto que el patrón en el que no se evidencia ni inflamación ni obstrucción, tendría una tendencia a la acidosis, ya que el pH es de 7,34 siendo este estadísticamente significativo.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
pH	7.42 (7.41 - 7.44)	7.38 (7.34 - 7.40)	7.43 (7.39 - 7.45)	7.41 (7.37 - 7.44)	0.031*

Por otro lado, se destaca el parámetro de la $paCO_2$; Grupo 1: Patrón obstructivo con una probabilidad; 43,6(36,3-50), Grupo2: Patrón que no presenta inflamación ni obstrucción; 49,5(45,5-54.5), Grupo 3: Patrón mixto; 41(35,1-52,5) y Grupo 4: Patrón inflamatorio; 43,6(37,9-53,1), siendo la p de 0,154, se encuentra más elevada en el Grupo 2: Patrón que no presenta ni inflamación ni obstrucción, aunque este valor no es estadísticamente significativo, destacamos que este patrón sería un fenotipo con tendencia clínica más hipercápnica y acidótico.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
PaCO ₂	43.6 (36.3 – 50)	49.5 (45.5 – 54.5)	41 (35.1 – 52.5)	43.6 (37.9 – 53.1)	0.154

Diferencias analíticas:

En cuanto a las características de laboratorio en la población a estudio, se destaca como más relevante los parámetros que presentan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos: Creatinina-Fosfocinasa, presentando diferentes probabilidades, en el Grupo 1: Patrón obstructivo; 61(55-92), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación; 72(55-117), Grupo 3: Patrón mixto; 92(63,5-105) y Grupo 4: Patrón inflamatorio; 54(33,5-73), con una $p < 0,049$, se concluye que presenta una probabilidad mayor el fenotipo mixto.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
Creatina-fosfocinasa	61 (55 – 92)	72 (55 – 117)	92 (63.5 – 105)	54 (33.5 – 73)	0.049*

También se destaca el parámetro del Sedimento Eritrocitario(ESR); con probabilidades que difieren entre estos; Grupo 1: Patrón Obstructivo; 11(4-22), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación; 9(2-22), Grupo 3: Patrón mixto; 35(26-52,5) y finalmente, Grupo 4: Patrón inflamatorio; 19,5(10-48), siendo la $p < 0,006$, por lo que se concluye, que el grupo que presenta una mayor probabilidad en este parámetro (ESR) es el fenotipo mixto.

Se observa que el parámetro del fibrógeno también difiere entre los subgrupos siendo este estadísticamente significativo; Grupo 1: Patrón obstructivo; 414(327-538), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación; 430(423-478) Grupo 3: Patrón mixto; 582(533-741) y Grupo 4: Patrón inflamatorio; 541,5(463-629) con una $p < 0,001$, se concluye que el subgrupo que presenta mayor fibrinógeno es el patrón mixto.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
----------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------

Sedimento Eritrocitario	11 (4 – 22)	9 (2 – 22)	35 (26 – 52.5)	19.5 (10 – 48)	0.006*
LDH	320.5 (286 – 347)	322 (237.5 – 353)	323.5 (287 – 386)	322 (266 – 334)	0.846
Fibrinógeno	414 (327 – 538)	430 (423 – 478)	582 (533 – 741)	541.5 (463 – 629)	0.001*

Se da valor también al parámetro de la PCR; Grupo 1: Patrón Obstructivo; 0,86(0,63-1,58), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación; 0,77(0,44-2,14) Grupo 3: Patrón mixto; 11,8(7,08-14) y Grupo 4: Patrón inflamatorio; 8,29(4,97-14,15) con una $p < 0,001$, en el que se pone de manifiesto que el fenotipo que presenta una mayor probabilidad es el patrón mixto y no el puramente inflamatorio.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
PCR	0.86 (0.63 – 1.58)	0.77 (0.44 – 2.14)	11.8 (7.08 – 14)	8.29 (4.97 – 14.15)	< 0.001*

Diferencias en pronóstico:

Respecto al patrón que presenta mayor mortalidad en un 1 año; Grupo 1: Patrón obstructivo; 1(5,3), Grupo 2: patrón que no presenta ni inflamación ni obstrucción; 0(0), Grupo 3: patrón mixto; 0(0) y Grupo 4: Patrón inflamatorio: 5(21,7), siendo la $p < 0,021$, se concluye que sería el patrón inflamatorio el que presenta mayor mortalidad en un 1 año.

No obstante, por otro lado según las probabilidades y la asociación con padecer mayor número de exacerbaciones en un año y mortalidad; Grupo 1: patrón obstructivo 18(94,7), Grupo 2: Patrón que no presenta ni obstrucción ni inflamación; 7(58,3) Grupo 3: patrón mixto; 14(56) y Grupo 4: Patrón inflamado; 16(69,6), finalmente se menciona que el patrón obstructivo presenta una mayor asociación entre las exacerbaciones en un año y la mortalidad mientras, que el fenotipo solo asociado a una mayor mortalidad en un año sin exacerbaciones recurrentes sería el fenotipo inflamatorio.

Variable	Grupo 1 (n=19, 21.8%)	Grupo 2 (n= 12, 13.8%)	Grupo 3 (n= 25, 28.7%)	Grupo 4 (n=31, 35.6%)	Sig. (Valor p)
<u>Puntuación DECAF</u>	1.32 ± 1.16	1.08 ± 0.8	1.16 ± 0.8	0.81 ± 0.7	0.201
<u>Gravedad según la puntuación DECAF</u>					0.144
0-1	12 (63.2)	8 (66.7)	17 (68)	26 (83.9)	
2	4 (21.1)	4 (33.3)	7 (28)	5 (16.1)	
≥ 3	3 (15.8)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	
<u>Mortalidad (en un año); n=79</u>	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	5 (21.7)	0.021*
<u>Exacerbaciones (en un año); n= 77</u>	17 (89.5)	7 (58.3)	14 (56)	13 (61.9)	0.099
<u>Todos los eventos; n=79</u>	18 (94.7)	7 (58.3)	14 (56)	16 (69.6)	0.035*

La regresión de Cox, que evalúa la asociación con la mortalidad en un año muestra un Hazard Ratio de 2,51 para el patrón inflamatorio, pero no alcanza la significación estadística, por lo que no tiene relevancia clínica en nuestro estudio.

	B	SE	df	Sig.	Hazard ratio	95.0% IC para Hazard ratio	
						Bajo	Alto
<u>Inflamación sistémica</u>	0.920	0.545	1	0.092	2.51	0.86	7.31

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Hallazgos principales

Los hallazgos principales más destacados en nuestro estudio; son un perfil más reactivo con un mayor número de exacerbaciones recurrentes que se asocian a un patrón fenotipo obstructivo. Sin embargo, se objetivó un perfil más hipercápnico, con un mayor número de ingresos y más graves de base, requiriendo más tratamiento para solventar las agudizaciones y con mayor tendencia a la acidosis, correspondiéndose con el fenotipo que no presenta ni obstrucción ni inflamación.

Y por último, una mayor mortalidad presentando en concreto una probabilidad de 2,5 veces mayor que los demás fenotipos a estudio, con una peor FEV1 y una peor capacidad inspiratoria en el fenotipo inflamatorio.

La regresión de Cox evalúa la asociación con la mortalidad a un año, muestra un Hazard Ratio de 2,51 para el patrón inflamatorio, sin embargo este no alcanza la significación estadística. Si se cogiese un tamaño muestral más grande, posiblemente si se pudiera conseguir la asociación estadísticamente significativa y se podría concluir un resultado significativo.

Finalmente tras analizar las variables y características del estudio podemos separar las distintas exacerbaciones por fenotipos con diferente pronóstico.

Sería necesaria la realización de estudios con mayor tamaño muestral y un diseño longitudinal prospectivo que permitieran poder analizar de manera más exhaustiva y entre una población más grande los efectos observados en las distintas variables a estudio en los diferentes fenotipos de exacerbaciones de la EPOC en pacientes que acuden a urgencias.

Con ello mencionar que dado que la bibliografía consultada resulta escasa, toda ella añadido además a un tamaño muestral bastante pequeño, es clara la necesidad de estudios multicéntricos para así, poder obtener evidencias clínica suficientes para el manejo de mejores actuaciones y conseguir un mejor impacto en la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes.

Debido a que la fuente de información de esta investigación es la historia clínica informatizada, y no el examen directo del paciente, otra limitación con la que nos encontramos es que sólo se valoró lo que otros profesionales habían registrado previamente acerca del paciente, pudiendo haber omitido cierta información relevante para el estudio.

Se discurre que sería necesario un adecuado seguimiento de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y de atender a las peculiaridades que presenten con patrones diferentes, con el objetivo de poder diagnosticar todas las agudizaciones o exacerbaciones que presente la enfermedad, atendiendo en base al fenotipo que se tenga y con ello, poder ir ajustando el tratamiento de forma individualizada para poder realizar una medicina de precisión.

Por último, destacar que este estudio resulta bastante relevante ya que los diversos fenotipos tienen impactos diferentes en los resultados clínicos de la EAPOC. Una mejor comprensión de los fenotipos de la EAPOC podría contribuir al desarrollo de un algoritmo para el manejo preciso de los diferentes fenotipos.

Estudios previos.

Numerosos estudios han descrito previamente las características clínicas, fisiológicas, biológicas y microbiológicas de las exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica. En general, nuestras observaciones clínicas concuerdan con ellas pero algunas merecen una mención.

Al igual que en otras investigaciones enfocadas en el estudio exhaustivo de los fenotipos en las exacerbaciones, este estudio (20) se centra en el fenotipo eosinofílico y plantea la posibilidad de que el contenido de eosinófilos en sangre determinase la duración de la estancia hospitalaria durante el ingreso, y el pronóstico en pacientes a la hora de tratarse con corticosteroides o no, y su relación con el recuento de eosinófilos.

Una revisión sistemática al observar determinados pacientes con recuento de eosinófilos <2 %, observó una peor asociación a tratamiento con respecto al placebo, por lo que en este estudio se valora la relación entre el recuento de eosinófilos y su asociación con la corticoterapia y estancia hospitalaria. En nuestro estudio, el recuento eosinofílico presenta mayor porcentaje en los patrones que no presentan ni obstrucción ni inflamación seguidos del patrón inflamatorio, sin embargo este parámetro no muestra carácter relevante, ya que no son estadísticamente significativos los valores a estudio.

También se objetiva en el estudio la asociación entre el tratamiento con anti-IL 5 y el agotamiento de eosinófilos en sangre, y se plantea; ¿si fuera necesario el uso del tratamiento si existiese agotamiento de eosinófilos?.

Se plantea, que si el efecto de la corticoterapia depende del agotamiento de los eosinófilos, ¿por qué no se podría hacer uso, ajustándola con una inyección según

necesidad del anticuerpo monoclonal IL-5 y su asociación con ello?.

Estas revisiones no tienen la suficiente evidencia necesaria como para poder plasmarlo, ya que se requiere una mayor investigación en algunos aspectos, ya sea en la forma de evaluar la respuesta al tratamiento, su asociación y relación con los biomarcadores y fenotipos descritos anteriormente.

En el siguiente estudio (21) observamos como podemos definir los fenotipos clínicos en función de sus peculiaridades clínicas y radiológicas y, así especificar cada uno de ellos. Este estudio dividió a sus pacientes en monitoreados por exacerbaciones agudas un año después de su ingreso hospitalario inicial y luego los dividió en grupos de exacerbaciones frecuentes y no frecuentes, según la continuidad y el riesgo de sufrir agudizaciones agudas. Todos los pacientes fueron sometidos a tomografías computarizadas de alta resolución y se midió el área de atenuación baja inferior a -950Hu (LAA-950). Se compararon las diferencias en los subtipos visuales, LAA-950 y las características clínicas básicas entre los grupos y con ello poder determinar el fenotipo de la EPOC con agudizaciones más frecuentes. La combinación de imágenes y características clínicas alcanzó una alta eficacia diagnóstica en la identificación de agudizaciones agudas frecuentes en enfermos con EPOC. En nuestro estudio unas de las variables a estudiar entre los fenotipos, fueron los hallazgos radiológicos; tanto de atelectasias, enfisemas, bronquiectasias e infiltrados alveolares, sin embargo no alcanzó eficacia diagnóstica a la hora de poder discernir entre fenotipos a nivel estadístico. A destacar entre los subgrupos de fenotipos que alcanzó un porcentaje mayor de enfisema fue el patrón mixto con respecto a los demás fenotipos, pero en ningún hallazgo se consiguió alcanzar la significación estadística.

Se destacó que estudios previos han explorado el potencial de las densidades pulmonares medias inspiratorias y espiratorias para identificar el fenotipo AECOPD y que de ello se obtuvieron resultados optimistas, lo que indicó la posibilidad de identificar fenotipos AECOPD basados en la densidad pulmonar.

Generalmente, el área de baja atenuación (LAA) se caracteriza por cambios en la densidad pulmonar y, actualmente (-950) Hu se utiliza como umbral para distinguir el enfisema.

Por lo tanto, para los pacientes con EAEPOC frecuente, este artículo promueve la identificación de tanto las características clínicas y de imagen comunes a su primer ingreso y el desarrollo de una terapia estandarizada de mantenimiento a largo plazo, así como una prevención más temprana, en el que finalmente los pacientes se beneficien.

Otro estudio transversal(22) clasifica a los pacientes en seis subgrupos de fenotipos según la patología: no bacterianos y no eosinofílicos; bacteriano; eosinofílico; infección bacteriana con eosinofilia; neumonía; y bronquiectasias y también según el humo de tabaco, humo de biomasa o ambos o ninguna exposición. Mientras que en nuestro estudio se clasificó en cuatro subgrupos de fenotipos; Obstructivos, Inflamatorios, Mixtos y sin Inflamación ni Obstrucción.

Según este estudio y sus resultados fueron que los sujetos con AECOPD-B(Infección bacteriana) seguidos de los sujetos con AECOPD-P (Neumonía), tenían un mayor riesgo de mortalidad y una estancia hospitalaria más prolongada.

Por otro lado, los AEPOC con exposición a humo de biomasa presentaban un mayor riesgo de mortalidad.

Tras el resultado de este estudio "MULTI-PHACET"(22) refieren que la generalidad de los enfermos con episodios de exacerbaciones tienen un origen de carácter multifactorial que es lo que acontece la predisposición a las exacerbaciones de esta enfermedad.

Tras el metaanálisis de una revisión sistemática se objetivó que las muertes van asociadas a factores que predisponen esta agudización, siendo en especial la contaminación interna y la biomasa y con mayor afectación a las mujeres frente a los hombres. Sin embargo, vemos en nuestro estudio, que esto no se correlaciona con lo que se objetiva en el estudio anterior, ya que en todos los subgrupos de fenotipos hay más predominancia de hombres que mujeres.

Esto es bastante relevante,(22) ya que el factor de la biomasa en las mujeres produce un mayor; atrapamiento aéreo, antracosis y fibrosis pulmonar, pero menos enfisema que las agudizaciones por tabaco. En este estudio(22) fueron documentadas principalmente las variables de la edad, el sexo, las comorbilidades, estancia hospitalaria, ingreso en la sala o en la UCI, el resultado y las series de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos, basófilos, recuento de glóbulos rojos y recuento de plaquetas.

Por otro lado, se ve que los pacientes con exacerbaciones y eosinofilia tienen una mejor capacidad de respuesta a los corticosteroides. En nuestro estudio, la relación entre la eosinofilia y la capacidad de respuesta a los corticoesteroides inhalados es parcial, presentando una mayor respuesta a la fluticasona el patrón inflamatorio pero no respuesta a la budesónida inhalada.

También resulta relevante destacar que en cuanto al tratamiento con las teofilinas el patrón que mayor respuesta obtiene es el patrón que no presenta inflamación ni obstrucción.

Se encontró que el fenotipo de exacerbaciones con bronquiectasias era más alto en mujeres que en hombres, lo cual tampoco se corresponden estos datos con nuestro

estudio, ya que el patrón que presenta mayor relación con la bronquiectasia es el patrón mixto, compuesto por 22 hombres y 3 mujeres.

En general este artículo(22), nos expone que las diferencias de género en la fisiología pulmonar y en la composición de la microbiota, puede influir en la gravedad y progresión de los estados de las enfermedades respiratorias crónicas. Lanzando también que el envejecimiento acelerado podría ser una factor patogénico en las exacerbaciones de la EPOC.

En conclusión, se observa diferencias de género significativas, ya que las mujeres tienen un mayor riesgo de mortandad que los hombres. Los pacientes con AECOPD-(Bacterianas), seguidos de los pacientes con AECOPD-(Neumonía), presentan un mayor riesgo de mortalidad y una estancia hospitalaria más prolongada. Por otra parte, los sujetos con exposición a biomasa y fumadores, seguidos de los sujetos con exposición a biomasa, presentaban un mayor riesgo de mortalidad.

Numerosos estudios han descrito previamente las características clínicas, fisiológicas, biológicas y microbiológicas de las exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica.

En general, nuestras observaciones clínicas difieren de los estudios previos comentados, esto resulta relevante, ya que cada estudio compara con tamaños diferentes, variables y características distintas, por lo cual es importante conocer toda la multitud de estudios y sus comparaciones a destacar.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Si realmente los pacientes con patrón inflamatorio tuviesen una mayor hipercapnia, podrían ser pacientes a los que se le podrían beneficiar del empleo de ventilación no invasiva durante el ingreso. Esto podría ser un buen punto de partida para investigaciones futuras o nuevos estudios.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La principal limitación encontrada en dicho estudio es la derivada del tamaño muestral seleccionado. El tamaño muestral de la población es de 87 pacientes, y esta población a su vez se subdivide en 4 subgrupos con tamaño diferente, por lo que con este tamaño del estudio se pueden obtener conclusiones que podrían ser válidas, pero desconocemos

si serían lo suficientemente significativas estadísticamente para ser extrapolables a toda la población.

La posibilidad de que algunos datos no hayan sido registrados en la Historia Clínica de los pacientes como comorbilidades no estudiadas, mostrándose así un estudio incompleto, es otra de las dificultades que aparece en el desarrollo de este, pudiendo llegar a ser una limitación a destacar, ya que comparando los 4 subgrupos se ve reflejado que podría haber un mal diagnóstico de estos pacientes o comorbilidades no estudiadas.

También podemos destacar que este estudio solo nos permitiría poder valorar estos criterios a nivel hospitalario pero no en atención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles Marc, Calle Myriam, Soler-Cataluña Juan José. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. 2012;48(3):86–98.
2. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol. 2021 Jan 1;57(1):61–9.
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Abstract. 2010.
4. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. Vol. 26, Respirology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 532–51.
5. López-Campos Bodineau J, Márquez Martín E, Arnedillo Muñoz A, Alcázar Navarrete B. Exacerbaciones de la EPOC.
6. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. Arch Bronconeumol. 2021 Feb 1;
7. Kersul AL, Iglesias A, Ríos Á, Noguera A, Forteza A, Serra E, et al. Mecanismos moleculares de inflamación durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2011 Apr;47(4):176–83.
8. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Vol. 54, Thorax. 1999. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
9. Perez T, Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Deslée G, Chanez P, et al. Modified medical research council scale vs baseline dyspnea index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of COPD. 2015 Aug 18;10(1):1663–72.
10. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). European Respiratory Journal. 2008 Apr;31(4):869–73.
11. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax. 2011;66(9):764–8.

12. Williams NP, Ostridge K, Devaster JM, Kim V, Coombs NA, Bourne S, et al. Impact of radiologically stratified exacerbations: Insights into pneumonia aetiology in COPD. *Respir Res.* 2018 Jul 28;19(1).
13. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Vol. 41, *Clinics in Chest Medicine.* W.B. Saunders; 2020. p. 421–38.
14. Mazhar SHR, Ismail NE, Newton DAG, Chrystyn H. Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Mar;65(3):334–7.
15. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):E45–67.
16. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):48–55.
17. Otero Candellera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol.* 2008 Mar;44(3):160–9.
18. Wood-Baker R, Cochrane B, Naughton MT. Cardiovascular mortality and morbidity in chronic obstructive pulmonary disease: The impact of bronchodilator treatment. Vol. 40, *Internal Medicine Journal.* 2010. p. 94–101.
19. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clinical Respiratory Journal.* 2018 Jun 1;12(6):2046–56.
20. Moran A, Pavord ID. COPD exacerbation phenotypes: The next frontier. Vol. 25, *Respirology.* Blackwell Publishing; 2020. p. 230–1.
21. Zhu D, Dai H, Zhu H, Fang Y, Zhou H, Yang Z, et al. Identification of frequent acute exacerbations phenotype in COPD patients based on imaging and clinical characteristics. *Respir Med .* 2023 Apr;209:107150.
22. Kaleem Ullah M, Parthasarathi A, Biligere Siddaiah J, Vishwanath P, Upadhyay S, Ganguly K, et al. Impact of Acute Exacerbation and Its Phenotypes on the Clinical Outcomes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hospitalized Patients. A Cross-Sectional Study. 2023 Nov;6;10(11):667.