

RECIBIDO:  
19 julio 2022  
APROBADO:  
3 abril 2023

# Impacto de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## *Impact of Exacerbations on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Arturo Cortes Telles  
<https://orcid.org/0000-0002-5322-5604>  
José Alberto Cureño Arroyo  
<https://orcid.org/0000-0002-4446-8671>  
Abelardo Elizondo Ríos  
<https://orcid.org/0000-0001-8307-3261>  
Rafael de Jesús Hernández Zenteno  
<https://orcid.org/0000-0002-8710-160X>  
Jimena Carranza Martínez  
<https://orcid.org/0009-0006-8389-4741>

Arturo Cortes Telles<sup>1</sup>, José Alberto Cureño Arroyo<sup>2</sup>, Abelardo Elizondo Ríos<sup>3</sup>, Rafael de Jesús Hernández Zenteno<sup>4</sup>, Jimena Carranza Martínez<sup>5</sup>

1. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPEY), Yucatán, México.
2. Hospital Dr. Francisco Galindo Chávez, Coahuila, México.
3. Hospital José Eleuterio González de la UANL, Nueva León, México.
4. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.
5. Medicina Integral para toda la familia. "Vida Sana y Bienestar", Ciudad de México, México

AUTOR CORRESPONSAL:

Jimena Carranza, [dra.jimecarranza@gmail.com](mailto:dra.jimecarranza@gmail.com)

### Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de muerte en todo el mundo. Sin embargo, ante la falta de herramientas diagnósticas precisas en el primer nivel de atención médica, como la espirometría, es difícil determinar la prevalencia real de la EPOC.

Por otro lado, la falta de una definición clara y precisa de las exacerbaciones de la EPOC hace que se subestime su impacto en la salud pública; habitualmente, los pacientes con EPOC que cursan una exacerbación retrasan la búsqueda de atención médica inmediata porque se acostumbran al deterioro asociado a la enfermedad o lo confunden con cambios por la edad avanzada. Esto puede provocar un aumento de la morbilidad y la mortalidad, asimismo, mayor utilización de los recursos sanitarios y mayor carga económica.

Por lo tanto, es importante sensibilizar sobre la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de las exacerbaciones de la EPOC, del mismo modo que el mayor conocimiento público de los síntomas, las causas y los factores de riesgo de la EPOC. Con ello, se podrán aplicar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento más eficaces que mejoren la calidad de vida de los pacientes y disminuyan la carga de la enfermedad para la sociedad.

Esta revisión ofrece un análisis crítico de la definición más reciente y esboza las implicaciones del comportamiento de las exacerbaciones, su impacto en los distintos ámbitos del sistema sanitario, así como en las diferentes esferas de la vida de los pacientes con EPOC.

**Palabras clave:** exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAEPOC), etiología, factores de riesgo, prevención, impacto, costos directos.

## Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common disease and the third leading cause of death worldwide. However, due to the lack of accurate diagnostic tools at the first level of care, such as spirometry, the true prevalence of COPD is difficult to determine.

In addition, the lack of a clear definition of COPD exacerbations means that its public health impact is underestimated. Patients with COPD often do not seek immediate medical attention because they become used to the deterioration associated with the disease. This can lead to increased patient morbidity and mortality, as well as increased utilization of healthcare resources and higher economic costs.

Therefore, it is important to promote greater awareness of the importance of early diagnosis and proper management of COPD exacerbations, as well as increased public awareness of COPD symptoms, etiologic agents, and risk factors.

By better understanding COPD exacerbations, more effective prevention, diagnosis and treatment strategies can be implemented to improve the quality of life of patients and reduce the burden of the disease on society.

This review aims to provide a critical analysis of the most recent definition and to outline the implications of the behavior of COPD exacerbations and their impact on the different settings of the health care system, as well as on the different spheres of patients' lives.

**Keywords:** Acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); Etiology; Risk factors; Prevention; Impact, costs.

## Puntos clave

- Es importante destacar que la exacerbación de la EPOC no tiene una definición precisa y puede ser difícil de identificar. Sin embargo, su clasificación según la gravedad de los síntomas facilita la toma de decisiones para el manejo terapéutico adecuado.
- Las exacerbaciones suelen ser causadas por cambios ambientales e infecciones respiratorias, y su frecuencia está directamente relacionada con el estadio de la EPOC.
- Es importante tener en cuenta que las exacerbaciones se asocian con una mayor comorbilidad, reingresos hospitalarios, deterioro de la calidad de vida, mortalidad y costos económicos, lo que hace que su prevención y manejo adecuado sean de suma importancia para mejorar el pronóstico de los pacientes y reducir la carga de la enfermedad en la sociedad.

## Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología altamente prevalente y la tercera causa de muerte a nivel mundial. Sin embargo, su frecuente subdiagnóstico debido a la carencia de herramientas como la espirometría y errores en su interpretación dificultan conocer su verdadera prevalencia nacional e internacional.

No existe una definición homogénea ni precisa de exacerbaciones de la EPOC, uno de los motivos por los que suelen ser subestimadas, lo que impide conocer su impacto real en términos médicos, económicos, pronósticos de mortalidad, entre otros. Esto es especialmente preocupante debido a que, al tratarse de una enfermedad crónica y progresiva, los pacientes a menudo no buscan atención médica inmediata, pues se acostumbran al deterioro y lo asocian con el envejecimiento. Este fenómeno puede tener consecuencias graves, ya que las exacerbaciones son un indicador de gravedad de la enfermedad y se asocian con un aumento en la morbilidad de los pacientes, así como con una mayor utilización de recursos de salud y mayores costos económicos.

Resulta crucial promover una mayor concientización sobre la importancia del diagnóstico temprano y del manejo adecuado de las exacerbaciones de la EPOC, así como una mayor sensibilización de la población sobre los síntomas de esta enfermedad, con el fin de reducir su impacto negativo en la salud pública.

Al comprender mejor la definición y las implicaciones de las exacerbaciones de la EPOC, se pueden implementar estrategias más efectivas de prevención, diagnóstico y tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la carga de la enfermedad en la sociedad.

### Definición de exacerbación en la EPOC

Hace más de 200 años, René Laennec hizo el primer intento de definir las exacerbaciones en EPOC al referirse a ellas como “catarro agudo”; episodios que caracterizó como el empeoramiento de la enfermedad, a menudo asociados con una nueva aparición o agravamiento de la tos y la expectoración que podían llevar a la sofocación. En 1987, Anthonisen propuso una nueva definición muy similar a la de Laennec y no ha sufrido cambios significativos en las últimas décadas. Actualmente, es la base de la definición de EAEP (exacerbación aguda de la EPOC) aceptada por la European Respiratory Society/ American Thoracic Society (ERS / ATS), que agregan el incremento de la purulencia del esputo y la disnea como síntomas cardinales de la exacerbación.

Otra definición que sin duda es relevante es la que propone la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): “Un periodo de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requiere terapia adicional” y, finalmente, la definición más reciente es la de la propuesta Roma que nace como un esfuerzo por actualizar y homogenizar la definición a través de una metodología por Panel Delphi: “En un paciente con EPOC, una exacerbación es un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que empeora en menos de 14 días, que puede estar acompañado de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia con un incremento en la inflamación local y sistémica causada por infección en la vía aérea, contaminación u otra lesión en las vías aéreas”.<sup>4</sup>

Así, el desarrollo de una definición específica y sensible de exacerbación y sus criterios de severidad son un verdadero desafío dada su complejidad y heterogeneidad, así como la limitada comprensión que se tiene de sus mecanismos subyacentes<sup>2</sup>. Es de esta necesidad que nació el esfuerzo por crear una nueva definición a través de la propuesta Roma.<sup>4</sup>

### Diagnóstico de exacerbación

De acuerdo con lo mencionado en el reporte de GOLD 2023,<sup>2</sup> las exacerbaciones de la EPOC se caracterizan por:<sup>3</sup>

- Mayor disnea de la habitual.
- Incremento en la frecuencia e intensidad de la tos.
- Incremento en la producción de moco y, por ende, de esputo.
- Cambio en las características del esputo a purulento.
- Sibilancias.

Por supuesto, dada la complejidad de la EPOC se debe realizar un adecuado diagnóstico diferencial empleando:<sup>1,3</sup>

- Radiografía de tórax: neumonía, neumotórax, derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva.
- Dímero D y angioTAC (tomografía axial computarizada): tromboembolia pulmonar.
- Electrocardiograma y troponinas: arritmias cardíacas y cardiopatía isquémica.

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.<sup>1</sup>

La propuesta Roma sugiere clasificar la gravedad de la exacerbación en tres grados considerando cinco parámetros (disnea, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, Proteína C Reactiva (PCR) sérica y valores gasométricos) empleando los siguientes criterios:<sup>4</sup>

**Tabla 1.**

**Criterios para considerar para clasificar la severidad de una exacerbación de EPOC.**

Adaptación de la Figura 2 de la Actualización de la propuesta de Roma 2021. (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 204 Number 11 | December 1 2021.) VAS= escala análoga visual; SaO<sub>2</sub>= saturación de oxígeno por oximetría o gasometría arterial; PaCO<sub>2</sub>=presión parcial de bióxido de carbono por gasometría arterial; PaO<sub>2</sub>=presión parcial de oxígeno por gasometría arterial; PCR=proteína C reactiva.

Grado de severidad	Criterios para clasificar la severidad
<b>LEVE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea &lt;5 evaluada por escala análoga visual (VAS)</li> <li>- Frecuencia respiratoria &lt;24 respiraciones/min.</li> <li>- Frecuencia cardíaca &lt;95 latidos/min.</li> <li>- SaO<sub>2</sub> en reposo &gt;92% respirando aire ambiente (o bajo la prescripción habitual de oxígeno del paciente) y/o cambio &lt; o igual 3% (cuando se conozca)</li> <li>- PCR &lt;10 mg/L (si se obtiene)</li> </ul>
<b>MODERADO</b> (Al menos contar con 3 de estos 5 criterios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea ≥5 evaluada por VAS</li> <li>- Frecuencia respiratoria ≥24 respiraciones/min.</li> <li>- Frecuencia cardíaca ≥95 latidos/min.</li> <li>- SaO<sub>2</sub> en reposo &lt;92% respirando aire ambiente (o bajo la prescripción habitual de oxígeno del paciente) y/o cambio &gt;3% (cuando se conozca)</li> <li>- PCR ≥10 mg/L</li> <li>- Si se obtiene gasometría puede mostrar hipoxemia (PaO<sub>2</sub> ≤60 mmHg) y/o hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> &gt;45 mmHg) pero sin acidosis (pH &gt;7.35)</li> </ul>
<b>GRAVE</b>	La gasometría arterial con hipercapnia y acidosis (PaCO <sub>2</sub> >45 mmHg y pH <7.35)

### **Análisis crítico de la propuesta Roma**

Si bien por ahora esta es la definición más actualizada y algunos expertos la considerarían la más completa por incluir criterios medibles, como especialistas expertos reconocemos que es una propuesta de definición con limitaciones importantes. La principal es la falta de los recursos en el primer nivel de atención en países de Latinoamérica para poder realizar la evaluación completa y obtener los parámetros necesarios propuestos en los criterios Roma (ej.: proteína C reactiva y gasometría arterial). Otra de las limitaciones que tiene esta propuesta igual que las previas es la inespecificidad de los síntomas cardinales como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y disnea ya que pueden ser ocasionados por muchas patologías de origen cardíaco y respiratorio incluyendo neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolia pulmonar, etc. Así mismo, la presencia e incremento de los síntomas es subjetiva a criterio del paciente. El ejemplo más claro es la evaluación de la disnea por medio de una escala analógica visual que al momento no ha sido validada por el grupo GOLD.

Enfocándonos en los valores de saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) y los gasométricos (pH<7.35 y PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg) sugeridos en los criterios Roma que determinan la diferencia de severidad de la exacerbación entre moderada y severa, el punto de corte corresponde a valores establecidos a nivel del mar (cuando la PaCO<sub>2</sub> = 45 mmHg el pH es 7.35).

El asunto es que este criterio ya no sería aplicable a alturas moderadas y altas (a partir de los 1,500 mts.) y numerosas poblaciones y ciudades de Latinoamérica están en ese margen (ej.: Ciudad de México= 2,240 mts, Bogotá=2,640 mts, Quito=2,800 mts, La Paz y Cuzco= 3,600 mts.). Como la adaptación o climatización a las alturas está basada en el incremento de la frecuencia respiratoria para compensar la disminución de la presión atmosférica y, por lo tanto, la

presión parcial de oxígeno; veremos una disminución de la  $\text{PaCO}_2$  y un aumento del pH. En general, por cada 10 mmHg de modificación del  $\text{PaCO}_2$ , el pH se modificará 0.08.<sup>44,45</sup>

Por lo tanto, los valores normales de  $\text{PaCO}_2$  a nivel del mar son de 40 mmHg, en la Ciudad de México de 30 mmHg y en el distrito de Santiago en Perú a 3,350 mts. son de 31 mmHg. Por otro lado, una proporción considerable de pacientes con EPOC presentan hipercapnia ( $\text{PaCO}_2=32-36\pm 4$  mmHg, en Bogotá) y 38 mmHg en exacerbación aguda grave de EPOC (datos no publicados en INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México). Estos valores están lejos de 45 mmHg y, si esperamos a tener este valor para toma de decisiones, es muy posible que el paciente empeore.

Una propuesta es usar un nomograma ajustado con base en una ecuación matemática compleja para aplicarse a una altura entre 2000-3000 mts SNM. En este caso, la  $\text{PaCO}_2$  se instala en 37 mmHg para un  $\text{pH}=7.38$  mmHg, como los sujetos con EPOC están alrededor de estos niveles, arbitrariamente se podría considerar un punto de corte en  $\text{PaCO}_2= 40$  mmHg y  $\text{pH} 7.40$ . En el escenario de conocer los valores basales de  $\text{PaCO}_2$ , ayudará a ver esa diferencia con la gasometría actual, de lo contrario se estimaría un valor basal mediante la ecuación  $38.3-[2.5(A)]$ , donde A es la altura en km.<sup>44,45</sup>

En cuanto a la  $\text{SatO}_2$ , en los criterios Roma se coloca como punto de corte 92% para distinguir exacerbación leve de moderada. Esto se tiene que ajustar a la altura, de acuerdo a ello, 92% se aplicaría hasta 1500 mts, 90% es razonable hasta los 2,250 mts, 88% hasta los 2,800 mts, 85% se podría tomar hasta los 3,500 mts. Para ilustrar, en la Ciudad de México, la  $\text{SatO}_2$  normal es de 95%, en EPOC estable  $89\pm 2\%$  y, durante una exacerbación, 84% (bioestadística INER). Puede ser útil también estimar la  $\text{SatO}_2$  cuando no conocemos el valor basal mediante la ecuación  $\text{SatO}_2 = 103.3 - (\text{altitud} \times 0,0047) + (Z)$ , donde Z es 0.7 en hombres y 1.4 en mujeres. Sin embargo, se requiere validar estos puntos de corte con estudios prospectivos que incluyan pacientes estables y exacerbados a altitud moderada.<sup>44,45</sup> Por lo que consideramos sumamente relevante aclarar que, si nos delimitáramos a considerar solo como criterios para exacerbación grave la hipercapnia y acidosis, estaríamos descartando un universo de pacientes que por algún motivo no reúnen estos criterios, pero sí requieren de atención intrahospitalaria por la exacerbación per se o bien por descompensación de alguna comorbilidad asociada.

Por todo lo anterior, reconocemos que el principal obstáculo para el diagnóstico oportuno de la EAPOC son estas definiciones imperfectas, imprecisas y subjetivas.

## Implicaciones clínicas

### Factores de riesgo

Las exacerbaciones de la EPOC se asocian con varios factores potencialmente etiológicos. Los estudios indican que del 50-70% de las exacerbaciones son causadas por infecciones respiratorias: bacterianas (30-50%) o virales (20-40%), 10% por causas ambientales y aproximadamente del 20-30% no tiene una causa identificable.<sup>5,6</sup>

En un reporte en México, se encontraron como agentes etiológicos una elevada prevalencia de bacilos gram negativos y *Pseudomonas spp.* en exacerbaciones leves de pacientes con EPOC en estadios tempranos.<sup>7</sup>

Otros factores de riesgo reportados en la literatura que se asocian con mayor presencia de exacerbaciones de la EPOC son: antecedente de exacerbaciones, tabaquismo, baja adherencia al tratamiento, función pulmonar deteriorada, mal estado de salud, eosinofilia, reflujo gastroesofágico, acidez estomacal, mayor relación del diámetro de la arteria pulmonar al diámetro aórtico, mayor proporción de enfisema, engrosamiento de la vía aérea, bronquitis crónica, comorbilidades, déficit de vitamina D, menor producción de anticuerpos y, recientemente, baja fuerza de agarre.<sup>8,9</sup>

Además, hay una clara asociación entre el grupo GOLD en que se encuentra el paciente y la frecuencia de las exacerbaciones, siendo los pacientes en GOLD E y GOLD 4 los más predispuestos a mayor número de exacerbaciones.<sup>10</sup> (Figura 1).

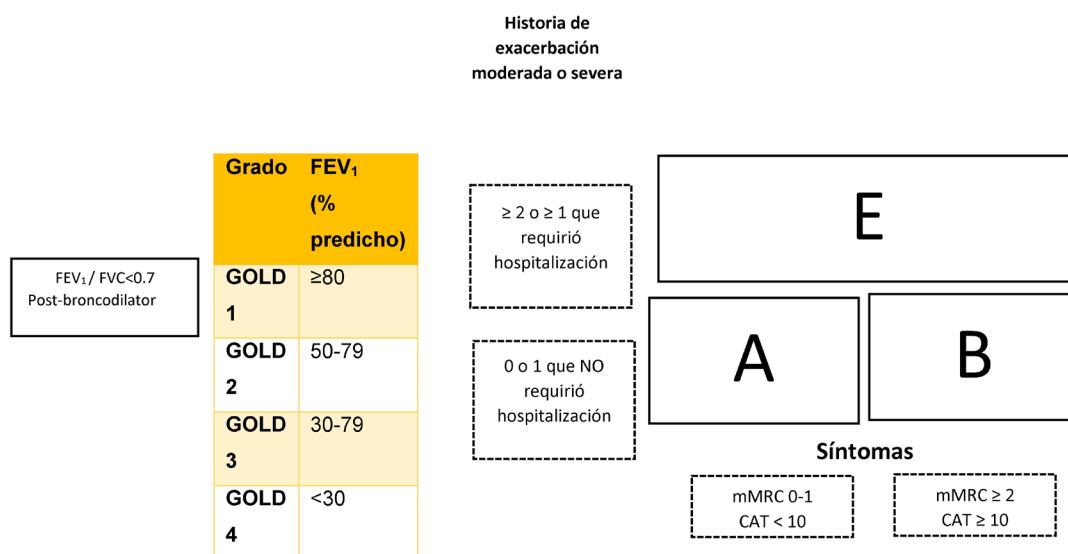
## Fenotipos

Se ha estudiado la fenotipificación de la EPOC, definiendo fenotipo como una característica o características de la enfermedad que describe(n) diferencias entre sujetos con EPOC y que tiene(n) relación con resultados clínicamente significativos (síntomatología, exacerbaciones, respuesta a la terapia, tasa de progresión o muerte). La fenotipificación permitiría clasificar a los pacientes en subgrupos pronósticos y orientaría a un tratamiento personalizado.<sup>11,12</sup>

De los fenotipos más estudiados, están el exacerbador infrecuente y el frecuente, los cuales fueron los dos más encontrados en el estudio serbio, 49.4% y 29.6%, respectivamente.<sup>13</sup> Asimismo, los hallazgos del estudio ECLIPSE, que enroló una gran cohorte de pacientes con EPOC con todo el rango de gravedad de la enfermedad, apoyan la hipótesis de que los pacientes más susceptibles a frecuentes exacerbaciones tienen un fenotipo particular identificable por su historia clínica.<sup>14</sup> Los fenotipos actualmente más empleados son los referidos en los cuadrantes de la guía GOLD (A, B y E), i.e., sintomáticos, no muy sintomáticos, exacerbadores frecuentes y los no frecuentes. (Figura 1). De esta clasificación, se ha demostrado que el grado 4 y grupo E se asocian a mayor riesgo de mortalidad y peor pronóstico, lo que nuevamente confirma el impacto negativo de las exacerbaciones en los desenlaces del paciente.<sup>3,15,38</sup>

**Figura 1.**

**Tabla de la herramienta de evaluación ABCD actualizada (GOLD 2023).** Incluye la clasificación de la severidad de la limitación del flujo aéreo en EPOC (basado en el  $VEF_1$  post-broncodilatador) y la evaluación de nivel de disnea con la escala modificada de MRC y evaluación CAT más el historial de exacerbaciones. (Adaptación de la figura 2.4 de la publicación GOLD 2023, misma iniciativa que es dueña de todos los derechos de autor.)



## Relación de las exacerbaciones en EPOC y función pulmonar

Los hallazgos de diferentes estudios confirman que múltiples factores clínicos contribuyen a la limitación del desempeño físico en pacientes con EPOC. En particular, 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.

Según el estudio realizado por Halpin y sus colegas, 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 ( $FEV_1$  76.5 vs. 39.1 mL/año,  $p=0.003$ ; FVC 106.5 vs. 34.7 mL/año,  $p=0.011$ ).<sup>18</sup>

## Calidad de vida

Las exacerbaciones impactan negativamente en la calidad de vida.<sup>21</sup> En un estudio transversal malayo que evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (*Health related Quality of Life*, HRQoL, según sus siglas en inglés) de acuerdo con los fenotipos de EPOC, se encontró que los exacerbadores frecuentes tenían peores calificaciones de la prueba de evaluación de la EPOC (COPD Assessment Test, CAT, por sus siglas en inglés) y en el cuestionario respiratorio de Saint George para EPOC (SGRQ-c, por sus siglas en inglés), que los fenotipos superposición asma-EPOC y no exacerbador ( $p < 0.001$  en ambos casos).<sup>22</sup>

En la revisión sistemática de la literatura con análisis regresivo que realizó el grupo de Martin et al<sup>23</sup> se analizaron 67 estudios clínicos. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la calificación del cuestionario respiratorio de Saint George y cualquier exacerbación (tiempo a la primera exacerbación o pacientes con al menos una exacerbación,  $p = 0.0002$ ) y entre dicha calificación y exacerbaciones moderadas a severas (tiempo a la primera exacerbación o pacientes con al menos una exacerbación,  $p = 0.0279$ ; tasa anualizada,  $p = 0.0024$ ).

En el estudio COPDGene,<sup>24</sup> diseñado para encontrar los determinantes genéticos para el desarrollo de EPOC, también se investigaron los factores que influyen en la disminución de la calidad de vida de los fumadores sin obstrucción al flujo aéreo. Se encontraron como factores independientes del deterioro de la calidad de vida el tabaquismo presente, la mayor frecuencia de exacerbaciones y un cambio de estado de exacerbación infrecuente a frecuente. Así, se aprecia que no es solo la presencia de exacerbaciones de EPOC establecido lo que determina el deterioro de la calidad de vida, sino también las exacerbaciones respiratorias solas.

## Indicadores clínicos

### Reingresos hospitalarios (exacerbación recurrente)

Posterior a una exacerbación moderada/grave que requirió hospitalización existe el riesgo de reingresos hospitalarios a los 30 y a los 90 días, sobre todo, si los pacientes ya han tenido exacerbaciones y hospitalizaciones previas con estancias prolongadas y si tienen comorbilidades tales como la insuficiencia cardíaca, falla renal, depresión, consumo de alcohol y desórdenes mentales.<sup>19</sup> Adicionalmente, los pacientes con hospitalizaciones recurrentes por exacerbaciones tienen menor sobrevivencia.<sup>20</sup>

### Mortalidad hospitalaria

Varios estudios han identificado factores de forma independiente asociados con la mortalidad hospitalaria por exacerbaciones de la EPOC, incluyendo disfunción cardíaca, estancia hospitalaria prolongada, edad avanzada, presencia de comorbilidades, desnutrición y niveles alterados presión parcial de oxígeno y bióxido de carbono al ingreso.<sup>21</sup>

Por otro lado, los factores de riesgo para mortalidad hospitalaria por exacerbaciones de la EPOC que requieren cuidados críticos, encontrados en un reciente estudio que empleó análisis multivariado, fueron: linfopenia (linfocitos  $< 0.8 \times 10^9/L$ ), leucopenia, necesidad de ventilación mecánica y la insuficiencia cardíaca crónica.<sup>21</sup>

### Mortalidad posterior a hospitalización

Hay diversas escalas para evaluar la gravedad con la mortalidad posterior a las exacerbaciones de EPOC: DECAF, CURB-65, PSI, BAP-65 y DOSE. Gayaf y col.<sup>25</sup> realizaron un estudio comparativo de predicción de mortalidad a 30 y 90 días posteriores a la hospitalización por exacerbación de EPOC. En el análisis multivariado, encontraron que el CURB-65 fue superior (OR 2.968 y 2.284) para pronosticar la mortalidad a 30 y 90 días, respectivamente.

En el estudio ARTIC<sup>26</sup> se reportó la relación entre la frecuencia de las exacerbaciones y la mortalidad en 18586 pacientes. Comparados con el grupo que no tuvo exacerbaciones, se re-



portó un HR de 2.06 (IC<sub>95%</sub> 1.93-2.20) y de 4.58 (IC<sub>95%</sub> 4.33-4.84) en los grupos con una y dos o más exacerbaciones por año.

En el estudio observacional de una cohorte francesa Oussedik (2019)<sup>27</sup> se encontró una alta mortalidad (69.2%) durante los meses posteriores a la hospitalización. En el análisis multivariado, los factores independientes asociados con la mortalidad fueron el fenotipo exacerbador (RR=6.20; IC<sub>95%</sub> 2.6-14.8), categoría GOLD C (RR=7; IC<sub>95%</sub> 1.28-14.7), categoría GOLD D (RR=7.11; IC<sub>95%</sub> 1.38-15.6), edad  $\geq 80$  (IC<sub>95%</sub> 2.23-3.76) y cor pulmonale crónico (RR=2.35; IC<sub>95%</sub> 1.05-5.25).

Halpin et al. (2017)<sup>28</sup>, en una revisión de una base de datos de más de 73000 pacientes con seguimiento de 17 años, encontraron que la mayor mortalidad se encuentra en la primera semana del egreso hospitalario posterior a una exacerbación y permanece elevada durante los primeros tres meses después del ingreso hospitalario. Así, menos de la mitad de los pacientes internados por sufrir una exacerbación sobrevivieron a 5 años. El riesgo de mortalidad aumenta con cada nueva exacerbación.

### Sedentarismo

El sedentarismo se define como un gasto energético situado en el límite inferior calculado en 1.5 equivalentes metabólicos (MET); otra definición más práctica comprende aspectos de fisiología como elementos de postura (si permanece bajo una postura sentada o reclinada) y escenarios que pueden estar comúnmente presentes como la disminución del tiempo que el paciente permanece despierto.

Este patrón de inactividad física se asocia sólidamente con una mortalidad prematura por todas las causas, incluyendo las causas cardiovasculares. Además, también se han identificado otras asociaciones negativas, como un mayor riesgo metabólico y deterioro cognitivo.<sup>42,43</sup>

El sedentarismo desempeña un papel relevante en la sobrevida de los pacientes con EPOC. El descenso en las actividades de la vida diaria está relacionado con alteraciones en la mecánica respiratoria, en particular, la obstrucción progresiva al flujo aéreo que conduce al atrapamiento aéreo y requiere un mayor esfuerzo físico para mantener un volumen minuto constante. Como resultado, los pacientes con EPOC tienen más dificultades para desempeñar actividades dinámicas que involucren ejercicio físico en su rutina y fortalecimiento de los músculos involucrados en la respiración, lo que a su vez puede llevar a un estilo de vida sedentario y así se perpetúa un círculo vicioso que aumenta el riesgo de mortalidad para estos pacientes. En una revisión sistemática, Soto Rodríguez et al. (2021)<sup>40</sup> hacen alusión a estudios que tuvieron como hallazgo que pacientes que realizan actividades físicas de baja intensidad durante más de 6 a 8,5 horas al día tienen un mayor riesgo de mortalidad por EPOC. Además, el aumento en el tiempo de 2 a 4 h dedicado a ver televisión se asocia con un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con el sedentarismo.<sup>40,42,43</sup>

### Costos

De manera particular, la literatura ha evidenciado que la mayor carga de la enfermedad y el mayor uso de recursos se destina a tratar las exacerbaciones debido al requerimiento de manejo más agresivo, incluyendo el uso de la sala de urgencias, hospitalización, Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y el incremento de tratamiento farmacológico; como lo enfatizan los resultados del estudio ARTIC<sup>26</sup> y recientemente en el Panel Delphi de expertos mexicanos Evaluación del costo en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) dentro de la perspectiva pública de salud.<sup>38</sup>

En otro estudio<sup>10</sup> se encontraron costos médicos totales, en el uso de servicios de urgencias, hospitalización y de farmacia progresivamente mayores conforme progresaba la etapa GOLD y sus tasas de exacerbaciones.

Fernández-Plata et al.<sup>29</sup> reportaron una prevalencia de EPOC del 7.8% en Latinoamérica. En



su análisis de costos de la enfermedad, encontraron que la mediana de los costos directos anuales tenía una relación positiva con la categoría GOLD y la severidad de la exacerbación, así los resultados fueron: \$1,116 USD, leve; \$1,533 USD, moderado; \$1,825 USD, grave; y, \$2,245 USD, muy grave, con diferencia estadística entre ellas ( $p < 0.01$ ). Los costos directos fueron causados principalmente por el gasto en medicamentos, oxígeno y hospitalización.

El Panel Delphi de expertos mexicanos de la Evaluación de costos en EPOC (Hernández Zenteno, et al. 2022)<sup>38</sup> reportó una variación de los costos del tratamiento farmacológico en exacerbación entre las categorías 1 y 4 de la enfermedad de \$28,900.00 pesos aproximadamente. Las categorías Gold 3 y 4 representan la mayor parte de la carga de la enfermedad ya que se concentra el mayor uso de recursos, la variación entre categorías es de 283.64% .

El costo anual promedio estimado para el manejo de exacerbaciones en pacientes GOLD 1 es de \$16,832.30 MXN equivalente a \$841 USD, GOLD 2 \$ 60,693.23 MXN / \$3034.66 USD, GOLD 3 \$152,596.27/ \$7629.81 USD y GOLD 4 \$397,868.38/ \$19893.41 USD.<sup>38</sup>

Es importante señalar que el coste de una exacerbación de la EPOC puede variar mucho en función de las circunstancias individuales y de los sistemas sanitarios, y que esta estimación es específica de los costos directos relacionados con la exacerbación incluyendo los de hospitalización, medicación y honorarios médicos; pero no los indirectos, como la pérdida de productividad, días de incapacidad y rehabilitación.

#### Tabla 2.

Costos directos de exacerbación en EPOC. Análisis y recopilación de datos sobre costos directos de las exacerbaciones en EPOC, diferentes estudios, autores y diseños de estudio. No se recomienda realizar una comparación directa de los valores ya que se trata de data de diferentes países, publicada en fechas variadas y distintas monedas.

(USD) dólar americano, (CAD) dólar canadiense, (MXN) pesos mexicanos, ( UCI o UTI) unidad de cuidados intensivos/ unidad de terapia intensiva, (NI) no hay información reportada.

País, autor, año y moneda para valor estimado	Diseño del estudio	Costo directo por exacerbación	Costo por paciente por año por exacerbación posterior a un evento
Estados Unidos AbuDagga, 2013 <sup>49</sup> USD	Cohorte retrospectiva a un año.	Moderada: \$269 - \$748 USD Grave: \$18,120 - \$31,592 USD	Moderada: Primera \$277 - \$1525) Grave: \$13,096 - \$43,393 *Incremento directamente proporcional al número de exacerbaciones durante el seguimiento.
Estados Unidos Dalal, 2015 <sup>50</sup> USD	Cohorte retrospectiva a 3 años. Pacientes hospitalizados. <u>Clasificado por frecuencia de exacerbaciones/año:</u>  Frecuente ( $\geq 2$ exacerbaciones) Infrecuente (1 exacerbación) No exacerbador.	NI (No existe información reportada)	Costo anual asociado a EPOC PPP: <u>2008:</u> Frecuente: \$7382 Infrecuente: \$3916 No exacerbador: \$1246 <u>2009:</u> Frecuente: \$5765 Infrecuente: \$3268 No exacerbador: \$1420 <u>2010:</u> Frecuente: \$5636 Infrecuente: \$3322 No exacerbador: \$1465

## Exacerbaciones de EPOC

País, autor, año y moneda para valor estimado	Diseño del estudio	Costo directo por exacerbación	Costo por paciente por año por exacerbación posterior a un evento
<b>Italia</b> Blasi, 2014 <sup>51</sup> Euros	Retrospectivo a 49 meses.	Costo de la hospitalización por exacerbación grave en 2006.  (€3913–€4054)	Costo anual por paciente, con antecedente de exacerbación grave previa al enrolamiento: Clasificados por número de exacerbaciones durante el estudio. Total promedio: €6725 (€6590–€6863) ≥1 EACOPD grave: €8779 (€8547–€9005) ≥1 EACOPD moderada: €5999 (€5839–€6176) 0 EACOPD: €3968 (€3697–€4283)
<b>España</b> Foo, 2016 <sup>47</sup> USD  12 países (Brasil, Francia, Alemania, Italia, Japón, México, Países Bajos [NL], Rusia, Corea del Sur [SK], España, Reino Unido [UK] y Estados Unidos [USA]).	Corte transversal 2013.	Costo por exacerbación grave con admisión por urgencias y hospitalización España: \$8,925 USD USA: \$16,469 USD México: \$490 USD Brasil: \$399 USD Japón: \$4,185 USD Italia: \$3,164 USD Alemania: \$11,951 USD Francia \$9,196 USD	NI
<b>Canadá</b> Mittmann, 2008 <sup>52</sup> CAD	Cohorte prospectiva	Costos totales por exacerbación clasificado por severidad <u>Exacerbaciones moderadas:</u> \$756 CAD <u>Exacerbaciones graves:</u> \$9953 CAD Costo global estimado de las exacerbaciones de moderadas a graves al año: entre \$646 y \$736 millones de dólares anuales.	NI
<b>Estados Unidos</b> Silver, 2010 <sup>53</sup> USD	Transversal N=69,841 pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbaciones	Costo por tipo de admisión o ingreso por exacerbaciones graves:  Pacientes que no requirieron UTI \$6992 (\$6925-\$7058) Pacientes que requirieron UTI: \$17,293 (\$16,726-\$17,859)	NI
<b>Estados Unidos</b> Roberts, 2011 <sup>54</sup> USD	Cohorte retrospectiva	Costo total promedio por exacerbación grave que requirió hospitalización \$6900	NI
<b>Estados Unidos</b> Xu, 2012 <sup>55</sup> USD	Cohorte retrospectiva	Costo por evento de exacerbación hospitalaria: Sin tratamiento en UTI: \$6.958 \$ (5552) Con tratamiento en UTI: \$20.278 \$ (13,684)	NI

## Exacerbaciones de EPOC

País, autor, año y moneda para valor estimado	Diseño del estudio	Costo directo por exacerbación	Costo por paciente por año por exacerbación posterior a un evento
<b>México</b> Reynales-Shigematsu, 2005 <sup>56</sup> MXN	Panel de expertos	Pacientes con antecedente de exacerbaciones \$654 (2001) \$774 (2012) Para atención ambulatoria \$1,585 (2001) \$1,876 (2012) atención por especialista. \$4,389 (2001) \$4,718 (2012) manejo en urgencias. \$50,667 (2001) \$59,978 (2012) Hospitalización Pacientes en UTI: \$61,430 (2001) \$72,719 (2012) MENSUALES	NI
<b>Argentina</b> Ciapponi, 2014 <sup>57</sup> USD Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú, Venezuela	Revisión sistemática y un metanálisis siguiendo las directrices MOOSE y PRISMA.	Costos directos por exacerbaciones solo presenta las comparaciones. Hospitalizaciones Costo más bajo; Colombia \$641 (2002) \$1,906 (2012) Costo más alto: Argentina \$3,120 (2002) \$7,654 (2012). Manejo ambulatorio Costo más bajo: Colombia \$17 (2002) \$68 (2012) Costo más alto: Perú \$124 (2002) \$477 (2012) Manejo en urgencias Costo más bajo: Colombia \$53 (2002) \$211 (2012) Costo más alto: Venezuela \$311 (2002) \$985 (2012)	NI
<b>Reino Unido</b> Punekar, 2014 <sup>58</sup>	Cohorte retrospectiva	NI	Costo anual por paciente: Pacientes sin exacerbaciones: £1523 Pacientes con 1 exacerbación: £2405 Pacientes con ≥2 exacerbaciones: £3396
<b>Canadá</b> Iheanacho, 2020 <sup>59</sup> USD Y CAD	Revisión bibliográfica sistemática	Costo anual por exacerbación moderada: \$269 USD Estados Unidos (2011) \$641 CAD Canada (2006) Costo anual por exacerbación grave que ameritó hospitalización: \$3164 USD Italia \$18,120 USD Estados Unidos	NI
<b>Estados Unidos</b> Pasquale, 2012 <sup>46</sup> USD	Cohorte retrospectiva (2 años)	NI	Costo por paciente por año no ajustado a partir del año 2 con historia de exacerbación durante el año 1. Todos los pacientes: \$4069-\$8635 ≥1 exacerbación: \$4720-\$9430. ≥2 exacerbaciones: \$6381-\$12,092.

País, autor, año y moneda para valor estimado	Diseño del estudio	Costo directo por exacerbación	Costo por paciente por año por exacerbación posterior a un evento
Estados Unidos Stanford, 2006 <sup>60</sup> USD	Cohorte retrospectiva (30 días)	Costo no ajustado por tipo de admisión por exacerbación grave:  Costo total:  Urgencias: \$571 USD Hospitalización: \$5997USD UTI o intubación: \$16,428 USD UTI sin intubación: \$11,352 Intubación sin UTI: \$22,744 UTI+ intubación: \$36,743	NI
México Hernández Zenteno, 2022. <sup>39</sup> MXN	Panel Delphi	NI	Costo anual promedio estimado por paciente en exacerbación: GOLD1 \$17,432.05 GOLD2 \$61,709.41 GOLD3 \$160,446.40 GOLD4 \$427,724.44

## Prevención

En la Guía de Práctica Clínica Mexicana para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC<sup>30</sup> se recomienda, con niveles de evidencia altos, la vacunación anual para prevenir la influenza y las infecciones causadas por neumococo.

Con la aparición del virus SARS-CoV-2 como un patógeno que sin duda se volverá endémico a nivel mundial, es posible que se requiera la vacunación periódica a todos los individuos con diagnóstico de EPOC, independientemente de su gravedad y de su historial de exacerbaciones.

Es importante destacar que el abandono del tabaquismo se asocia con una disminución en la frecuencia de exacerbaciones de EPOC aún después del ajuste por edad, comorbilidades, marcadores de gravedad de la EPOC y estado socioeconómico (HR ajustado 0.78, IC<sub>95%</sub> 0.75-0.87). La magnitud de la reducción del riesgo se asoció con la duración del periodo de abandono del tabaquismo (HR ajustado <1 año 1.04 [IC<sub>95%</sub> 0.87-1.26], 1-5 años 0.93 [IC<sub>95%</sub> 0.79-1.08], 5-10 años 0.84 [IC<sub>95%</sub> 0.70-1.00] y ≥10 años 0.65 [IC<sub>95%</sub> 0.58-0.74], tendencia lineal <0.001).<sup>31</sup>

En un estudio de cohortes retrospectivas que comprendió 86795 pacientes con EPOC, el análisis concluyó que el manejo de la insuficiencia cardíaca puede reducir el riesgo de exacerbaciones a largo plazo.<sup>32</sup>

En la revisión de la literatura con metaanálisis de la información obtenida, Rysø et al.<sup>33</sup> encontraron 13 estudios con 801 pacientes. Concluyeron que solo hay evidencia de moderada calidad que muestra reducción en mortalidad, estancia hospitalaria y número de readmisiones después de rehabilitación pulmonar temprana en pacientes internados con una exacerbación de la EPOC. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre la mortalidad no alcanzaron significancia estadística. Los autores recomiendan la rehabilitación pulmonar temprana supervisada en estos pacientes.<sup>41</sup>

La rehabilitación en pacientes con EPOC debe abarcar tanto aspectos físicos como pulmonares, ya que se ha demostrado que esto puede disminuir los biomarcadores de inflamación sistémica. Por lo tanto, la promoción de actividad física de leve a moderada intensidad debe ser considerada un aspecto tratable de la enfermedad y debe ser fomentada en cada evaluación de un caso. En particular, se debe prestar especial atención a los casos en los que se identifique una menor función pulmonar, menor capacidad funcional y menor tiempo invertido en actividad física rutinaria.

## Experiencia latinoamericana

En el estudio PLATINO,<sup>34</sup> el 18.2% de los pacientes con EPOC reportó haber experimentado al menos una exacerbación, variando de 0.13 a 6.78 exacerbaciones por año. En un reporte adicional<sup>35</sup> se encontró que la disnea, el diagnóstico previo de asma, cualquier terapia respiratoria y la mayor obstrucción de la vía aérea se asociaron con exacerbación auto reportada en el año previo.

En el más reciente estudio sobre el impacto de las exacerbaciones agudas de la EPOC,<sup>36</sup> un panel de neumólogos asesores latinoamericanos señaló diversos retos enfocados en la ausencia de una definición estandarizada, pobre distinción entre la enfermedad y su exacerbación, subdiagnóstico, una evaluación heterogénea por diferencias en la disponibilidad de recursos, limitada evidencia epidemiológica y poca información sobre la etiología de las exacerbaciones.

Con base en lo anterior, el panel recomendó:

1. Realizar estudios epidemiológicos prospectivos de cohortes para evaluar la carga de morbilidad y las características clínicas, con un seguimiento de al menos un año para evaluar mejor la gravedad y etiología de la enfermedad.
2. Recabar rutinariamente las muestras respiratorias de pacientes con EPOC (en el momento del diagnóstico o durante las exacerbaciones o ambas) y analizarse para identificar la etiología.

## Opinión de expertos

En opinión de los autores, las exacerbaciones de EPOC representan un gran reto para el paciente y para el personal de salud por la carencia de una definición objetiva, detección temprana, tratamiento oportuno y eficaz.

Al no tener una definición clara ni aplicable en todos los niveles de atención para los profesionales de salud, se complica la educación del paciente quien puede desestimar los signos y síntomas tempranos retrasando su atención; y esto es más grave si tiene una función pulmonar muy deteriorada. Este subdiagnóstico acelera el decremento de la función pulmonar en muchos pacientes.

Por lo anterior, es preciso contar con un criterio sencillo y objetivo para definir y estadificar una exacerbación de EPOC, transmitir esta información a los pacientes y al personal de salud para evitar complicaciones y mortalidad, así como para decidir qué tratamiento y dónde debe administrarse. En lo que se llega a este criterio, es importante informar al paciente que cualquier incremento en los síntomas basales obliga a acudir al especialista o al hospital.

Cabe señalar también que a la fecha no existe algún biomarcador que sea altamente sensible y específico para determinar que un paciente está desarrollando una exacerbación. Tal vez este podría ser un camino por explorar en el futuro que bien podría ayudar a detectar episodios tempranos y disminuir así riesgo de complicaciones graves y futuras exacerbaciones.

La asociación del impacto negativo en calidad de vida, costos, hospitalizaciones, incapacidades, deterioro de la función pulmonar y morbimortalidad de las exacerbaciones en la EPOC en pacientes vulnerables sin duda es de suma importancia para enfocar la atención y esfuerzos en su identificación y tratamiento adecuado, como prioridad de salud pública en Latinoamérica y el resto del mundo.

Para terminar con una nota positiva, es necesario recordar que esta situación se puede mejorar fomentando el apego al tratamiento, recomendando terapias que disminuyan el riesgo de exacerbaciones y mortalidad, empleando los servicios de rehabilitación y erradicando el tabaquismo, así como otras exposiciones potencialmente nocivas en la población.

Por todo lo antes mencionado, hacer una clasificación genérica no satisface todas las necesidades para llevar a cabo una correcta evaluación. Es necesario personalizar cada caso con base en el historial clínico y las comorbilidades asociadas, sin minimizar el antecedente de EAEPOC ni los factores de riesgo para las mismas.

**Financiamiento:** se recibió financiamiento de AstraZeneca México.

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

**Contribuciones de los autores:** JCM: idea original, coordinación de búsqueda de información en la literatura, coordinación de redacción del manuscrito, edición del manuscrito, aprobación final. RJHZ: búsqueda de la información en la literatura, redacción del manuscrito, aprobación final. AER: búsqueda de la información en la literatura, redacción del manuscrito, revisión, aprobación final. ACT: búsqueda de la información en la literatura, redacción del manuscrito, revisión, aprobación final. JACA: búsqueda de la información en la literatura, redacción del manuscrito, revisión, aprobación final.

El Editor Adjunto, Dr. Rogelio Pérez Padilla, realizó el seguimiento del proceso de revisión y los Editores en Jefe, Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia, realizaron la aprobación final de este artículo.

## Referencias

- Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J* 2018;52:1801261. DOI: [10.1183/13993003.01261-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01261-2018)
- Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax* 2020;75:520-527. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2019-214484](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214484)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. [Internet]. [Consultado 1 mar 2022] Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-1258. DOI: [10.1164/rccm.202108-1819PP](https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP)
- Wedzicha JA, Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;49:1600791. DOI: [10.1183/13993003.00791-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00791-2016)
- Alobaidi NY, Stockley JA, Stockley RA et al. An overview of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Can tests of small airways' function guide diagnosis and management? *Ann Thorac Med* 2020;15:54-63. DOI: [10.4103/atm.ATM\\_323\\_19](https://doi.org/10.4103/atm.ATM_323_19)
- Padua P, Ramirez-Venegas A, Hernandez-Zenteno RJ et al. High prevalence of gram-negative enteric bacilli and pseudomonas in mild exacerbation of early stages COPD (Gold I-II). *Eur Respir J* 2008;32 (Suppl. 52):2300.
- Waeijen-Smit K, Houben-Wilke S, DiGiandomenico A et al. Unmet needs in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* 2021;16:559-569. DOI: [10.1007/s11739-020-02612-9](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02612-9)
- Lee CT, Wang PH. Handgrip strength during admission for COPD exacerbation: impact on further exacerbation risk. *BMC Pulm Med* 2021;21:245. DOI: [10.1186/s12890-021-01610-7](https://doi.org/10.1186/s12890-021-01610-7)
- Wallace AE, Kaila S, Bayer V et al. Health Care Resource Utilization and Exacerbation Rates in Patients with COPD Stratified by Disease Severity in a Commercially Insured Population. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25:205-217. DOI: [10.18553/jmcp.2019.25.2.205](https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.205)
- Zhou A, Zhou Z, Zhao Y et al. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1009-1018. DOI: [10.2147/COPD.S128604](https://doi.org/10.2147/COPD.S128604)
- Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology* 2020;26:95-100. DOI: [10.1016/j.pulmoe.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.10.006)
- Lazic Z, Stankovic I, Milenkovic B et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:643-654. DOI: [10.2147/COPD.S300693](https://doi.org/10.2147/COPD.S300693)
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138. DOI: [10.1056/NEJMoa0909883](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883)
- Agusti A, Hurd S, Jones P et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013;42:1391-1401. DOI: [10.1183/09031936.00036513](https://doi.org/10.1183/09031936.00036513)
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852. DOI: [10.1136/thorax.57.10.847](https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847)
- Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:324-330. DOI: [10.1164/rccm.201605-1014OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1014OC)
- Halpin DMG, Decramer M, Celli BR et al. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med* 2017;128:85-91. DOI: [10.1016/j.rmed.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.013)
- Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020;29:190166. DOI: [10.1183/16000617.0166-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0166-2019)
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-Gracia MA, Roman Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931. DOI: [10.1136/thx.2005.040527](https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527)
- Cao Y, Xing Z, Long H et al. Predictors of mortality in COPD exacerbation cases presenting to the respiratory intensive care unit. *Respir Res* 2021;22:77. DOI: [10.1186/s12931-021-01657-4](https://doi.org/10.1186/s12931-021-01657-4)
- Chai CS, Mos SB, Ng DL et al. Clinical phenotypes and health-related quality of life of COPD patients in a rural setting in Malaysia - a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2020;20:254. DOI: [10.1186/s12890-020-01295-4](https://doi.org/10.1186/s12890-020-01295-4)
- Martin AL, Marvel J, Fahrback K et al. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. *Respir Res* 2016;17:40. DOI: [10.1186/s12931-016-0356-1](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0356-1)
- Parekh TM, Bhatia S, Cherrington A et al. Factors influencing decline in quality of life in smokers without airflow obstruction: The COPD Gene study. *Respir Med* 2020;161:105820. DOI: [10.1016/j.rmed.2019.105820](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105820)
- Gayaf M, Karadeniz G, Güldaval F et al. Which one is superior in predicting 30 and 90 days mortality after COPD exacerbation: DECAF, CURB-65, PSI, DOSE, BAP-65. *Eur Respir J* 2020;56:1048. DOI: [10.1080/17476348.2021.1901584](https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1901584)
- Larsson K, Janson C, Lisspers K et al. The impact of exacerbation frequency on clinical and economic outcomes in Swedish COPD patients: The ARCTIC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:701-713. DOI: [10.2147/COPD.S297943](https://doi.org/10.2147/COPD.S297943)
- Oussedik F, Khelafi R, Skander F. Impact des exacerbations aiguës de BPCO sur la mortalité [The impact of acute exacer-



- bations of COPD on mortality]. *Rev Mal Respir* 2019;36:7-14. DOI: [10.1016/j.rmr.2017.12.005](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.12.005)
28. Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N et al. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2891-2908. DOI: [10.2147/COPD.S139470](https://doi.org/10.2147/COPD.S139470)
  29. Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, García-Sancho Figueroa C et al. Métodos para la estimación de costos en salud de la EPOC: resultados basales. *Neumol Cir Torax* 2016;75:4-11.
  30. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno RJ, Pérez-Padilla JR et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Neumol Cir Torax* 2019;78(Supl. 1):s1-s76.
  31. Au DH, Bryson CL, Chien JW et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009;24(4):457-463. DOI: [10.1007/s11606-009-0907-y](https://doi.org/10.1007/s11606-009-0907-y)
  32. Axson EL, Bettle A, Cowie MR et al. Relationship between heart failure and the risk of acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2021;76:807-814. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2020-216390](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216390)
  33. Rysør CK, Godtfredsen NS, Kofod LM et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018;18:154. DOI: [10.1186/s12890-018-0718-1](https://doi.org/10.1186/s12890-018-0718-1)
  34. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-1881. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
  35. Montes de Oca M, Tálamo C, Halbert RJ et al. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities: the Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) study. *Chest* 2009;136:71-78.
  36. Naranjo L, Torres-Duque CA, Colodenco D et al. Highlights of an Expert Advisory Board on Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AE-COPD) in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1919-1929. DOI: [10.2147/COPD.S261258](https://doi.org/10.2147/COPD.S261258)
  38. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J et al. The relationship between clinical phenotypes, GOLD Groups/Stages and Mortality in COPD Patients- A Prospective Multicenter Study. *International Journal of COPD* 2021;16:1117-1182. DOI: [10.2147/COPD.S297087](https://doi.org/10.2147/COPD.S297087)
  39. Hernández Zenteno R, Lemus Rangel R, Martínez Pacheco V et al. EE25. Evaluation of the cost in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) within the public health perspective in Mexico. *Value in Health* 2022;25(7):S340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.278>
  40. Soto-Rodríguez S, Mahecha-Matsudo S, Sepúlveda C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y comportamiento sedentario: revisión sistemática. *Rev Chil Enferm Respir* 2021; 37: 222-229.
  41. Thyregod M, Løkke A, Skou ST, Larsen J, Bodtger U. Changes in systemic inflammation after pulmonary rehabilitation in patients with COPD and severe physical inactivity - an exploratory study. *Chron Respir Dis* 2022;19. DOI: [10.1177/14799731221112439](https://doi.org/10.1177/14799731221112439)
  42. Thyregod M, Løkke A, Bodtger U. The impact of pulmonary rehabilitation on severe physical inactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3359-3365. DOI: [10.2147/COPD.S174710](https://doi.org/10.2147/COPD.S174710)
  43. Gulart AA, Munari AB, Santos Silva IJC, Alexandre HF, Karloh M, Mayer AF. Baseline characteristics associated to improvement of patients with COPD in physical activity in daily life level after pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 2019;151:142-147. DOI: [10.1016/j.rmed.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.006)
  44. Lasso Apráez JI. Interpretación de los gases arteriales en Bogotá (2.640 msnm) basada en el nomograma de Siggaard-Andersen. Una propuesta para facilitar y unificar la lectura. *Revista Colombiana de Neumología* 2014;26(1):25-36.
  45. Lorente-Aznara T, Perez-Aguilar G, García-Espot A et al. Estimación de la Saturación Arterial de Oxígeno en función de la Altitud. *Medicina Clínica* 2016;147(10):435-440. DOI: [10.1016/j.medcli.2016.07.025](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.07.025)
  46. Pasquale MK, Sun SX, Song F, Hartnett HJ, Stenkowski SA. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:757-64. DOI: [10.2147/COPD.S36997](https://doi.org/10.2147/COPD.S36997)
  47. Foo J, Landis SH, Maskell J et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: economic impact of COPD in 12 countries. *PLoS One* 2016;11(4):e0152618. DOI: [10.1371/journal.pone.0152618](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152618)
  48. Larsson K, Janson C, Lisspers K et al. The Impact of Exacerbation Frequency on Clinical and Economic Outcomes in Swedish COPD Patients: The ARCTIC Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:701-713. DOI: [10.2147/COPD.S297943](https://doi.org/10.2147/COPD.S297943)
  49. Abudagga A, Sun SX, Tan H, Solem CT. Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:175-85. DOI: [10.2147/COPD.S40437](https://doi.org/10.2147/COPD.S40437)
  50. Dalal AA, Patel J, D'Souza A, Farrelly E, Nagar S, Shah M. Impact of COPD exacerbation frequency on costs for a managed care population. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(7):575-583. DOI: [10.18553/jmcp.2015.21.7.575](https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.7.575)
  51. Blasi F, Cesana G, Conti S et al. The clinical and economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cohort of hospitalized patients. *PLoS One* 2014;9(6):e0101228. DOI: [10.1371/journal.pone.0101228](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101228)
  52. Mittmann N, Kuramoto L, Seung SJ, Haddon JM, Bradley-Kennedy C, Fitzgerald JM. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir Med* 2008;102(3):413-421. DOI: [10.1016/j.rmed.2007.10.010](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.10.010)
  53. Silver H, Blanchette CM, Roberts M, Petersen H, StCharles ME. Prevalence of comorbidities in patients hospitalized for COPD exacerbations and impact on inpatient mortality and hospital expenditures. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A5943. DOI: [10.1164/rccm.200904-0493OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0493OC)
  54. Roberts MH, Borrego M, Petersen H, Kharat A, Blanchette C. Estimating the burden and course of severe COPD exacerbations in the U.S. Hispanic population. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A1496. DOI: [10.1164/ajrccm.conference.2011.183.1.MeetingAbstracts.A1496](https://doi.org/10.1164/ajrccm.conference.2011.183.1.MeetingAbstracts.A1496)
  55. Xu X, Knight T, Baik R, Tu X, Parker JM. Patient characteristics, health resource utilization (HRU) and treatment costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients treated in hospital facilities for exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3047.
  56. Reynales-Shigematsu LM, Juárez-Marquez SA, Valdes-Salgado R. Costs of medical care attributable to tobacco consumption at the Mexican Institute of Social Security (IMSS), Morelos. *Salud Publica de Mexico* 2005; 47(6):451-457.
  57. Ciapponi A, Lee A, Mazzoni A, Glujovsky D, Cesaroni S, Sobrino E. The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2014;11(3):339-50. DOI: [10.3109/15412555.2013.836479](https://doi.org/10.3109/15412555.2013.836479)
  58. Punekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:65-73. DOI: [10.2147/COPD](https://doi.org/10.2147/COPD)
  59. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:439-460. DOI: [10.2147/COPD.S234942](https://doi.org/10.2147/COPD.S234942)
  60. Stanford RH, Shen Y, McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat Respir Med* 2006;5(5):343-349. DOI: [10.2165/00151829-200605050-00005](https://doi.org/10.2165/00151829-200605050-00005)