



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Sandra
Martínez Gestoso

Tesis doctoral

Evaluación pronóstica de la
EPOC basada en parámetros
clínicos, función pulmonar y
biomarcadores séricos

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



TESIS DE DOCTORADO

EVALUACIÓN PRONÓSTICA DE LA EPOC BASADA EN PARÁMETROS CLÍNICOS, FUNCIÓN PULMONAR Y BIOMARCADORES SÉRICOS

Sandra Martínez Gestoso

**ESCUELA DE DOCTORADO UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA PROGRAMA
DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2022





D./Dña. **Sandra Martínez Gestoso**

Título da **Evaluación pronóstica de la EPOC basada en parámetros clínicos,**
tese: **función pulmonar y biomarcadores séricos**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela, 15 de abril de 2022.**

Firma electrónica





D./Dña. **Francisco Javier González Barcala**

En condición de: Tutor/a y director/a

Título de la tesis: **Evaluación pronóstica de la EPOC basada en parámetros clínicos, función pulmonar y biomarcadores séricos**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Sandra Martínez Gestoso**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 08 de junio de 2022**

Firma electrónica





D./Dña. **María Teresa García Sanz**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Evaluación pronóstica de la EPOC basada en parámetros clínicos, función pulmonar y biomarcadores séricos**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Sandra Martínez Gestoso**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 08 de abril de 2022**

Firma electrónica



Agradecimientos

Sin duda a mis directores de tesis María Teresa García Sanz y Francisco Javier González Barcala, por su paciencia, tiempo y conocimientos dedicados en el seguimiento y construcción de esta tesis.

Mencionar también aquellos compañeros del Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago y Hospital Comarcal del Salnés, que ayudaron a la recopilación de datos y desarrollo del estudio del que se origina el desarrollo de la presente tesis; *“Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC”*, en especial a Sandra Camba Matos y Liliana Doval Oubiña.

"El único hombre que no se equivoca es el que nunca hace nada"

Johann W. Goethe

Resumen

Tras analizar los datos del estudio realizado durante los dos últimos años de mi residencia de Medicina Familiar y Comunitaria (2017-2018) bajo el nombre "*Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC*", obtuvimos una línea de investigación en la que se podían relacionar variables interesantes en el paciente ingresado con EPOC.

Los objetivos a desarrollar en esta tesis, los podía resumir en los siguientes:

1. Establecer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes ingresados por agudización de EPOC, así como su influencia en el pronóstico: estancia media, reingreso, mortalidad hospitalaria y durante el primer año tras el alta.
2. Establecer la prevalencia de agudización eosinofílica en los pacientes con EPOC que precisan ingreso hospitalario y la influencia de la eosinofilia periférica en su pronóstico: estancia media, reingreso, mortalidad hospitalaria y mortalidad a 1 año.
3. Determinar si otros marcadores de inflamación como el fibrinógeno, la PCR y la leucocitosis tienen relevancia en el pronóstico de la EPOC.
4. Conocer el impacto de la ansiedad y la depresión en el pronóstico de la AEPOC.

El elevado coste de la EPOC provoca la búsqueda de alternativas asistenciales como la hospitalización domiciliaria o la aplicación de la inteligencia artificial al estudio de la enfermedad.

De ahí nace la actual propuesta de investigación, en la que a mayores de biomarcadores séricos, se plantea relación con parámetros clínicos y función pulmonar del paciente con EPOC.

Abstract

After analyzing the data from the study carried out during the last two years of my residency in Family and Community Medicine (2017-2018) under the name "*Impact of hyponatremia on the prognosis of patients hospitalized for exacerbation of COPD*", we obtained a line of research in which interesting variables could be related to patients hospitalized with COPD.

The objectives to be developed in this thesis could be summarized in the following:

1. To establish the prevalence of hyponatremia in patients hospitalized for COPD exacerbation, as well as its influence on prognosis: mean stay, readmission, and hospital mortality during the first year after discharge.
2. To establish the prevalence of eosinophilic exacerbation in patients with COPD who require hospital admission and the influence of peripheral eosinophilia on their prognosis: mean stay, readmission, hospital mortality and mortality at 1 year.
3. To determine if other markers of inflammation such as fibrinogen, CRP and leukocytosis are relevant in the prognosis of COPD.
4. Know the impact of anxiety and depression on the prognosis of COPD.

The high cost of COPD prompts the search for care alternatives such as home hospitalization or the application of artificial intelligence to the study of the disease. Hence the current research proposal, in which, in addition to serum biomarkers, a relationship with clinical parameters and pulmonary function of the COPD patient is proposed.

Abreviaturas

AATD	Deficiencia hereditaria de alfa-1 antitripsina
AEPOC	Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BEC	Recuento de eosinófilos en sangre periférica
BC	Bronquitis crónica
CI	Corticoide inhalado
C.oral	Corticoide oral crónico
C. isquémica	Cardiopatía Isquémica
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
DE	Desviación estándar
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
eMRCO	Extended Medical Research Council Dyspnoea
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardíaca
FeNO	Inflamación de la vía aérea
FEV1	Flujo espiratorio forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
GesEPOC	Guía española de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión

HTA	Hipertensión arterial
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
IECA	Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina
Índice BODE	Body mass index, airflow Obstruction, Disnea and Exercise capacity index
Índice BODEx	Body mass index, airflow Obstruction, Disnea and Exacerbation
IMC	Índice de masa corporal
ISRS	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina
K+	Potasio
LABA	Broncodilatadores de larga duración beta2 adrenérgicos
LAMA	Broncodilatadores de larga duración anticolinérgicos.
MMP-12	Metaloproteinasa de la matriz de codificación génica 12
mMRC	Escala modificada del Medical Research Council
Na +	Sodio
NIH	National Institutes of health
NS	No significativo
OCD	Oxigenoterapia crónica domiciliaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCO2	Presión parcial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C Reactiva
PO2	Presión parcial de oxígeno
PSI	Pneumonia Severity Index
RX	Radiografía de tórax
SABA	Agonistas β 2 adrenérgicos de acción corta inhalados
SAMA	Anticolinérgico de acción corta
SAOS	Síndrome de Apnea obstructiva del sueño

SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
SNC	Sistema nervioso central
T^a	Temperatura
TACAR	Tomografía computarizada de alta resolución
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TnT	Troponina T
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUH	Servicio de urgencias hospitalario
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VM	Ventilación mecánica
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva

Agradecimientos.....	1
Resumen.....	2
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	4
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	11
2. REVISIÓN Y ANTECEDENTES.....	13
2.1. EPOC	13
2.1.1. Epidemiología.....	13
2.1.2. Factores de riesgo.....	13
2.1.3. Diagnóstico	16
2.1.4. Tratamiento de la EPOC estable	21
2.1.5. Comorbilidades.....	23
2.2. AGUDIZACION DE EPOC.....	25
2.2.1. Definición	25
2.2.2. Diagnóstico.....	26
2.2.3. Factores pronósticos de la EPOC agudizada.....	28
2.3. HIPONATREMIA.....	28
2.3.1. Definición y Epidemiología.....	28
2.3.2. Diagnóstico.....	31
2.3.3. Factores de riesgo para desarrollar hiponatremia.....	31
2.3.4. Hiponatremia como factor pronóstico.....	32
2.4. EOSINOFILIA.....	33
2.4.1. Definición y Epidemiología	33
2.4.2. Diagnóstico.....	34
2.4.3. Eosinofilia periférica como biomarcador.....	34
2.5. OTROS BIOMARCADORES.....	35

2.6. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN	37
2.6.1. Epidemiología.....	37
2.6.2. Relación entre depresión y EPOC.....	37
3. OBJETIVOS.....	38
4. METODOLOGÍA.....	39
5. RESULTADOS.....	43
5.1. Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de la AEPOC	43
5.2. Variabilidad del recuento de eosinófilos en sangre periférica en el pronóstico de la AEPOC.....	49
5.3. Utilidad pronóstica de los datos analíticos básicos en la AEPOC	53
5.4. Impacto de la ansiedad y la depresión en el pronóstico de la AEPOC.....	56
6. DISCUSIÓN.....	60
6.1. Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de la AEPOC	60
6.2. Variabilidad del recuento de eosinófilos en sangre periférica en el pronóstico de la de la AEPOC.....	62
6.3. Utilidad pronóstica de los datos analíticos básicos en la AEPOC.....	64
6.4. Impacto de la ansiedad y la depresión en el pronóstico de la AEPOC	67
7. LIMITACIONES.....	70
8. CONCLUSIONES.....	72
9. REFERENCIAS.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Vías para el diagnóstico de EPOC.....	16
Figura 2: Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC.....	22
Figura 3: BCE al ingreso.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Indicadores clave para considerar un diagnóstico de EPOC	17
Tabla 2:	Disnea basal (eMRCB).....	18
Tabla 3:	Clasificación de la gravedad de la EPOC basada en el FEV 1 post broncodilatador.....	19
Tabla 4:	Diagnóstico diferencial de la agudización.....	27
Tabla 5:	Clasificación y causas de la hiponatremia	29
Tabla 6:	Características basales de los pacientes	44
Tabla 7:	Tratamiento basal de los pacientes.....	45
Tabla 8:	Características de la agudización.....	46
Tabla 9:	Características generales y clínicas en pacientes sin y con hiponatremia	47
Tabla 10:	Factores relacionados con Hiponatremia.....	48
Tabla 11:	Factores relacionados con evolución desfavorable tras ingreso por AEPOC.....	48
Tabla 12:	Características de la población a estudio (n= 615).....	50
Tabla 13:	Pronóstico de agudización de EPOC en relación con el recuento de eosinófilos en condiciones basales.....	51
Tabla 14:	Factores relacionados con evolución de los pacientes.....	54
Tabla 15:	Mortalidad a 30 días. Análisis univariante.....	55
Tabla 16:	Análisis multivariante.....	56
Tabla 17:	Descripción de la muestra.....	57
Tabla 18:	Probabilidad de reingreso y mortalidad en relación con la presencia de ansiedad o depresión. Análisis univariante.....	58
Tabla 19:	Probabilidad de reingreso y mortalidad en relación con la presencia de ansiedad o depresión. Análisis multivariante.....	59

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable, que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire, debido a anomalías en las vías respiratorias o alveolares, generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos e influenciadas por factores del huésped, incluyendo desarrollo pulmonar anormal (1). La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y responsable de una carga económica y social creciente (2, 3). Además, algunas comorbilidades pueden tener un impacto en la evolución y la mortalidad de la EPOC (4).

Estos pacientes presentan frecuentemente agudizaciones que condicionan inestabilidad clínica, causadas por un conjunto heterogéneo de alteraciones que se expresan clínicamente de forma similar (5). El elevado coste de la EPOC provoca la búsqueda de alternativas asistenciales como la hospitalización domiciliaria o la aplicación de la inteligencia artificial al estudio de la enfermedad (6-8). Asimismo, se intenta progresar en la medicina de precisión, de forma que cada paciente pueda recibir el tratamiento más eficiente, optimizando la eficacia con los mínimos efectos secundarios. Para estratificar correctamente a estos pacientes parece de utilidad clasificarlos en función de sus fenotipos, analizando los rasgos tratables identificables (9-11).

En los últimos años se han creado diversas escalas para intentar predecir la evolución de las agudizaciones de EPOC que resultaron de utilidad en la práctica clínica habitual (12, 13). Además, se han evaluado diversos biomarcadores como factor pronóstico de la EPOC, ya que existe evidencia de que participan en mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y además son de fácil acceso, ya que están disponibles en la mayoría de los laboratorios (14-19). El biomarcador más recientemente estudiado en la EPOC es el nivel de eosinófilos en sangre periférica, que parece de utilidad para predecir la respuesta a corticoides o el riesgo de exacerbaciones, aunque los resultados obtenidos no son homogéneos entre estudios, pues algunos autores no observan ninguna relación entre el recuento de eosinófilos en sangre y las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC) (10, 20-23).

Otros biomarcadores han sido investigados sin que por el momento se disponga de datos sólidos para su utilización sistemática (24-27).

Por otro lado, los pacientes con EPOC muestran síntomas de depresión y ansiedad con más frecuencia que la población general, aunque parece que estas entidades no siempre son consideradas en el abordaje global de la enfermedad. Ansiedad y depresión tienen un impacto en el pronóstico de la EPOC, de manera que condicionan una reducción en la actividad física, empeoramiento de la disnea y aumento de las agudizaciones, aumentando el uso de recursos y empeorando la calidad de vida (28).

La identificación de factores de riesgo de evolución desfavorable y mortalidad en la EPOC podría ser de ayuda para establecer el tipo de pacientes que requieran cuidados más específicos, monitorización estrecha o tratamiento individualizado, mejorando con ello su pronóstico.

2. REVISIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. EPOC

2.1.1. Epidemiología

La EPOC es una enfermedad con un gran impacto económico y social, y el tabaco es su principal factor de riesgo (29). Los datos epidemiológicos varían de unas poblaciones a otras y, en su mayor parte, provienen de países desarrollados. También influyen en estas diferencias la variabilidad en los métodos de encuesta, los criterios de diagnóstico y los enfoques analíticos (30).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, hay cerca de 65 millones de personas con EPOC moderada y grave (31). El porcentaje de pacientes con EPOC permanece estable en Europa, posiblemente debido a la reducción del tabaquismo tras la implementación en los últimos años de medidas legales y de salud pública (32). En España, el estudio EPI-SCAN estima que el 10,2% de la población de 40-80 años padece EPOC, y que es tres veces más frecuente en varones (33).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo (2), pero se prevé que será la tercera en 2030 (34). El aumento esperable de la prevalencia de la enfermedad en los próximos 30 años se relaciona fundamentalmente con el envejecimiento de la población en los países desarrollados y con el aumento de tabaquismo y exposición a otros factores de riesgo para EPOC en los países en desarrollo, con una previsión de mortalidad por esta causa por encima de los 4.5 millones anuales (35, 36).

2.1.2. Factores de riesgo

La EPOC es el resultado de una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente (1). El tabaquismo es el factor de riesgo de EPOC mejor estudiado pero no el único, ya que existe evidencia de que los no fumadores también pueden desarrollarla (37). Sin embargo, en comparación con los fumadores, los no fumadores con EPOC

tienen menos síntomas, enfermedad más leve y menor carga de inflamación sistémica (38).

- Factores genéticos: El factor de riesgo genético mejor documentado es la deficiencia hereditaria de alfa-1 antitripsina (AATD) (39), un inhibidor circulante de las serina proteasas. Aunque la deficiencia de AATD es relevante solo para una pequeña parte de la población mundial, ilustra la interacción entre los genes y las exposiciones ambientales que predisponen a un individuo a la EPOC (39). Otros genes como la metaloproteinasa de la matriz de codificación génica 12 (MMP-12) y la glutatión S-transferasa se han relacionado con el riesgo de EPOC (40).
- Edad y sexo: La edad es un factor de riesgo para la EPOC, posiblemente como consecuencia del envejecimiento de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar, y de la suma de exposiciones acumulativas a lo largo de la vida (41). Hasta hace pocos años la prevalencia y la mortalidad de la EPOC era mayor en varones. Datos recientes de países desarrollados aportan un aumento en la prevalencia de EPOC en mujeres, igualando prácticamente los porcentajes a los de los varones, probablemente como consecuencia del cambio de patrón en el consumo de tabaco (42). Aunque existe controversia, algunos estudios han sugerido que las mujeres son más susceptibles a los efectos del humo del tabaco (43-45), y que padecen formas más graves de la enfermedad a cantidades equivalente de cigarrillos consumidos (46, 47).
- Crecimiento y desarrollo pulmonar: Determinados "factores de desventaja infantil", como la exposición al tabaco en el útero, el bajo peso al nacer, las infecciones del tracto respiratorio inferior y el asma, parecen ser tan importantes como el tabaquismo en la predicción de la función pulmonar en la vida adulta, aumentando el riesgo de desarrollar EPOC (48-51).
- Exposición a partículas: El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la EPOC en todo el mundo (52, 53). Los fumadores tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y anomalías de la función pulmonar, una mayor tasa anual de disminución del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y una mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores (54). La exposición pasiva al humo de tabaco también contribuye a

la aparición síntomas respiratorios y EPOC (55). Las exposiciones laborales, incluidos los polvos orgánicos e inorgánicos, los agentes químicos y los humos son factores de riesgo para desarrollar EPOC (56-59), así como la exposición a la biomasa y a una serie de combustibles tradicionales, utilizados en muchos países en vías de desarrollo por como principal fuente de energía (60-65).

- Estatus socioeconómico: La pobreza se asocia con desarrollo de obstrucción del flujo de aire y con un mayor riesgo de desarrollar EPOC, probablemente en relación con exposición a contaminación ambiental, hacinamiento, mala nutrición, infecciones y otros factores relacionados (66-68).
- Asma e hiperreactividad de las vías respiratorias: El asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de limitación crónica del flujo de aire y de EPOC (69). Un 20% de los asmáticos desarrollan una limitación irreversible del flujo aéreo (70). Sin embargo, la hiperreactividad de las vías respiratorias puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y se ha visto que es un predictor independiente de EPOC y mortalidad respiratoria (71, 72), así como un indicador de riesgo de disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC leve (73).
- Bronquitis crónica: Diversos estudios han observado una asociación entre hipersecreción de moco y aumento de la disminución del FEV1 (74). En adultos jóvenes fumadores la presencia de bronquitis crónica se ha relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar EPOC (75). La bronquitis crónica también se ha asociado con un mayor riesgo en el número total y gravedad de las exacerbaciones (76).
- Infecciones: Un historial de infección respiratoria grave en la infancia se ha relacionado con disminución de la función pulmonar y un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta (77). La susceptibilidad a las infecciones juega un papel en las exacerbaciones de la EPOC, pero el efecto sobre el desarrollo de la enfermedad es menos claro. Hay evidencia de que los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de EPOC (78); la tuberculosis también se ha identificado como un factor de riesgo (79).

2.1.3. Diagnóstico

Se debe considerar el diagnóstico de EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo, y / o antecedentes de exposición a factores de riesgo para la enfermedad (Figura 1 y Tabla 1). Una espirometría con un FEV1 / FVC post-broncodilatador $<0,70$ confirma la EPOC en pacientes con síntomas apropiados y exposiciones significativas a estímulos nocivos (1).

Figura 1: Vías para el diagnóstico de EPOC.

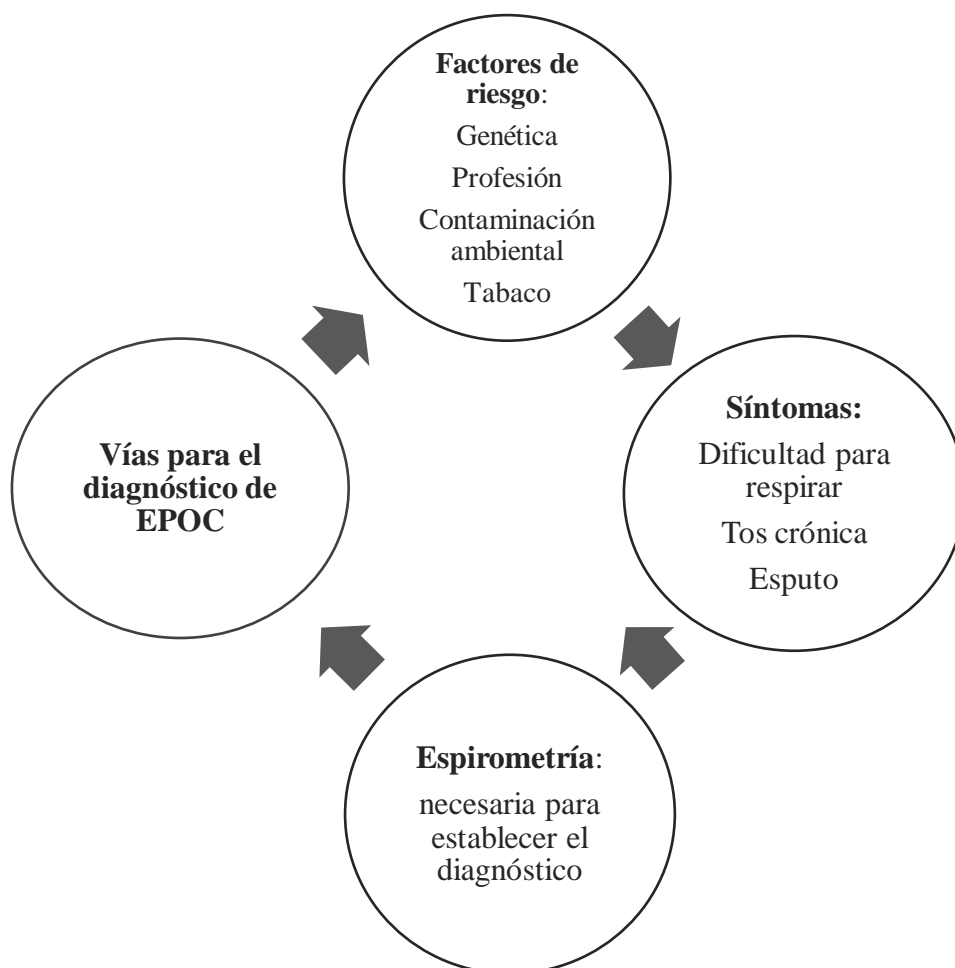


Tabla 1: Indicadores clave para considerar un diagnóstico de EPOC.

Disnea que se caracteriza por:	Progresiva en el tiempo Empeora con el ejercicio Persistente
---------------------------------------	--

Tos crónica:	Puede ser intermitente e improductiva
---------------------	--

Producción crónica de esputo:	Cualquier patrón de producción crónica de esputo
--------------------------------------	---

Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior	
---	--

Factores de riesgo:	Factores del huésped Humo de tabaco. Humo de combustibles Vapores, gases y otras sustancias químicas.
----------------------------	--

Antecedentes familiares de EPOC y/ o factores en la infancia.	Infecciones respiratorias infantiles o bajo peso al nacer
--	---

Los objetivos de la evaluación de la EPOC son determinar el nivel de limitación del flujo de aire, su impacto en el estado de salud del paciente, el riesgo de eventos futuros desfavorables (como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) y establecer un plan de tratamiento eficaz.

Síntomas y exploración física

El síntoma más característico de la EPOC es la disnea crónica y progresiva, que es fluctuante y puede preceder al diagnóstico de la enfermedad en muchos años (80). La disnea es una de las principales causas de la discapacidad y la ansiedad asociadas con la EPOC (81).

El grado de disnea suele medirse mediante escalas, como por ejemplo el Extended Medical Research Council Dyspnoea (eMRCd), que se relaciona con otras medidas del estado de salud y predice el riesgo de mortalidad (82).

Tabla 2: Disnea basal (eMRCd)

-
1. Con gran esfuerzo físico
 2. Caminando deprisa en llano o subiendo pendiente poco pronunciada
 3. Impide mantener paso en llano a personas de misma edad u obliga a detenerse manteniendo el propio paso
 4. Obliga a detenerse a los 100 m o escasos minutos
 - 5a. Impide salir de casa, independiente para aseo y/o vestirse
 - 5b. Impide salir de casa, dependiente para aseo y/o vestirse
-

La tos es, a menudo es el primer síntoma de EPOC (83). La producción de esputo está presente hasta en el 30% de los pacientes (80); cuando es purulento hace sospechar exacerbación de origen bacteriano (84). Las sibilancias y la opresión en el pecho son síntomas con variabilidad diaria y a lo largo de los días. La fatiga, la pérdida de peso y la anorexia son problemas comunes en pacientes con EPOC (85, 86), pero pueden ser signos de otras enfermedades, como la tuberculosis o el cáncer de pulmón, por lo que siempre deben ser investigadas.

Espirometría

Es la medida más reproducible y objetiva de la función pulmonar y de la limitación del flujo aéreo. Es una prueba no invasiva y fácilmente disponible (87). La espirometría debe medir el volumen de aire exhalado por la fuerza desde el punto de máxima inspiración capacidad vital forzada (FVC), y el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de esta maniobra (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV1). Los pacientes con EPOC generalmente muestran una disminución tanto en FEV1 como en FVC. El criterio espirométrico para el diagnóstico de EPOC se establece en la relación fija post-broncodilatadora de $FEV1 / FVC < 0.70$ (1).

La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) establece cuatro grados de gravedad en la EPOC en función de los valores del FEV1 (1).

Tabla 3: Clasificación de la gravedad de la EPOC basada en el FEV 1 post broncodilatador

En pacientes con $FEV1/FVC < 0,7$		
GOLD 1	LEVE	$FEV1 \geq 80\%$
GOLD 2	MODERADO	$50 \leq FEV1 < 80\%$
GOLD 3	GRAVE	$30 \leq FEV1 < 50\%$
GOLD 4	MUY GRAVE	$FEV1 < 30\%$

Evaluación de EPOC

Los factores considerados para la evaluación del riesgo (probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad) son el grado de obstrucción medido por el FEV1 (%) posbroncodilatador, el nivel de disnea medido por la escala eMRCD y la presencia de agudizaciones (1). Tienen mayor riesgo de agudización y de mortalidad: los pacientes con EPOC grave o muy grave en la escala de la GOLD; aquellos con disnea de grado 2 o mayor si reciben tratamiento, y mayor de 2 en

pacientes no tratados; y los que hayan tenido 2 o más agudizaciones moderadas o con un ingreso hospitalario por agudización en el año previo (88, 89).

El índice BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Disnea and Exercise capacity index), propuesto por Celli et al (90), es un índice pronóstico de la EPOC que integra el índice de masa corporal (IMC), FEV1, grado de disnea y capacidad de ejercicio (E), evaluada mediante la prueba de marcha de 6 minutos. Debido a que la prueba de marcha de 6 minutos exige disponibilidad de tiempo y un espacio adecuado para su realización, algunos autores han propuesto su sustitución por el registro de las exacerbaciones graves, en lo que se denomina índice BODEx (Body mass index, airflow Obstruction, disnea and Exacerbation) (91). Ambos índices muestran un elevado grado de correlación y similar capacidad pronóstica de mortalidad.

La guía española de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) clasifica la EPOC en 4 fenotipos diferentes (92):

- 1) No agudizador: se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización moderada el año previo. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador.
- 2) EPOC-asma: paciente con EPOC que cumpla también los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales, o que presente rasgos considerados asmáticos, como tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV1 > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 cél/mm³.
- 3) Agudizador con enfisema: se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo 2 o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos, o una grave que precise ingreso hospitalario (93). Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa, o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos donde no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico o una recaída. Los

pacientes con fenotipo agudizador tienen mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad.

- 4) Agudizador con bronquitis crónica: se caracteriza por la presencia de tos con expectoración al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos. Indicada la realización de tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias (94) así como cultivos de esputo en fase estable, en especial si la expectoración es amarillenta u oscura (95).

La herramienta de evaluación "ABCD" de la actualización GOLD 2011 (96) supuso un gran paso adelante del simple sistema de clasificación espirométrica de las versiones anteriores de GOLD porque incorporaba los resultados informados por los pacientes y destacaba la importancia de la prevención de exacerbaciones en el tratamiento de la EPOC.

2.1.4. Tratamiento de la EPOC estable

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC son reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico. Las medidas generales incluyen: el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones del paciente, la evaluación y tratamiento de las comorbilidades y la vacunación antigripal y neumocócica (97-99).

La GesEPOC 2021 propone que el tratamiento inicial se base en la administración fármacos inhalados guiados por síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por fenotipo clínico en los de alto riesgo (11).

Figura 2: Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC:

Estratificación		
	Riesgo BAJO (Se deben cumplir todos los criterios)	Riesgo ALTO (Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes)
Obstrucción (FEV1 postbroncodilatación)	$\geq 50\%$	$< 50\%$
Disnea (mMRC)	0 - 1	2-4
Exacerbaciones (último año)	0 – 1 (sin ingreso)	2 o más o 1 ingreso

A. Tratamiento del paciente de bajo riesgo:

- Obstrucción leve con síntomas escasos o poco frecuentes: broncodilatación de corta duración a demanda.
- Primer escalón en los que precisen tratamiento regular: broncodilatadores de larga duración, ya sean beta2 adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos (LAMA), aunque se recomienda LAMA como primera opción.
- Segundo escalón: doble broncodilatación con LABA + LAMA.

B. Tratamiento del paciente de alto riesgo

- No agudizador: doble broncodilatación con LABA + LAMA
- Agudizador eosinofílico (> 300 eosinófilos / μ L en sangre periférica con 2 o más agudizaciones en el año previo o una con ingreso): LABA + corticoide inhalado (CI) como primera opción; triple terapia como siguiente escalón cuando se precisa un tratamiento de continuación (CI/LABA/LAMA).

- Agudizador no eosinofílico: en estos pacientes el tratamiento con CI es menos eficaz, aunque no se excluye si la eosinofilia periférica supera los 100 eosinófilos / μ L. Se comienza con doble terapia LABA/LAMA. Si a pesar de ello sufre agudizaciones frecuentes o graves, se deben investigar rasgos tratables: características clínicas, biológicas o fisiológicas identificables con pruebas específicas o biomarcadores, y que tienen un tratamiento específico.

Otros tratamientos

- Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD): consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica (100), reduce el número de exacerbaciones y hospitalizaciones, y mejora la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida. Se recomienda una administración de al menos de 16 horas/día, con el objetivo de mantener una $PaO_2 \geq 60$ mm Hg o una saturación de oxígeno $\geq 90\%$ en situación de reposo y al nivel del mar (101). La indicación debe realizarse cuando la enfermedad está en fase estable y mediante la realización de una gasometría arterial (102).
Se puede considerar la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) como sustituto o complemento de la oxigenoterapia (101).
- Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina: se recomienda en los pacientes con enfisema pulmonar con un déficit de AAT grave y fenotipo homocigoto Pi ZZ o variantes raras deficitarias (103, 104). La identificación y tratamiento precoces pueden prevenir el daño pulmonar en los pacientes con riesgo de una evolución rápida de la enfermedad (105).

2.1.5. Comorbilidades de la EPOC

La EPOC a menudo coexiste con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener un impacto significativo en su pronóstico (106, 107).

- Enfermedad cardiovascular (ECV): es una comorbilidad frecuente e importante en la EPOC (108). Los pacientes con elevación de troponinas cardíacas de forma

aislada tienen un mayor riesgo de resultados adversos, incluida la mortalidad a corto y a largo plazo (109). La prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con EPOC, estimada en un 20-70%, es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas (110). La insuficiencia cardíaca no reconocida puede imitar o acompañar a la EPOC agudizada; aproximadamente el 40% de los pacientes con EPOC que están ventilados mecánicamente debido a insuficiencia respiratoria hipercápnica tienen evidencia de disfunción ventricular izquierda (111). El tratamiento con bloqueantes β_1 mejora la supervivencia en la insuficiencia cardíaca y se recomienda. Deben usarse bloqueantes selectivos de β_1 , seguros en la EPOC (112). La fibrilación auricular (FA) se asocia con frecuencia a la EPOC, y puede ser desencadenante o consecuencia de un episodio de exacerbación (113). Aunque se ha descrito que los broncodilatadores tienen potencial proarrítmico, la evidencia disponible sugiere un perfil de seguridad apropiado para LABA, anticolinérgicos y corticoides inhalados (114-118). Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA) y teofilina, pueden precipitar la fibrilación auricular y dificultar el control de la frecuencia de ventricular (114, 119, 120).

Los pacientes con EPOC con enfermedad vascular periférica presentan menor capacidad funcional y peor estado de salud en comparación con aquellos no la padecen (121). La hipertensión arterial (HTA) es, probablemente, la comorbilidad más frecuente en la EPOC y puede tener implicaciones en el pronóstico (122); no existe evidencia de que deba tratarse de manera diferente en los pacientes con EPOC.

- Ansiedad y depresión: son comorbilidades importantes en la EPOC (123, 124) y ambas se asocian con un pronóstico desfavorable (125). No hay evidencia de que la ansiedad y la depresión se traten de manera diferente en presencia de EPOC. La rehabilitación pulmonar y el ejercicio físico tienen un efecto beneficioso (126, 127).
- Síndrome metabólico y diabetes: ambos son más frecuentes en la EPOC que en la población general y existen evidencias de influencia en el pronóstico (128).
- Bronquiectasias: El uso creciente de tomografía computarizada (TC) en la evaluación de pacientes con EPOC permite identificar la presencia de bronquiectasias no reconocidas previamente (129). La existencia de bronquiectasias está asociada con la duración de las exacerbaciones y con el aumento de mortalidad (130, 131).

- EPOC y cáncer de pulmón: existe amplia evidencia de una asociación entre la EPOC y el cáncer de pulmón, más fuerte en caso de enfisema (132), ya que comparten factor de riesgo (tabaquismo) (133). La mejor prevención en ambos casos es dejar de fumar (134).
- Apnea obstructiva del sueño (SAOS): durante el sueño, los pacientes con EPOC y SAOS sufren episodios más frecuentes de desaturación de oxígeno y tienen más tiempo de sueño total con hipoxemia e hipercapnia que los pacientes con SAOS sin EPOC (135). Las apneas en pacientes con SAOS y EPOC combinados dan lugar a hipoxemia más profunda, mayor riesgo de arritmias cardíacas y de desarrollo de hipertensión pulmonar (136).

2.2. AGUDIZACION DE EPOC

2.2.1. Definición

La agudización o exacerbación se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que se produce en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios (137, 138). Desde el punto de vista fisiopatológico da lugar a un incremento de la inflamación local y sistémica, aumento de la producción de moco y un marcado atrapamiento aéreo (139), que contribuyen al empeoramiento de la disnea, la tos y al incremento del volumen y/o purulencia del esputo. Generalmente son necesarias modificaciones en la medicación basal o el aumento de recursos sanitarios, considerados por ello como marcadores indirectos de agudización (140). Sin embargo, se ha observado que existe un número importante de agudizaciones no consultadas y, por tanto, no documentadas (141).

La respuesta al tratamiento es variable en función del fenotipo, por lo que la identificación de biomarcadores podría permitir enfoques individualizados para el tratamiento y la prevención de las exacerbaciones (142, 143).

Se establecen las siguientes definiciones en relación con las exacerbaciones (144, 145).

- Fracaso terapéutico: empeoramiento de síntomas durante la propia agudización y que requiere un tratamiento adicional. La recuperación media después de

experimentar una agudización es de aproximadamente 2 semanas. No obstante, algunos pacientes no se recuperan de forma completa hasta las 4-6 semanas.

- **Recaída:** cuando se produce un nuevo empeoramiento de síntomas entre la finalización del tratamiento de la agudización y las 4 semanas posteriores.
- **Recurrencia:** se produce cuando los síntomas reaparecen en un plazo inferior a un año desde la agudización precedente, después de un periodo de relativo buen estado de salud. Deben haber transcurrido al menos 4 semanas después de completar el tratamiento de la agudización previa o bien 6 semanas desde que se iniciaron los síntomas.

2.2.2. Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de una exacerbación de EPOC, y una vez descartados otros procesos que cursen con síntomas similares, se valorarán su causa y su gravedad.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial de la agudización

Causas respiratorias

Neumonía
Neumotórax
Embolia pulmonar
Derrame pleural
Traumatismo torácico

Causas cardíacas

Insuficiencia cardíaca
Arritmias cardíacas
Cardiopatía isquémica aguda

Otras causas

Obstrucción de vía aérea superior

Todas estas otras enfermedades también producen aumento de síntomas respiratorios en pacientes con EPOC, especialmente disnea. En ocasiones puede ser difícil diferenciar si han contribuido a la agudización, si aparecen como consecuencia de esta o si se trata de diagnósticos alternativos (146).

Una vez establecido el diagnóstico de agudización de la EPOC es muy importante valorar la gravedad del episodio. Disponer de escalas predictivas de riesgo puede ser de interés para realizar una estratificación de los pacientes y diseñar actuaciones asistenciales de diferente intensidad que mejoren el pronóstico.

2.2.3. Factores pronóstico de la EPOC agudizada

El pronóstico a largo plazo después de la hospitalización por agudización de la EPOC generalmente suele ser malo, con una tasa de mortalidad a cinco años de es mayor del 50% (147). Los factores asociados con un pronóstico desfavorable incluyen edad avanzada, el bajo IMC, determinadas comorbilidades como la ECV o el cáncer de pulmón, las agudizaciones e ingresos hospitalarios previos, la gravedad clínica de la agudización y la necesidad de oxigenoterapia a largo plazo al alta (148, 149) . El predictor más fuerte de frecuencia de futuras agudizaciones es el número de agudizaciones que haya tenido en el año previo (9).

2.3. HIPONATREMIA

2.3.1. Definición y epidemiología

La natremia indica la relación existente entre el sodio y el agua, sin aportar información sobre el sodio corporal total. La hiponatremia se define como una concentración de sodio sérico $<136\text{mmol/L}$ (150), aunque también existen autores que la definen con valores $<135\text{mmol/L}$ (151, 152). El mecanismo de producción de la hiponatremia resulta de la combinación de la ganancia neta de agua y de la pérdida de sodio corporal. Está considerada como la alteración hidroelectrolítica más frecuente entre los pacientes hospitalizados, sobre todo en ancianos, mujeres y en presencia de diversas comorbilidades (150, 151, 153).

La hiponatremia puede clasificarse teniendo en cuenta diferentes parámetros: la velocidad de desarrollo, la gravedad de los síntomas, la osmolaridad sérica y el volumen extracelular. Se propone el umbral de 48 h para distinguir hiponatremia «aguda» y «crónica», ya que el edema cerebral parece ocurrir con mayor frecuencia cuando la hiponatremia se desarrolla en menos de 48 h (154).

Tabla 5: Clasificación y causas de la hiponatremia (155).

Normoosmolar (Isotónica)

Pseudohiponatremia

Hiperlipidemia

Hiperproteinemia

Real: Infusiones iv sin aporte de Na+, Soluciones de lavado quirúrgicas

Hipoosmolar

1- Normovolemia

Fármacos: diuréticos, opiáceos, ciclofosfamida

SIADH

Hipotiroidismo

Déficit de cortisol

Patología del SNC

Intoxicación acuosa

2- Hipervolemia

Estados edematosos (cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca)

Insuficiencia renal

3- Hipovolemia

Pérdidas renales: diuréticos, diuresis osmótica, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía intersticial pierdesal, acidosis tubular renal proximal, hipoaldosteronismo, bicarbonaturia.

Pérdidas extrarrenales: traumatismos, gastrointestinales, cutáneas (quemados), tercer espacio

Hiperosmolar

Hiperglucemia, diabetes

Infusión de glucosa hipertónica

Manitol

Uremia

Intoxicaciones (salicilatos, etanol, metanol...)

La osmolaridad plasmática puede calcularse con la siguiente fórmula

$$\text{Osmolaridad (normal } 285 \pm 10 \text{ mOsm/L)} = (\text{sodio} + \text{potasio}) \times 2 + \text{glucosa}/18 + \text{Urea}/5.6$$

Para evitar el efecto diluicional asociado a la hiperglucemia se deben corregir los niveles de sodio sérico utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Sodio corregido} = \text{sodio} + 1,6 * ((\text{glucosa} - 100) / 100) \text{ cuando la glucosa tiene valores entre } 200 \text{ y } 400 \text{ mg/dL}$$

$$\text{Sodio corregido} = \text{sodio} + 3,2 + 2,4 * ((\text{glucosa} - 400) / 100) \text{ para valores de glucosa } > 400 \text{ mg/dL (76).}$$

Las manifestaciones de la hiponatremia están relacionadas con la disfunción del sistema nervioso central. Es frecuente su presentación asintomática o con síntomas leves (náuseas, cefalea, letargia...). Los síntomas graves incluyen estupor, coma, convulsiones, distrés respiratorio, rabdomiolisis y edema pulmonar, y suelen darse en aquellos pacientes en los que existe una rápida instauración del cuadro o un fuerte descenso de los niveles séricos de sodio (14, 156).

Se estima que la prevalencia de la hiponatremia en la población general está en torno a 1-2% (14). La hiponatremia es la alteración electrolítica más habitual entre los pacientes hospitalizados, sobre todo en ancianos, en mujeres y en presencia de comorbilidades (14, 157-161). La prevalencia de la hiponatremia varía entre el 8 % y el 51% y se desarrolla frecuentemente como complicación de una enfermedad aguda, descompensación de una enfermedad crónica o como consecuencia de las intervenciones terapéuticas llevadas a cabo durante el tratamiento del paciente (157, 160, 161). Entre las causas más comunes destacamos: el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), el uso de diuréticos, la polidipsia (sobre todo en pacientes psiquiátricos), la hipovolemia, la insuficiencia suprarrenal, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis (162).

2.3.2. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de la hiponatremia se establece mediante una anamnesis dirigida y una exploración física completa en aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos o se encuentren en riesgo de presentarla (alcohólicos con malnutrición, quemados, pacientes en tratamiento diurético...). Las pruebas complementarias que permiten confirmar y clasificar la hiponatremia incluyen: hemograma, bioquímica (sodio, potasio, urea, creatinina, glucosa, triglicéridos, proteínas y osmolaridad); bioquímica de orina que incluya concentración de sodio en la misma (> 20 mEq/L: alteraciones renales, endocrinas, SIADH, fármacos; < 20 mEq/L: grandes quemados, estados edematosos) y osmolaridad. Otras pruebas útiles son la radiografía de tórax y abdomen y electrocardiograma.

2.3.3. Factores de riesgo para desarrollar hiponatremia

Los factores de riesgo de hiponatremia en los pacientes hospitalizados son los estímulos dolorosos, las náuseas, las situaciones posquirúrgicas o el fallo orgánico que, unidos a menudo a una dieta hiposódica y a la administración de medicamentos y fluidos intravenosos, condicionan que la concentración sérica de sodio sea entre 5 y 6 mEq/l inferior a los pacientes no hospitalizados (163) y sus valores de ADH se encuentren aumentados. Una amplia variedad de fármacos pueden causar hiponatremia, entre los que destacamos: diuréticos, psicotrópicos, benzodiazepinas y, sobre todo, antidepresivos (164-167). Los diuréticos de asa solo causan hiponatremia en algunas ocasiones, pero son una de las principales causas de hiponatremia en los ancianos, (164, 168-171). La edad es un factor de riesgo independiente de hiponatremia y los pacientes ancianos constituyen un grupo especialmente vulnerable por otras causas añadidas: una dieta habitual sin sal, el uso frecuente de diuréticos, los cambios fisiológicos del volumen y peso corporal y la administración forzada de fluidos vía oral o intravenosa (164). Una serie de factores hormonales, el volumen de distribución del agua corporal y el manejo del transporte celular del sodio diferentes hacen del sexo femenino un grupo más sensible al desarrollo de hiponatremia, incluyendo las manifestaciones más graves: el riesgo relativo de desarrollar encefalopatía hiponatrémica en mujeres es 28 veces

superior al de los pacientes de sexo masculino (172). Otras causas establecidas de hiponatremia son enfermedades como la diabetes mellitus, infecciones, enfermedades hepáticas o quimioterápicos (173-176).

2.3.4. Hiponatremia como factor pronóstico

La hiponatremia es un predictor de mal pronóstico en diversas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, el síndrome coronario, la cirrosis hepática, la insuficiencia renal crónica y el ictus (158, 160, 177-179), y se incluye en escalas clínicas de valoración de gravedad como Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) y Pneumonia Severity Index (PSI) (180, 181). Sin embargo, se desconoce si la hiponatremia tiene un efecto directo sobre la mortalidad o si es un marcador de gravedad en determinados pacientes (158). Se ha observado que la hiponatremia en los pacientes ambulatorios que sufren insuficiencia cardíaca está asociada con un mayor riesgo tanto de hospitalización como de muerte (182). Y también se ha visto tasas de mortalidad más altas en aquellos que padecen insuficiencia renal crónica y desarrollan hiponatremia (183). La mortalidad observada en los pacientes con hiponatremia depende en parte de la definición usada en cada estudio. Un trabajo reciente realizado en pacientes ingresados estima la mortalidad en el 20-27% (184). Ajustando por índices de gravedad como el APACHE II, los pacientes con hiponatremia mantienen un riesgo relativo de muerte entre 1,5 y dos veces superior, constituyendo, por tanto, un predictor independiente de mortalidad (185, 186). En los pacientes con hiponatremia se observa una mayor tasa de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y una mayor necesidad de ventilación mecánica, un aumento de la estancia media y de los costes sanitarios (187-189). Existe una clara asociación entre las patologías pulmonares crónicas y el SIADH, situación que, frecuentemente, ocurre de forma concomitante con una infección. Los mecanismos implicados, aunque no del todo esclarecidos, apuntan a un efecto sobre los barorreceptores, o una mayor liberación de ADH secundaria a la hipercapnia (185). Zilberberg, et al. (187), en un estudio retrospectivo sobre pacientes que ingresaron con el diagnóstico de neumonía, encuentran que un 5% desarrollaron hiponatremia durante el ingreso. Como ya se apuntó previamente, entre los factores pronóstico de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada (AEPOC) se incluyen la gravedad basal de la enfermedad, la frecuencia de las exacerbaciones, la edad, diversas comorbilidades, el antecedente de ingresos previos por AEPOC, la gravedad de la agudización y una serie de parámetros fisiológicos y de

laboratorio, como la función pulmonar, la frecuencia respiratoria al ingreso, la hipoxemia y la hipercapnia (190, 191). Aunque estudios previos muestran que la hiponatremia, sobre todo cuando es grave, es un predictor de mal pronóstico en la EPOC, no está muy claro si la morbi-mortalidad es debida a la hiponatremia propiamente dicha o a la enfermedad subyacente (14, 153, 192), y son pocos los que determinan la prevalencia y el impacto de la hiponatremia en el pronóstico de los pacientes con AEPOC que requieren hospitalización.

2.4. EOSINOFILIA

2.4.1. Definición y Epidemiología.

Los eosinófilos son células inflamatorias que, en condiciones normales, están inactivas en la sangre en una pequeña proporción, siendo el 2.4% de los leucocitos (100-200 células/ μ L) (193). La eosinofilia se asocia con frecuencia a infecciones parasitarias, asma, enfermedades alérgicas y autoinmunes (194, 195). En la EPOC existe una inflamación de la vía aérea en la que las células predominantes son neutrófilos, linfocitos T CD8 y macrófagos alveolares (196); sin embargo, hasta en la tercera parte de los pacientes con EPOC puede encontrarse eosinofilia en el esputo (197), y se considera esputo eosinofílico al que contiene $>3\%$ de eosinófilos (198). La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias en la EPOC se ha convertido en un tema de investigación de interés como predictor de la respuesta a la terapia con corticosteroides inhalados (15, 199) y como biomarcador del riesgo de AEPOC (200).

La eosinofilia periférica es un biomarcador fácil de medir y se correlaciona bien con el esputo eosinofílico (201); por este motivo, en los últimos años, la eosinofilia periférica ha sido investigada como biomarcador en la EPOC, ya que existe evidencia de que participa en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Además es una prueba de fácil acceso, disponible en la mayoría de los laboratorios (15, 21-23).

2.4.2. Diagnóstico.

Existen pruebas no invasivas que nos ayudan en el diagnóstico de la eosinofilia en la EPOC, como son la determinación de eosinófilos en el esputo o la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico, que aporta información sobre la inflamación de la vía aérea (FeNO) (202, 203). Entre las limitaciones a estas pruebas se encuentran, en primer lugar, la accesibilidad a las mismas; además, la determinación de eosinófilos en esputo puede ser difícil de medir debido a que la muestra, en algunos casos, puede no ser suficiente (197). Por este motivo se han buscado otras determinaciones equivalentes pero de más fácil realización, encontrando que el recuento de eosinófilos en sangre periférica (BEC) es una prueba accesible y que se correlaciona bien con el esputo eosinofílico (201). Un recuento de BEC $>2\%$ tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% para identificar un esputo eosinofílico (201, 204, 205) y un valor predictivo positivo del 85%, mientras que si la eosinofilia es $\geq 3\%$ el valor predictivo positivo es del 76% (193). Los puntos de corte para diagnosticar eosinofilia periférica varían entre distintos estudios y autores, aunque los más frecuentes son 150 y 300 células/ μL (21). Obviamente, la prevalencia de eosinofilia en el paciente con EPOC varía según el punto de corte de BEC considerado.

2.4.3. Eosinofilia periférica como biomarcador.

En los últimos años se ha utilizado la eosinofilia periférica como biomarcador de inflamación eosinofílica en EPOC por la facilidad en su determinación y por su buena correlación con el esputo eosinofílico (193, 201). Dado que la inflamación eosinofílica de la EPOC puede ser modificada por el tratamiento esteroideo, se ha utilizado el BEC para predecir la respuesta a corticoides y guiar el tratamiento en las agudizaciones, reduciendo la prescripción en los casos innecesarios y evitando así algunos efectos adversos, como por ejemplo el riesgo de neumonía asociado al tratamiento con corticoides inhalados (206, 207). Al analizar la relación entre el BEC y el pronóstico de la EPOC, se obtienen resultados muy variables. Si bien algunos autores no observan relación entre BEC y la incidencia de exacerbaciones (22, 208-212), otros encuentran una mayor incidencia de exacerbaciones con un nivel de BEC más alto (20, 213-217).

La eosinofilia también podría influir en la duración de la agudización y en la estancia media hospitalaria (218, 219). A la vista de estos estudios, parece que la eosinofilia puede ser útil como marcador pronóstico de la EPOC y como guía terapéutica en las

agudizaciones, aunque sería necesario identificar el nivel óptimo para cada contexto y, probablemente, para cada fenotipo de la EPOC (220). Sin embargo, otro aspecto controvertido es la estabilidad de los valores de BEC a lo largo del tiempo, ya que una sola estimación del recuento de BEC no parece reflejar adecuadamente el patrón celular en un paciente determinado. Un estudio de seguimiento de 3 años con pacientes con ECLIPSE mostró que solo el 51% de ellos se mantuvo estable por encima o por debajo de un punto de corte definido de BEC (221). Otros autores refieren mayor estabilidad, con un 69,3% de los pacientes con niveles de BEC similares a lo largo de un año, como se reporta en las cohortes BODE y CHAIN (222, 223). Esta variabilidad conocida de BEC podría ser uno de los factores que condicionen la discrepancia entre los diferentes estudios, en cuyo caso el establecimiento de grupos persistentemente altos o persistentemente bajos podría ser un mejor indicador del fenotipo eosinofílico y podría aclarar la relación entre BEC y pronóstico de la EPOC.

2.5. OTROS BIOMARCADORES

The National Institutes of health (NIH) define biomarcador como una característica que puede medirse de manera objetiva y evaluarse como indicador de un proceso biológico normal, de un proceso patológico o de respuesta a una intervención terapéutica (224). Idealmente, un biomarcador debería ser fácil de medir e interpretar, y de proporcionar información útil al clínico. En el desarrollo y evolución de la EPOC influyen la inflamación sistémica, el estado nutricional y la función cardiovascular (225). En este sentido, diversos biomarcadores han sido investigados hasta la fecha sin que por el momento se disponga de datos sólidos para su utilización sistemática (24-27).

El fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR) y la leucocitosis han sido evaluados para predecir evolución en la EPOC. Algunos estudios encuentran que su elevación se asocia a mayor riesgo de exacerbaciones, ingreso y mortalidad (226-229). Sin embargo, otros autores concluyen que determinadas agrupaciones de biomarcadores, que incluyen PCR y fibrinógeno, tienen mayor poder predictivo en la EPOC que los biomarcadores analizados individualmente, pero sugieren que para predecir futuras AEPOC tiene más peso el antecedente de agudización o el descenso de la FEV1, y que los biomarcadores no proporcionan información adicional (16, 17).

La albúmina ha sido investigada como marcador de nutrición y predictor de pronóstico en EPOC. Recientemente se ha visto que el cociente PCR/albúmina proporciona información más estable en el tiempo que PCR o albúmina individualmente, y que puede predecir mortalidad a 30 días tras ingreso por AEPOC (225, 230). Contrariamente, otro estudio que también propone PCR/albúmina como marcador de riesgo de mortalidad, encuentra que tiene menor poder predictivo que albúmina sola, APACHE II o el índice de Charlson, por lo que cuestiona la utilidad de CRP/albúmina como factor pronóstico (18).

La insuficiencia renal, medida a través de la urea plasmática, la creatinina, o el nitrógeno ureico, es indicativa disfunción cardíaca y renal, y como tal, es un signo de mal pronóstico en diferentes enfermedades (231, 232). La urea se incluye en diversas escalas de pronóstico validadas en EPOC, y se ha relacionado la elevación de urea con mortalidad en pacientes con AEPOC, tanto durante el ingreso como tras el alta (13, 17, 231-233).

Las enfermedades cardiovasculares son una de las comorbilidades más frecuentes e importantes en la EPOC, responsables de al menos un 37% de los fallecimientos (234, 235). Entre los diversos marcadores de disfunción cardíaca presentes en la EPOC destacamos la troponina por su accesibilidad en la mayoría de los centros, ya que se utiliza de manera rutinaria en la evaluación del síndrome coronario y la disfunción cardíaca. La elevación de troponina en EPOC estable se asoció con mortalidad por cualquier causa en la cohorte de COSYCONET, y se vio que su elevación se relacionaba con el antecedente de AEPOC grave, aunque sin capacidad para predecir futuras agudizaciones (236). Otros autores han relacionado diversos marcadores de disfunción cardíaca, incluyendo la troponina, como indicadores de mal pronóstico en la EPOC (237, 238).

2.6. DEPRESIÓN

2.6.1. Epidemiología

Los problemas de salud mental, como la depresión y la ansiedad, son comorbilidades comunes de las personas que padecen EPOC, con una prevalencia estimada del 8-80% y del 2-96% respectivamente (8, 239). Diversos protocolos aconsejan evaluar ansiedad y depresión en pacientes con EPOC, especialmente los más graves o más agudizadores (240). Los pacientes con EPOC presentan síntomas de depresión y ansiedad con mayor frecuencia que la población general, y parece que ambas entidades tienen repercusión en el pronóstico de la EPOC, ya que se reduce la actividad física, empeora la disnea, aumenta la frecuencia de agudizaciones y el uso de los recursos sanitarios, interfieren con otros factores de riesgo como el tabaco y, en general, se deteriora la calidad de vida (28, 241).

2.6.2. Relación entre depresión y EPOC

Aunque existen algunos estudios analizando la relación entre la depresión y la ansiedad con la EPOC, son entidades infradiagnosticadas en estos pacientes y, por tanto, pocas veces correctamente tratadas (242, 243). Sin embargo, persiste el debate sobre el impacto de la ansiedad y la depresión en el pronóstico de los pacientes con EPOC, ya que unos autores refieren peor pronóstico incrementando el riesgo de reingreso y de mortalidad (244-246), mientras otras investigaciones no observaron ninguna asociación entre la presencia de ansiedad o depresión y peor pronóstico de la AEPOC (247-249). Los hallazgos disponibles de los ensayos indican que la depresión no tratada se asocia con un peor cumplimiento del tratamiento médico y de la calidad de vida, aumento de las tasas de mortalidad, aumento de las admisiones y reingresos hospitalarios, prolongación de la estancia hospitalaria y, en consecuencia, aumento de los costes para el sistema sanitario (28).

3. OBJETIVOS

3.1. Establecer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes ingresados por AEPOC, así como su relación con pronóstico desfavorable, en el que incluimos ingreso prolongado, mortalidad hospitalaria y reingreso durante el primer mes tras el alta del ingreso índice.

3.2. Evaluar los niveles de eosinofilia periférica en pacientes con EPOC y analizar su influencia en las características clínicas y el pronóstico de estos pacientes tras ingreso por AEPOC.

3.3. Evaluar la utilidad pronóstica a corto plazo de parámetros clínicos y analíticos disponibles en la práctica clínica habitual del manejo de la AEPOC.

3.4. Establecer la prevalencia de ansiedad y depresión en los pacientes que ingresan por AEPOC, y determinar su influencia en el pronóstico.

4. METODOLOGÍA

Realizamos un estudio observacional prospectivo desde el 1 de octubre de 2016 al 1 de octubre de 2018 en el que participaron los siguientes centros: Hospital del Salnés de Vilagarcía de Arousa, Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol y el Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Se incluyeron los pacientes ingresados por AEPOC que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: ingreso por causas diferentes de AEPOC, deterioro cognitivo grave y demencia.

El diagnóstico de EPOC, la gravedad basal de la enfermedad fueron definidas según los criterios de la Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) (9, 250, 251).

Los pacientes sin espirometría basal disponible incluidos en el estudio fueron diagnosticados de EPOC en base a criterios clínicos, radiológicos y epidemiológicos (síntomas previos compatibles, radiografía de tórax sugestiva de EPOC e historia de tabaquismo) por el especialista responsable del ingreso, y revisado posteriormente por dos neumólogos del equipo investigador (252).

Para la investigación de algunos biomarcadores, la gravedad basal de la EPOC se categorizó en 2 grupos: leve o moderada y grave o muy grave.

Se midió la disnea basal de los pacientes según la escala Extended Medical Research Council Dyspnoea (eMRC) (82).

Las comorbilidades fueron evaluadas según el índice de Charlson (253), y categorizadas en grupos en función de la puntuación.

A partir de la historia clínica de los pacientes se registraron los antecedentes de ictus, fibrilación auricular (FA), insuficiencia cardíaca crónica (ICC), hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, cáncer, deterioro cognitivo, enfermedad renal crónica (ERC) y anemia.

Se consideró como exfumador a aquellos pacientes que llevaban más de un año sin fumar en el momento del ingreso (254).

Clasificamos a los pacientes en 4 grupos en función del índice de masa corporal (IMC) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS): bajo peso ($IMC < 18.5$), normopeso ($18.5 \leq IMC < 25$), sobrepeso ($25 \leq IMC < 30$), y obesidad ($IMC \geq 30$) (255).

Se registró el tratamiento basal de los pacientes, incluyendo los posibles fármacos inductores de hiponatremia, como diuréticos tiacídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA 2), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, carbamacepina y lamotrigina.

Consideramos tratamiento crónico con corticoides orales al uso de al menos 5 mg/ día de prednisona durante al menos tres meses consecutivos (256).

Las constantes vitales, gasometrías arteriales y radiografías de tórax se obtuvieron a la llegada de los pacientes al servicio de urgencias (SUH). Otras pruebas complementarias, como hemograma, bioquímica o electrocardiograma se obtuvieron de los registros del SUH y de la planta de hospitalización.

Consideramos que un paciente tenía hiponatremia al ingreso si sus niveles de sodio eran inferiores a 135 mEq/L en al menos una determinación, desde su llegada al SUH hasta el alta hospitalaria (14).

En los pacientes con glucemia > 200 mg/dl el sodio sérico se ajustó aplicando un factor de corrección de 2,4 por cada 100 mg/dl de incremento de glucosa sérica (257).

Se categorizó la gravedad de la hiponatremia en 3 grupos: leve (130-134 mmol/L), moderada (120-129mmol/L) y grave (<120 mmol/L) (156).

Los pacientes con hipernatremia, definida como niveles de sodio sérico mayor de 145 (258), fueron excluidos del análisis para evitar factores de confusión entre sodio sérico elevado y evolución desfavorable. Definimos como agudizador frecuente a los pacientes que habían presentado dos o más exacerbaciones en el año previo (20).

Identificamos a los pacientes con ingreso prolongado como aquellos con estancia igual o superior a la estancia mediana de la población de estudio (259).

Consideramos reingreso precoz al ocurrido en los primeros 15 días tras el alta por AEPOC (260), y reingreso tardío al producido entre el día 16 tras el alta hospitalaria hasta la finalización del período de estudio (25).

Las causas de muerte fueron clasificadas en 4 grupos según el origen fuese: 1) Respiratorio; 2) Cardiovascular (Cardiopatía isquémica, ICC y tromboembolismo pulmonar); 3) Cáncer; 4) Otras causas (Shock séptico, broncoaspiración, origen desconocido...).

En relación con la hiponatremia, consideramos evolución desfavorable la de los pacientes con ingreso prolongado, muerte durante la hospitalización o reingreso en el primer mes tras el alta del episodio índice.

Para el estudio de la eosinofilia los pacientes fueron clasificados en tres grupos: persistentemente baja, persistentemente elevada o intermitente, en base a los resultados de 3 determinaciones de eosinófilos en sangre periférica (BEC) con al menos 3 meses de separación entre ellas, incluyendo las obtenidas en el año previo y en el año siguiente al ingreso hospitalario índice.

Consideramos eosinofilia persistentemente alta a los que tenían las 3 determinaciones de BEC por encima del punto de corte predefinido; persistentemente baja si tenían las 3 determinaciones por debajo del punto de corte; e intermitente si unas determinaciones estaban por encima y otras por debajo del punto de corte. Los puntos de corte utilizados fueron 150 cel/ μ L, 300 cel/ μ L, y 400 cel/ μ L. Además, se analizó el recuento de eosinófilos en sangre periférica en el momento del ingreso por AEPOC.

En el estudio de biomarcadores definimos como evolución desfavorable a los pacientes con estancia prolongada, a los fallecidos durante el ingreso y a los que tuvieron reingreso precoz. Las variables investigadas para buscar relación con evolución desfavorable y mortalidad a 30 días fueron datos del hemograma (hemoglobina, leucocitosis, neutrofilia), de la bioquímica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, troponina T, fibrinógeno, PCR, albúmina y el índice PCR/albumina), y de la gasometría arterial, utilizando los valores de referencia de nuestros laboratorios. Se consideró troponina T (TnT) positiva al valor doble del límite alto de la normalidad; leucocitosis si > 12000 leucocitos $\times 10^6/L$; neutrofilia si $> 70\%$ de neutrófilos en sangre periférica.

Los síntomas de ansiedad y depresión se identificaron con la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) (261). Consideramos "depresión probable" a los pacientes con puntuación ≥ 8 y "depresión establecida" a aquellos con puntuación ≥ 11 en la subescala HADS de depresión; de manera similar, se diagnosticó "ansiedad probable" si había puntuación ≥ 8 en la subescala HADS de ansiedad, y "ansiedad establecida" en aquellos con puntuación ≥ 11 (262).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Galicia (Código de registro 2016/460).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos mediante análisis estadístico se expresan como media \pm desviación estándar (DE) en las variables continuas y como frecuencias y porcentajes en las variables categóricas. Las variables continuas fueron comparadas mediante la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon; en el caso de las variables categóricas se utilizó el test de la ji al cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables relacionadas de forma independiente con la hiponatremia fueron identificadas mediante regresión logística, incluyendo aquellas variables con $p \leq 0,05$ en el análisis univariante. En el estudio de eosinófilos se había planificado un análisis multivariante mediante regresión logística, incluyendo aquellas variables con $p \leq 0,05$ en el análisis univariante, pero no se llegó a realizar al no obtener ningún resultado significativo en el análisis univariante. Para establecer relación entre evolución desfavorable y biomarcadores se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, incluyendo aquellas variables con $p \leq 0,05$ en el análisis univariante. La mortalidad a 30 días fue analizada mediante regresión de Cox. La relación de ansiedad y depresión con reingreso y mortalidad se realizó mediante regresión de Cox. Consideramos estadísticamente significativas las variables asociadas a una $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.

5. RESULTADOS

5.1. Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de la AEPOC

Se incluyeron 602 pacientes en el estudio, de edad media 73,8 años (DE 10,6), de los cuales el 86% fueron varones. Hubo 65 casos de hiponatremia (10,8%), 53 de carácter leve (media 132,6; DE 1,12) y 12 de carácter moderado (media 126; DE 2,28). Del total de pacientes, 362 (60%) tuvieron evolución desfavorable: 18 (3%) fallecieron durante el ingreso; 327 (54,3%) tuvieron estancia prolongada; y 91 (15,1%) reingresaron durante el primer mes tras el alta. La causa de muerte más frecuente fue de origen respiratorio (53%). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 6. Entre los pacientes con peor pronóstico predominaban la EPOC grave y muy grave ($p < 0.0001$) y aquellos con peor disnea basal ($p < 0.0001$), y porcentaje elevado de vacunación antigripal, FA ($p 0.002$), ICC ($p 0.001$) y ERC ($p 0.002$). Los tratamientos basales de los pacientes se muestran en la tabla 7. Recibía algún tratamiento potencialmente inductor de hiponatremia el 47,7% de los pacientes. Los pacientes con evolución desfavorable recibían con mayor frecuencia tratamiento con SABA ($p 0.003$), SAMA ($p 0.04$), corticoides orales crónicos ($p 0.005$), teofilina ($p 0.03$), azitromicina ($p 0.02$), acetilcisteína ($p 0.02$), inhibidores de la fosfodiesterasa ($p 0.01$) y O₂ domiciliario ($p 0.008$), aunque estos resultados no se mantienen con el análisis multivariante. La causa más frecuente de agudización fue la infección vírica, que además fue más frecuente en los casos con evolución desfavorable ($p < 0.0001$). Estos pacientes tuvieron mayor frecuencia cardíaca ($p 0.02$), mayor leucocitosis ($p 0.04$), predominio de neutrofilia ($p 0.02$), más casos de hiponatremia ($p 0.005$) y de elevación de troponina T ($p 0.01$), urea, potasio y niveles de PCO₂ más altos ($p 0.001$, $p 0.01$ y $p 0.001$ respectivamente), más frecuencia de neumonía asociada a la AEPOC ($p 0.001$), de ingreso en UCI ($p 0.01$), de ventilación mecánica (VM) ($p 0.02$) y de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ($p 0.003$). Los pacientes con PO₂ baja tuvieron mejor pronóstico ($p 0.009$) (tabla 8). Los pacientes con hiponatremia tuvieron más frecuentemente FA ($p 0.005$), derrame pleural ($p 0.01$), leucocitosis ($p 0.02$), estancia prolongada ($p 0.01$) y evolución desfavorable ($p 0.01$) (tabla 9), y la relación entre hiponatremia, FA, derrame pleural y estancia prolongada se mantuvieron tras realizar análisis multivariante (tabla 10). Los factores asociados de manera independiente con evolución desfavorable fueron la hiponatremia, la neumonía y el no ser usuario de O₂ domiciliario crónico antes del ingreso (tabla 11).

Tabla 6: Características basales de los pacientes

Características	Evolución Favorable 240 (40%)	Evolución desfavorable 362 (60%)	p
Edad	73,7(DE 10,2)	73,9(DE 10,9)	NS
Sexo varón	201(83,8%)	317(87,6%)	NS
Institucionalizado	7(3%)	11(3%)	NS
FEV1%	52,9(DE 18,1)	52,8(DE 19,5)	NS
GOLD			<0,0001
1	33(15,1%)	21(6,5%)	
2	100(45,7%)	114(35,3%)	
3	51(23,3%)	81(24,9%)	
4	35(16%)	109(33,5%)	
Fenotipo			NS
Agudizador enfisema	37(15,7%)	59(17,2%)	
Agudizador BC	63(26,8%)	119(34,7%)	
No agudizador	102(43,4%)	125(36,4%)	
Mixto	33(14%)	40(11,7%)	
IMC			NS
Bajo peso	37(15,4%)	67(18,2%)	
Normopeso	48(20%)	81 (22,4%)	
Sobrepeso	83(34,6%)	123(34,1%)	
Obesidad	72(30%)	90(24,9%)	
Tabaquismo			NS
Activo	74(31,2%)	88(25,7%)	
Exfumador	148(62,4%)	226(65,9%)	
Nunca fumador	15(6,3%)	29(8,5%)	
Disnea basal			<0,0001
1	7(3%)	12(3,4%)	
2	68(29%)	44 (12,6%)	
3	94(40%)	94(26,9%)	
4	46(19,6%)	113(32,4%)	
5 ^a	18(7,7%)	68(19,5%)	
5b	2(0,9%)	18(5,2%)	
Vacunado de gripe	142(59,2%)	255(70,8%)	0,003
Charlson	6,1(DE 26,1)	5,4(DE 2,6)	NS
Ictus	21(8,8%)	38(10,5%)	NS
FA	48(20%)	113(31,2%)	0,002
ICC	53(22,1%)	128(35,4%)	0,001
HTA	134(55,8%)	223(61,6%)	NS
C. isquémica	39(16,3%)	70(19,3%)	NS
DM	58(24,2%)	88(24,3%)	NS
Cáncer	45(18,8%)	93(25,6%)	NS
Deterioro cognitivo	9(3,8%)	26(7,2%)	NS
ERC	19(7,9%)	61(16,9%)	0,002
Anemia	25(10,4%)	57(15,7%)	NS
Ingresos año previo	0,7(DE 1,2)	0,9(DE 1,4)	NS
Urgencias año previo	1,1 (DE 1,7)	1,2(DE 2,0)	NS

BC: bronquitis crónica; IMC: índice de masa corporal; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; HTA: hipertensión arterial; C. isquémica: cardiopatía isquémica; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 7: Tratamiento basal de los pacientes

Fármacos	Evolución Favorable 240 (40%)	Evolución desfavorable 362 (60%)	p
SABA	80(33,3%)	164(45,3%)	0,003
LABA	187(77,9%)	281(77,6%)	NS
CI	143(59,6%)	239(66%)	NS
C.Oral	6(2,5%)	29(8%)	0,005
SAMA	40(16,7%)	85(23,5%)	0,04
LAMA	158(65,8)	240(66,3%)	NS
Teofilina	17(7,1%)	45(12,4%)	0,03
Betabloqueante	47(19,6%)	60(16,6%)	NS
Diurético	94(39,2%)	154(42,5%)	NS
Azitromicina	3(1,3%)	16(4,4%)	0,02
Acetilcisteína	12(5%)	37(10,2%)	0,02
Antileucotrienos	5(2,1%)	9(2,5%)	NS
Inhibidores Fosfodiesterasa	5(2,1%)	22(6,1%)	0,01
O2 domiciliario	43(17,9%)	99(27,3%)	0,008
Fármacos inductores de hiponatremia	119 (49,6%)	168(46,4%)	NS

SABA: beta2 de acción corta; LABA: beta2 de acción prolongada; CI: corticoide inhalado; C.oral: corticoide oral crónico; SAMA: anticolinérgico de acción corta; LAMA: anticolinérgico de acción larga.

Tabla 8: Características de la agudización

Datos clínicos	Evolución Favorable 240 (40%)	Evolución desfavorable 362 (60%)	p
Causa Agudización			<0,0001
Vírica	44(18,3%)	26(7,2%)	
Bacteriana	168(70%)	292(80,7%)	
No infecciosa	28(11,7%)	44(12,2%)	
FC	93(DE 19,7)	98(DE 22,5)	0,02
TAS	138(DE 25,8)	139(DE 27,1)	NS
TAD	74(DE 14,1)	76(DE 16,0)	NS
T^a	36,7(DE 0,9)	36,6(DE 0,9)	NS
UCI	1(DE 0,4)	13(DE 3,6)	0,01
VM	2(0,8%)	14 (3,9%)	0,02
VMNI	23(9,6%)	67(18,5%)	0,003
Leucocitos	10831(DE 4780)	11675(DE 5174)	0,04
Neutrófilos(%)	75,2(DE 13,8)	77,7(DE 12,2)	0,02
Eosinófilos(%)	2,2(DE 13,5)	1,3(DE 3,1)	NS
Glucosa	135(DE 53,3)	143(DE 60,3)	NS
Urea	47(DE 21,9)	55(DE 33,9)	0,001
Creatinina	2,2 (DE 13,5)	1,3(DE 3,1)	NS
Hiponatremia	15(6,4%)	49(13,6%)	0,005
K+	4,4(DE 0,4)	4,5(DE 0,8)	0,01
Albúmina	3,8(DE 0,4)	3,7(DE 1,8)	NS
Fibrinógeno	553(105,8)	537(123,4)	NS
PCR	54(79,8)	68(113,1)	NS
Troponina (+)	18(8,7%)	51(14,6%)	0,01
PO2	57(DE 14,8)	62(DE 29,0)	0,009
PCO2	44(DE 10,6)	47(DE 14)	0,001
CO3H-	28,2(DE 6,1)	28,6(DE 5,5)	NS
PH	7,4(DE 0,0)	7,3(DE 16,2)	NS
RX Neumonía	37(15,5%)	96(26.8%)	0.001
RX derrame pleural	23(9,7%)	50 (14%)	NS

FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; T^a: temperatura; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; K+: potasio; RX: radiografía de tórax

Tabla 9: Características generales y clínicas en pacientes sin y con hiponatremia

Variables	SIN Hiponatremia 535 (89%)	CON Hiponatremia 65 (11%)	p
Edad n(DE)	73,9(10,6)	73,4(10,6)	NS
Sexo varón	460(86%)	56(86,2%)	NS
IMC n(DE)	28,5(5,8)	27,4(4,7)	NS
FEV1% n(DE)	52,5(18,9)	55,6(19,7)	NS
Comorbilidades			
FA	134(25%)	27(41,5%)	0,005
Deterioro cognitivo	33(6,2%)	0(0,0%)	0,04
Anemia	68(12,7%)	14(21,5%)	0,05
Fármacos inductores de Hiponatremia			
	249(46,5)	37(56,9%)	NS
Ingresos año previo n(DE)	0,8(1,3)	0,9(1,6)	NS
Agudizaciones año previo	1,2(1,8)	1,4(2,5)	NS
RX Derrame pleural	59(11,1%)	14(21,9%)	0,01
Leucocitos n(DE)	11160(4897)	12623(5878)	0,02
PCR n(DE)	56(82,7)	109(185,4)	0,05
Mortalidad hospitalaria	14(2,6%)	3(4,6%)	NS
Estancia prolongada	282 (52,7%)	45(69,2%)	0,01
Reingreso a 30 días	84(15,7%)	7(10,8%)	NS
Evolución desfavorable	313(58,5%)	48(73,8%)	0,01

IMC: índice de masa corporal; FA: fibrilación auricular; RX: radiografía de tórax; PCR: proteína C reactiva

Tabla 10: Factores relacionados con Hiponatremia**Análisis multivariante**

Variables	Hazard ratio	95% CI	p value
FA	1,95	(1,12;3,41)	0,01
Derrame pleural	2,01	(1,03; 3,94)	0,04
Estancia prolongada	1,79	(1,01;3,15)	<0,0001

FA: fibrilación auricular

Tabla 11: Factores relacionados con evolución desfavorable tras ingreso por AEPOC.**Análisis multivariante**

Variables	Hazard ratio	95% CI	p value
O2 domiciliario	0,35	(0,16; 0,74)	0,006
Neumonía	1,84	(1,05; 3,24)	0,03
Hiponatremia	3,68	(1,57; 8,58)	0,003

Ajustado por: Etiología_agudización, VM, VMNI, Vacunado, GOLD, DISNEA_Basal, FA, ICC, IRC, SABA_basal, C.oral_basal, SAMA_basal, Teofilina_basal, Azitromicina_basal, Acetilcisteina_basal, O2_dom, Rx_neumonía, Troponina_positiva, Inhib_fosfodiesterasa, HIPONATREMIA, FC, UCI, Leucos, Neutros_percent, urea, Potasio, PO2, PCO2.

5.2. Variabilidad del recuento de eosinófilos en sangre periférica en el pronóstico de la AEPOC

Hemos incluido en el estudio 615 pacientes, el 86.2% varones, con una edad media de 73.9 años, y un FEV1 medio del 52.7%. La estancia media fue de 8.4 días, reingresando precozmente el 6% de los pacientes. El 15.4% precisó tratamiento con VMNI, 9 de ellos en la UCI. 80 pacientes tuvieron acidosis respiratoria; 60% precisaron VMNI. La mortalidad hospitalaria fue del 3.7% (Tabla 12). A su ingreso, el 63.4% de los pacientes presentaban ≤ 100 eosinófilos/ μL (Fig 3). En fase estable cumplieron criterios de eosinofilia persistentemente elevada el 43.3% de los pacientes, con un punto de corte de 150 eosinófilos/ μL ; el 14.3% con un punto de corte de 300 eosinófilos/ μL ; y el 5.6 % con un punto de corte de 400 eosinófilos/ μL . El criterio de BEC intermitente se observó en el 39.5%, el 33.2% y el 21% respectivamente (tabla 13). Las características de la población de estudio no variaron tras realizar un análisis de subgrupos basado en el BCE basal y al ingreso (datos no mostrados) No hemos observado ninguna relación significativa del BEC con la estancia hospitalaria, los reingresos, la mortalidad hospitalaria, la necesidad de cuidados intensivos ni con la condición de exacerbador frecuente, ni en EPOC estable ni durante la agudización de la enfermedad (tabla 13).

Tabla 12: Características de la población de estudio (n = 615)

Male (%)	530 (86.2%)
Edad media	73.9 (10.6)
Fumador	
Desconocido	23 (3.7%)
Activo	163 (26.5%)
Exfumador	383 (62.3%)
Nunca fumador	46 (7.5%)
IMC	
Bajo peso	17 (3.4%)
Normopeso	114 (22.8%)
Sobrepeso	202 (40.4%)
Obesidad	167 (33.4%)
FEV1%, media SD	52.7 (18.9)
GOLD	
Leve	54 (8.4%)
Moderado	217 (35.3%)
Grave	136 (22.1%)
Muy grave	148 (24.1%)
No clasificable	60 (9.8%)
Anthonisen (nº criterios)	
0	16 (2.6%)
1	223 (36.3%)
2	165 (26.8%)
3	211 (34.3%)
Charlson (puntos)	
0	2 (0.3%)
1, 2	96 (15.7%)
>2	513 (84%)
Ingresos año previo	
0	350 (56.9%)
1	135 (22%)
≥2	130 (21.1%)
Urgencias año previo	
0	305 (49.6%)
1	142 (23.1%)
≥2	168 (27.3%)
Tratamiento basal	
SABA	252 (41%)
SAMA	131 (21.3%)
LABA	479 (77.9%)
LAMA	406 (66%)
CI	393 (63.9%)
Corticoide oral	36 (5.9%)
Teofilina	63 (10.2%)
Azitromicina	21 (3.4%)
Oxígeno domicilio	148 (24.1%)
Corticoide sistémico durante ingreso	547 (88.9%)
Estancia media (días)	8.4 (6.2)
Estancia prolongada (P50)	336(54.6%)
Estancia prolongada (P75)	145(23.6%)
Reingreso a 15 días	37 (6%)
Reingreso a 30 días	104 (16.9%)
EXitus ingresado	23 (3.7%)
UCI	15 (2.4%)

IMC: índice de masa corporal; SABA: short acting beta agonist; SAMA: short acting anticholinergic agonist; LABA: long acting beta agonist; LAMA: long acting anticholinergic agonist; CI: corticoide inhalado; UCI:unidad de cuidados intensivos.

Tabla 13: Pronóstico de agudización de EPOC en relación con el recuento de eosinófilos en condiciones basales

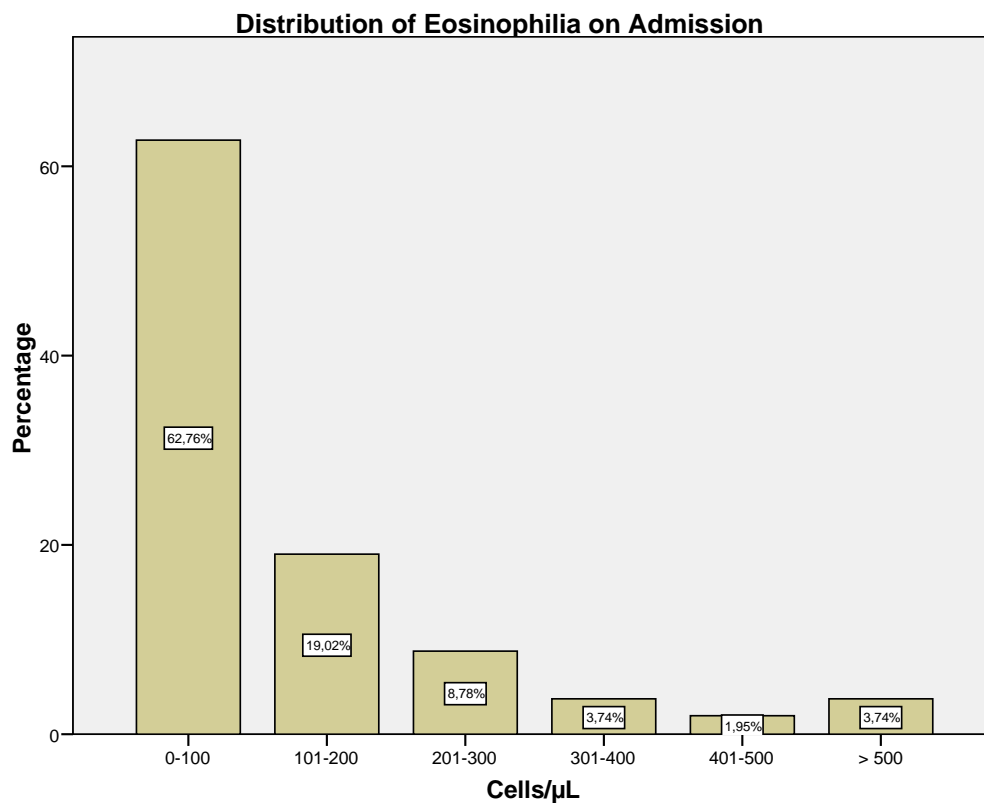
	Persistent high 150 265(43.3%)	intermittent 242(39.5%)	persistent low 105(17.2%)	p
Estancia media (días)	8.4(6.6)	8.5(5.9)	8.2(5.5)	0.906
Estancia > p75	55(20.8%)	64(26.4%)	25(23.8%)	0.319
Reingreso a 15 días	14(5.3%)	18(7.4%)	5(4.8%)	0.496
Reingreso a 30 días	33(12.5%)	53(21.9%)	18(17.1%)	0.018
EXitus ingresado	12(4.5%)	7(2.9%)	4(3.8%)	0.626
UCI	6(2.3%)	7(2.9%)	2(1.9%)	0.832
Exacerbador frecuente				0.895
≥ 2 ingresos/urgencias año previo	90(43.5%)	79(38.2%)	38(18.4%)	
Ninguno	104(43%)	95(39.3%)	43(17.8%)	

	Persistent high 300 88(14.3%)	intermittent 204(33.2%)	persistent low 323(52.5%)	p
Estancia media	7.8 (4.6)	8.3(5.2)	8.6(7.0)	0.543
Estancia > p75	17(19.3%)	51(25%)	77(23.8%)	0.569
Reingreso a 15 días	3 (3.4%)	18(8.8%)	16(5%)	0.103
Reingreso a 30 días	12(13.6%)	32(15.7%)	60(18.6%)	0.466
EXitus ingresado	2(2.3%)	7(3.4%)	14(4.3%)	0.639
UCI	1(1.1%)	3(1.5%)	11(3.4%)	0.259
Exacerbador frecuente				0.133
≥ 2 ingresos/urgencias año previo	39(18.8%)	62(30%)	106(51.2%)	
Ninguno	29(11.8%)	80(32.7%)	136(55.5%)	

	Persistent high 400 34(5.5%)	intermittent 129(21%)	persistent low 452(73.5%)	p
Estancia media	7.1(4.2)	8.2(4.9)	8.6(6.6)	0.374
Estancia > p75	5(14.7%)	31(24%)	109(24.1%)	0.456
Reingreso a 15 días	1(2.9%)	10(7.8%)	26(5.8%)	0.519
Reingreso a 30 días	4(11.8%)	23(17.8%)	77(17%)	0.697
EXitus ingresado	2(5.9%)	2(1.6%)	19(4.2%)	0.298
UCI	0(0%)	2(1.6%)	13(2.9%)	0.440
Exacerbador frecuente				0.276
≥ 2 ingresos/urgencias año previo	16(7.7%)	48(23.2%)	143(69.1%)	
Ninguno	11(4.5%)	45(18.4%)	189(77.1%)	

UCI: unidad de cuidados intensivos

Figura 3: BCE al ingreso



5.3. Utilidad pronóstica de los datos analíticos básicos en la AEPOC

Se incluyeron 615 pacientes ingresados por AEPOC durante el período de estudio. La edad media fue de 73.9 años (DE 10.6); el 86.2% eran varones. El 46.2 % de los pacientes tenían EPOC grave o muy grave y, el 83.4 %, 3 o más puntos en la escala de Charlson. La estancia media fue de 8.4 días (DE 6.2). Se consideró desfavorable la evolución de 357 pacientes (58%): tuvieron ingreso prolongado el 54%, la mortalidad hospitalaria fue del 3.7 % y reingresaron precozmente el 6%. La mortalidad al mes del alta hospitalaria del ingreso índice fue del 6.7%.

Las variables relacionadas con evolución desfavorable fueron: tener EPOC grave o muy grave según la clasificación de GOLD, la presencia de neutrofilia, la elevación de glucosa y urea, la hipoxemia, la hipercapnia, la positividad de TnT y un mayor cociente PCR /albúmina. Ser fumador activo se asocia con evolución favorable (Tabla 14). Se asocian a mortalidad a 30 días la elevación de glucosa y urea, así como la positividad de la TnT (Tabla 15). El análisis multivariante muestra relación del cociente PCR /albúmina con evolución desfavorable (OR 1.008, IC95% 1.00; 1.01), y mayor riesgo de muerte al mes del alta con la elevación de urea (OR 1.01, IC95% 1.005; 1.02) y TnT (OR 2.21, IC95% 1.06; 4.62) (tabla 16).

Tabla 14: Factores relacionados con evolución de los pacientes (análisis univariante)

	Favorable 258(42%)	Desfavorable 357(58%)	p
Male	216 (83.7%)	314 (88%)	NS
Edad media	73.3 (10.5)	74.4 (10.6)	NS
Fumador activo	83 (32.2%)	87 (24.4%)	0.03
Exfumador	156 (60.5%)	227 (63.6%)	NS
FEV1	53 (18.2)	53 (19.4)	NS
GOLD ≥ 3	99 (38.4%)	185 (51.8)	0.001
Charlson (puntos)			NS
0-2	51 (19.8%)	51 (14.3%)	
≥ 3	207 (80.2%)	305 (85.7%)	
Datos de laboratorio			
Hemoglobina < 12 mg/dL	27 (10.5)	56 (15.7)	NS
Leucocitosis	84 (32.6)	141 (39.5)	NS
Neutrofilia	174 (68.8)	282 (80.3)	0.001
PCR mg/L	54 (78.3)	67 (114.1)	NS
Fibrinógeno mg/dL	574 (114.4)	542 (113.1)	NS
Glucosa mg/dL	134 (52.2)	144 (60.5)	0.02
Urea mg/dL	48 (22.8)	55.3 (33.9)	0.002
Creatinina mg/dL	1.05 (0.45)	1.12 (0.59)	NS
Albúmina g/dL	3.8 (0.4)	3.7 (1.8)	NS
PCR/albúmina	14.9 (23.1)	21.2 (37.05)	0.03
Na ⁺ mmol/L	138 (3.4)	138 (4.9)	NS
K ⁺ mmol/L	4.4 (0.48)	4.5 (0.89)	NS
PO2 mm Hg	58 (14.7)	63 (30.4)	0.005
PCO2 mm Hg	44 (11.8)	47 (14.1)	0.005
PH	7.41 (0.05)	7.3 (0.38)	NS
TnT (+)	22 (9.9)	49 (16)	0.04
Ingresos año previo ≥ 2	51 (19.8%)	79 (22.1)	NS
SUH año previo ≥ 2	74 (28.7%)	94 (26.3)	NS

PCR: proteína C reactiva; TnT: troponina T; SUH: asistencias a la urgencia hospitalaria; NS: no significativo

Tabla 15: Mortalidad a 30 días. Análisis univariante

	Vivos 567 (93.3%)	Fallecidos 41 (6.7%)	p
Male	490 (86.4%)	34 (82.9%)	NS
Edad media	74.2 (10.3)	70.6 (13.3)	NS
Fumador activo	157 (27.7%)	11 (26.8%)	NS
Exfumador	355 (62.6%)	25 (61%)	NS
FEV1	52.9 (18.9)	50.3 (18.4)	NS
GOLD \geq 3	258 (45.5%)	21(51.2%)	NS
Charlson (puntos)			NS
0-2	99 (17.5%)	3(7.3%)	
\geq 3	467 (82.5%)	38 (92.7%)	
Estancia media (días)	8.2 (5.5)	11.3 (11.7)	NS
Estancia prolongada (P50)	307 (54.1%)	23(56.1)	NS
Datos de laboratorio			
Hemoglobina < 12 mg/dL	75 (13.2%)	6 (14.6%)	NS
Leucocitosis	210 (37%)	12 (29.3%)	NS
Neutrofilia	420 (75.5%)	31 (75.6%)	NS
PCR mg/L	60 (99.9)	63 (72.2)	NS
Fibrinógeno mg/dL	547 (109.6)	520 (72.2)	NS
Glucosa mg/dL	138 (56.5)	161 (68.2)	0.01
Urea mg/dL	51 (28.4)	71 (43.5)	0.006
Creatinina mg/dL	1.07 (0.47)	1.33 (1.04)	NS
Albúmina g/dL	3.8 (1.46)	3.4 (0.49)	NS
PCR/albúmina	17.9 (31.5)	7.2 (13.2)	NS
Na ⁺ mmol/L	139 (4.3)	140 (5.2)	NS
K ⁺ mmol/L	4.5 (0.76)	4.6 (0.66)	NS
PO2 mm Hg	60 (24.2)	65 (33.8)	NS
PCO2 mm Hg	46 (13.2)	49 (13.2)	NS
PH	7.4 (0.06)	7.2 (1.11)	NS
TnT (+)	59 (12.1%)	11(31.4%)	0.001
Reingreso precoz	36 (6.3%)	1(2.4%)	NS
Ingresos año previo \geq 2	118 (20.8%)	9 (22%)	NS
SUH año previo \geq 2	157 (27.7%)	10 (24.4%)	NS

PCR: proteína C reactiva; TnT: troponina T; SUH: asistencias a la urgencia hospitalaria; NS: no significativo

Tabla 16: Análisis multivariante

Evolución desfavorable	OR	IC 95%
PCR/albúmina	1.008	(1.00; 1.01)
Mortalidad a 30 días	OR	IC 95%
Urea	1.01	(1.005; 1.02)
TnT (+)	2.21	(1.06; 4.62)

Ajustado por edad, sexo y variables significativas en el análisis univariante

5.4. Impacto de la ansiedad y la depresión en el pronóstico de la AEPOC

Durante el período de estudio aceptaron participar 615 pacientes ingresados por AEPOC; fueron incluidos los 288 pacientes (46.8%) que cumplieron el cuestionario HAD. La edad media fue de 73.7 años (DE 10.9) y el 84.7% fueron varones. Se obtuvo diagnóstico de depresión probable en el 67.7% y de depresión establecida en el 41,7%; la ansiedad fue probable en 68.2% y establecida en el 35,4%. Un 60.4% de los pacientes presentaron síntomas conjuntos de ansiedad y depresión. La estancia media fue de 6.8 días (DE 5.6). La mortalidad hospitalaria fue del 1,4%. Durante el período de estudio tuvieron reingreso precoz 18 pacientes (6,3%) y reingreso tardío el 41%. La mortalidad a 18 meses fue del 47%. Las características basales de la población de estudio se muestran en la tabla 17. El análisis univariante muestra mayor probabilidad de reingreso tardío y menor mortalidad a 18 meses en los pacientes con ansiedad y depresión (tabla 18). El análisis multivariante relaciona depresión establecida con mayor riesgo de reingreso tardío (OR 2,06, IC 95% 1,28; 3,31) y menor riesgo de mortalidad a los 18 meses (OR 0,57, IC 95% 0,37; 0,90) (Tabla 19).

No encontramos relación significativa entre depresión probable y pronóstico; tampoco entre ansiedad y pronóstico (datos no mostrados).

Tabla 17: Descripción de la muestra

Edad media, años (DE)		73,7 (10,9)
Sexo, n (%)	varón	244(84,7)
	Mujer	44(15,3)
Fumador, n (%)	Activo	81 (28,1)
	Exfumador	177 (61,5)
	Nunca fumador	19 (6,6)
	Desconocido	11 (3,8)
FEV1% media (DE)		53,0 (19,6)
FEV1/FVC media (DE)		50,5 (13,6)
GOLD, n (%)	Leve	22 (9,6)
	Moderado	97 (42,4)
	Grave	89 (38,9)
	Muy grave	21 (9,2)
IMC, kg/m ² media (DE)		28,9 (5,8)
UCI, n (%)		1 (0,3)
Ingresos año previo, n (%)		
0		173(60,1)
1		52(18,1)
≥ 2		63(21,9%)
Urgencias año previo, n (%)		
0		117(40,6)
1		60(20,8)
≥ 2		111(38,5)
Reingreso precoz, n (%)		18 (6,3)
Reingreso tardío, n (%)		118 (41)
Mortalidad hospitalaria, n (%)		4 (1,4%)
Mortalidad a 18 meses, n (%)		135 (47%)
HAD-Ansiedad, n (%)	≥ 8 puntos	197 (68,4))
	≥ 11 puntos	102 (35,4)
HAD-Depresión, n (%)	≥ 8 puntos	195 (67,7)
	≥ 11 puntos	120 (41,7)

DE: desviación estándar; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos; HAD: escala de ansiedad y depresión hospitalaria.

Tabla 18: Probabilidad de reingreso y mortalidad en relación con la presencia de ansiedad o depresión. Análisis univariante

	Ansiedad 0-7	Ansiedad 8-10	Ansiedad \geq 11	p
Reingreso precoz, n (%)				0,36
Sí	3 (3,3)	7 (7,4)	8 (7,8)	
No	88 (96,7%)	88 (92,6)	94 (92,2)	
Reingreso tardío, n (%)				0,01
Sí	27 (29,7)	49 (51,6)	42 (41,2)	
No	64 (70,3)	46 (48,4)	60 (58,8)	
Mortalidad 6 m, n (%)				0,58
Sí	12 (13,2)	15 (15,8)	19 (18,6)	
No	79 (86,8)	80 (84,2)	83(81,4)	
Mortalidad 12 m, n (%)				0,32
Sí	17 (18,7)	26 (27,4)	21 (20,8)	
No	74 (81,3)	69 (72,6)	80 (79,2)	
Mortalidad 18 m, n (%)				0,03
Sí	53 (58,2)	41 (43,2)	41 (40,6)	
No	38 (41,8)	54 (56,8)	60 (59,4)	

	Depresión 0-7	Depresión 8-10	Depresión \geq 11	p
Reingreso precoz, n (%)				0,3
Sí	3 (3,2)	5 (6,7)	10 (8,3)	
No	90 (96,8)	70(93,3)	110 (91,7)	
Reingreso tardío, n (%)				0,008
Sí	26 (28)	36 (48)	56 (46,7)	
No	67 (72)	39 (52)	64 (53,3)	
Mortalidad 6 m, n (%)				0,45
Sí	12 (12,9)	15 (20)	19 (15,8)	
No	81 (87,1)	60 (80)	101 (84,2)	
Mortalidad 12 m, n (%)				0,2
Sí	15(16,1)	20 (26,7)	29 (24,4)	
No	78 (83,9)	55 (73,3)	90 (75,6)	
Mortalidad 18 m, n (%)				0,001
Sí	52 (63,4)	29 (38,7)	47 (39,5)	
No	34 (36,6)	46 (61,3)	72 (60,5)	

Tabla 19: Probabilidad de reingreso y mortalidad en relación con la presencia de ansiedad o depresión. Análisis multivariante

	Reingreso precoz	Reingreso tardío	Mortalidad 18 meses
Ansiedad OR (IC 95%)			
HAD-A < 11	1	1	1
HAD-A ≥ 11	1.01 (0.26; 3.91)	1,27 (0,81;2,00)	0,70 (0,98;1,00)
Depresión OR (IC 95%)			
HAD-D < 11	1	1	1
HAD-D ≥ 11	0,67 (0,16; 2,75)	2,06 (1,28; 3,31)	0,57 (0,37; 0,90)

Ajustado por edad, sexo, FEV1, ingresos en el año previo, asistencia a urgencia hospitalaria año previo

6. DISCUSIÓN

6.1. Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de la AEPOC

La prevalencia de hiponatremia en pacientes ingresados por AEPOC en nuestro estudio es del 10,8%, superior a la referida por Cuesta et al. en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (157) , pero menor que la de pacientes hospitalizados por distintas causas, incluyendo AEPOC (14, 158, 159, 263, 264). Además de la baja prevalencia de hiponatremia, también parece reseñable la ausencia de casos moderados y graves, a pesar del elevado porcentaje de pacientes con factores de riesgo para para desarrollarla (insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, cáncer y determinados tratamientos).

Los factores relacionados con evolución desfavorable en nuestro trabajo fueron la hiponatremia, la neumonía y el no ser usuario de oxígeno domiciliario previo al ingreso. Asimismo observamos algunas características diferenciales entre los pacientes con hiponatremia y los que tienen niveles de sodio en rango normal: los pacientes con hiponatremia presentan mayor prevalencia de FA, de radiografía de tórax con derrame pleural y de estancia prolongada, y estas asociaciones lo fueron de manera independiente.

La mayor prevalencia de FA en los pacientes con hiponatremia podría explicarse por la capacidad arritmogénica de esta, que aparecería como consecuencia de una serie de modificaciones en las propiedades y actividad eléctrica del nodo sinusal y venas pulmonares, que facilitarían la aparición de FA (265, 266).

Estudios recientes muestran derrame pleural en la radiografía de tórax realizada al 33-50% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda, y que el derrame pleural se asocia con una tasa elevada de eventos adversos tras el alta hospitalaria (reingreso, nuevo episodio de insuficiencia cardíaca o fallecimiento) (267, 268).

En nuestro caso, existía antecedente de insuficiencia cardíaca en el 30% de los pacientes, y el derrame pleural se vio en el 12%. Aunque no hemos encontrado relación entre derrame pleural y evolución desfavorable sí hemos visto que, en los pacientes con hiponatremia, casi el 22% tenían también derrame pleural. Los mecanismos compensadores que se ponen en marcha para contrarrestar el bajo gasto de un corazón con insuficiencia cardíaca incluyen la estimulación del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, el sistema nervioso simpático y la liberación de vasopresina, que contribuyen al aumento de volumen y, por tanto, a la hiponatremia y al derrame pleural (269).

Estudios previos, con el mismo corte de niveles de sodio para la definición de hiponatremia (< 135 mEq/L), han encontrado resultados similares a los nuestros. Chalela et al. relacionan la hiponatremia con mayor estancia y mortalidad hospitalaria en los pacientes que ingresan por AEPOC (14). Al Mawed et al. refieren que la hiponatremia se asocia de manera independiente con mortalidad hospitalaria y aumento de dependencia o necesidad de cuidados tras el alta, independientemente del diagnóstico que motivó el ingreso, incluyendo AEPOC (264).

El riesgo de reingreso en los primeros 30 días tras el alta por un episodio de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en los pacientes con hiponatremia persistente, independientemente de la gravedad de la insuficiencia cardíaca (270).

La neumonía es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con EPOC y se ha visto que se asocia con mayor estancia media y menor supervivencia (271, 272). Pero además, la hiponatremia aparece en el 8-31% de los adultos con neumonía, puede ser de carácter leve y asintomática (33), y se asocia con resultados adversos como mayor mortalidad hospitalaria, necesidad de cuidados intensivos y mayor estancia media (157, 273, 274). La causalidad de hiponatremia y neumonía es incierta, aunque parece que el síndrome de secreción inadecuada de ADH tiene un papel importante en esta asociación (157). Otros factores contribuyentes podrían ser pérdidas de volumen y sodio a través de pulmón y piel como consecuencia de la hiperventilación y la fiebre que aparece en los pacientes con neumonía, o la supresión suprarrenal debida a tratamiento esteroideo, incluso inhalado, frecuente en los pacientes con EPOC (275).

En nuestro estudio la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) reduce el riesgo de mal pronóstico. Aunque se sabe que la OCD aumenta la supervivencia, reduce la tasa de ingreso y mejora la calidad de vida en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica (276, 277), la relación entre OCD y la evolución del paciente tras un episodio de AEPOC no ha sido claramente establecida. Sin embargo, en la literatura reciente encontramos resultados aparentemente contradictorios en la relación entre OCD y pronóstico tras AEPOC: aumenta la mortalidad, la tasa de ingresos y la estancia media según algunos estudios (278-280); pero los pacientes con OCD tendrían mayor tasa de

supervivencia tras ingreso en UCI y reducción en el número de ingresos según otros autores (281, 282).

El mejor pronóstico de los pacientes con OCD podría ser explicada por un seguimiento médico más estricto, la optimización del tratamiento basal, la educación sanitaria continuada y la mejora del cumplimiento terapéutico, con el consecuente impacto favorable en la evolución (10, 283, 284), y en la identificación precoz de las AEPOC, que permitiría un manejo precoz de las mismas (12, 285, 286). También se ha observado que los pacientes con OCD tienen menor frecuencia de acidosis respiratoria durante las agudizaciones (que sería indicador de menor gravedad de la agudización) que aquellos que no reciben OCD (282). Se han identificado otros mecanismos fisiopatológicos, aún no suficientemente aclarados, como el impacto de la OCD en la expresión de determinados genes mitocondriales en los pacientes con EPOC, que podría explicar estas diferencias en la evolución de la enfermedad (287).

6.2. Variabilidad del recuento de eosinófilos en sangre periférica en el pronóstico de la de la AEPOC

Nuestro estudio confirma una variabilidad significativa en la BEC de los pacientes con EPOC a lo largo del tiempo. Aunque la mayoría permaneció en el mismo grupo en las 3 mediciones, el 40,4% de todos los pacientes en un punto de corte de BEC de 150 células/ μ L y el 34,3% en un punto de corte de BEC de 300 células/ μ L cambiaron de grupo. Estos datos son similares a los reportados por Casanova et al, con el mismo punto de corte de 300 células/ μ L y 3 mediciones, donde el 43,9% de todos los pacientes en la cohorte CHAIN y el 30,2% en la cohorte BODE cambian de grupo durante el seguimiento (222).

Otros autores obtienen diferentes tasas de pacientes que cambian de grupo a lo largo del tiempo, oscilando entre el 16,4% y el 65%. Sin embargo, es difícil establecer comparaciones ya que utilizan diferentes metodologías, con diferentes puntos de corte o un número diferente de registros de BEC (22, 23, 214, 221, 223, 288).

Nos preguntamos si esta variabilidad conocida de BEC podría ser uno de los factores detrás de la discrepancia entre los diferentes estudios, en cuyo caso el establecimiento de grupos persistentemente altos o persistentemente bajos podría ser un mejor indicador

del fenotipo eosinofílico y podría aclarar la relación entre BEC y el pronóstico de la EPOC. Sin embargo, no se observó relación entre la BEC y el pronóstico de los pacientes con EPOC en ninguno de los indicadores evaluados en nuestra población.

Aunque parece haber una diferencia significativa en el reingreso a 30 días en el grupo de corte de $150 \text{ cell}/\mu\text{L}$, esta asociación desaparece si realizamos un análisis multivariante ajustado por otras variables, e independientemente del tratamiento con corticoides y de los ingresos por agudización en el año previo, que fue similar en los 3 grupos. Singh et al tampoco encuentran asociación sólida entre el BEC y el riesgo de AEPOC, aunque informan de una tendencia a tasas más bajas de AEPOC en los pacientes con $\leq 150 \text{ cell}/\mu\text{L}$, resultado probablemente interferido por el uso de corticoides, aunque sí consideran las agudizaciones previas como el mejor predictor de futuras agudizaciones, de manera consistente con mostrado en la literatura (289).

Otros artículos que evalúan BEC con al menos dos registros muestran resultados contradictorios. Algunos autores coinciden con nuestros resultados y no observan diferencias en la tasa de exacerbaciones en función del nivel de BEC (22, 221, 222, 288, 290). Sin embargo, otros investigadores informan un mayor riesgo de exacerbaciones en pacientes con una BEC persistente $\geq 300 \text{ células}/\mu\text{L}$ (214, 291), y una mayor supervivencia en pacientes con una BEC persistentemente alta en comparación con una BEC persistentemente baja o intermitente (222, 288, 290).

Hemos encontrado un único artículo que analiza la estabilidad de los niveles de BEC y la estancia hospitalaria, que se informó es más corta para los pacientes predominantemente eosinofílicos (290). Los resultados reportados por otros autores, que observaron una distribución en forma de U en el riesgo de exacerbaciones, dificultan la interpretación correcta del valor de BEC como biomarcador pronóstico en la EPOC. Vedel-Krogh y col. encontraron más exacerbaciones en los grupos por debajo de $130 \text{ células} / \mu\text{L}$ y en aquellos por encima de $340 \text{ células} / \mu\text{L}$ (215), observación similar a la de Miravittles et al., con un mayor número de exacerbaciones en pacientes por debajo de $150 \text{ células}/\mu\text{L}$ y en aquellos por encima de $500 \text{ células}/\mu\text{L}$ (292).

Al menos en parte, las discrepancias en los resultados observados pueden deberse a diferencias metodológicas que son relevantes en algunos casos, como la edad media de los pacientes incluidos (62-71 años), el FEV1 basal (48% -68%), el porcentaje de

pacientes varones (51% -85%), y los puntos de corte, que es el valor absoluto de BEC en algunos casos y el porcentaje en otros (22, 222, 288, 291).

Las diferencias de resultados obtenidos en los diferentes estudios podrían estar relacionadas con el hecho de que el BEC no es útil como indicador pronóstico en la EPOC, o que es útil solo en algunos subgrupos de pacientes. Así, una BEC por encima de 300 se ha informado recientemente como un buen predictor de futuras exacerbaciones en pacientes con dos o más exacerbaciones en el año anterior, pero no en pacientes sin exacerbaciones (291). Sin embargo, este hallazgo tampoco está sólidamente establecido en la literatura, ya que en un metaanálisis reciente se ha reportado el resultado contrario, vinculando una BEC alta con un mayor riesgo de exacerbaciones en aquellos pacientes sin ingresos hospitalarios en el año anterior (293).

Finalmente, otros aspectos a considerar al interpretar la utilidad de la BEC como factor pronóstico en la EPOC serían la correlación entre la BEC y la actividad de los eosinófilos en el sistema respiratorio, el método de medición, que puede diferir entre laboratorios; y los tratamientos realizados, cuya respuesta puede diferir en función de los niveles de BEC (21).

6.3. Utilidad pronóstica de los datos analíticos básicos en la AEPOC

En nuestro estudio se ha observado peor pronóstico de los pacientes con AEPOC cuando presentan elevación del cociente PCR/albúmina, de la urea o de la TnT. La inflamación es uno de los factores relevantes en la fisiopatología de la EPOC, y por tanto, diversos indicadores de inflamación han sido evaluados como factores pronóstico en esta enfermedad (9).

El cociente PCR/albúmina, que aporta información sobre inflamación y estado nutricional, parece ser un mejor predictor de pronóstico en diversas enfermedades que cada uno de estos parámetros individualmente (225, 230, 294, 295). Así, Oh J et al encuentran asociación entre el cociente PCR/albúmina determinada en el servicio de urgencias y la mortalidad hospitalaria por cualquier causa en pacientes mayores de 65 años (294). Yao et al. evalúan la mortalidad a 28 días en pacientes con AEPOC e insuficiencia cardíaca e incluyen entre los factores de riesgo el cociente PCR/albúmina, que es mayor en los que fallecen (225). Aunque la insuficiencia cardíaca es una

comorbilidad muy frecuente en la EPOC, sólo el 7.6% de nuestros pacientes ingresaron con insuficiencia cardíaca descompensada además de la AEPOC, lo que podría explicar la escasa fuerza de la relación con evolución desfavorable, y el que la razón PCR/albúmina no sea factor de riesgo de mortalidad. En un sub-análisis realizado sólo en los pacientes con ambos diagnósticos se pierde la asociación, pero la muestra es de pequeño tamaño (46 pacientes, datos no mostrados). Ranzani et al. relacionan PCR/albúmina con mortalidad a 3 meses en pacientes sépticos ingresados en UCI (230), y Wong et al proponen PCR/albúmina como marcador de inflamación y estado nutricional en pacientes en hemodiálisis (295). Otro estudio que evalúa mortalidad en pacientes críticos ingresados en UCI, propone PCR/albúmina como marcador de riesgo de mortalidad, sin embargo con menor poder predictivo que albúmina sola, APACHE II o índice de Charlson (18), por lo que cuestiona la utilidad de PCR/albúmina como predictor de mortalidad a 30 días, coincidiendo con nuestros hallazgos. Un estudio posterior, realizado con pacientes ingresados por AEPOC, muestra mayor riesgo de reingreso en los pacientes con menor cociente PCR/albúmina (296), contrariamente a nuestros resultados, que incluyen el reingreso precoz en la evolución desfavorable. Zemans et al. (16), en un estudio realizado con pacientes de COPDGene y ECLIPSE, concluyen que determinadas agrupaciones de biomarcadores, que incluyen PCR y fibrinógeno, tienen mayor poder predictivo en la EPOC que los biomarcadores analizados individualmente. Sin embargo, sugieren que para predecir futuras AEPOC tiene más peso el antecedente de agudización, y que los biomarcadores no proporcionan información adicional. Mathioudakis et al. (17), defienden que la elevación simultánea de PCR, fibrinógeno y recuento de leucocitos en sangre periférica predice riesgo de agudización, fundamentalmente en el subgrupo de pacientes con historia de agudizaciones previas o peor FEV1, por lo que los biomarcadores aportarían poco en la predicción de AEPOC. Por otra parte, los biomarcadores de inflamación no suelen mantenerse estables en el tiempo, y desconocemos si esos cambios reflejan la evolución de los pacientes o un cambio en su pronóstico (26).

En nuestro estudio no hay relación de PCR, albúmina, fibrinógeno, FEV1 ni agudizaciones graves en el año previo con pronóstico a corto plazo. Al contrario que otros estudios, no hemos valorado el riesgo de agudizaciones futuras, excepto las ocurridas durante los primeros 15 días que llevaron a reingreso, que probablemente

tenga más relación con las características de esta agudización y con los cuidados proporcionados durante el ingreso índice que con la gravedad basal de la EPOC (260).

La variabilidad entre los resultados de la literatura y los nuestros podrían deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas o en la metodología utilizada: menor edad en algunos casos (18, 230, 295, 296), mayor porcentaje de mujeres incluidas en el análisis (18, 230, 294) ; mayor estancia media y mayor tasa de mortalidad hospitalaria en otros (18, 225, 294), pacientes con comorbilidades descompensadas o ingreso en UCI (18, 225, 230, 295), evaluación de riesgo de agudización o mortalidad a más largo plazo (16, 17, 26, 226, 230) , o bien resultados obtenidos de estudios no originales en otros casos (17, 26).

La elevación de la urea, indicativa de disfunción cardíaca y renal y de activación neurohormonal desfavorable, es un signo de mal pronóstico en diferentes enfermedades (231, 232). Trabajos previos relacionan elevación de urea en pacientes ingresados con AEPOC con mortalidad hospitalaria y mortalidad a 30 días (17, 231-233, 297). Además, la urea se incluye en diversas escalas de pronóstico validadas en EPOC (13, 297). Se proponen diversos mecanismos para explicar esta asociación: elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con EPOC, las infecciones como causa de agudización y el uso de corticoides, que aumentan el catabolismo y favorecen la reabsorción de urea a nivel renal, dando lugar a su elevación en sangre periférica, incluso con valores de creatinina normales, como ocurre en nuestro trabajo (298-300). Contrariamente a los resultados de otros autores, nosotros no encontramos relación de la uremia con la mortalidad hospitalaria, lo que podría explicarse por diferencias metodológicas (estudios retrospectivos), diferencias poblacionales (en edad y porcentaje de varones incluidos) y diferencias de mortalidad hospitalaria (232, 233).

En nuestro estudio, el factor de riesgo con asociación más fuerte para mortalidad a 30 días es la elevación de troponina T durante el ingreso. Waschki et al. encuentran asociación entre troponina I y mortalidad en la cohorte de COSYCONET (301). Otros autores muestran que la elevación de troponina T en el ingreso por AEPOC aumenta la probabilidad de muerte en el primer mes tras el alta, y lo relacionan con disfunción cardíaca no detectada con la evaluación clínica y las pruebas complementarias realizadas a esos pacientes, coincidiendo con nuestros resultados (19, 237, 302). Sin embargo, los mecanismos que expliquen la progresión de daño cardíaco durante la

AEPOC no han sido establecidos, aunque se han propuesto algunos: factores de riesgo común entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares, como el tabaco o la edad avanzada; compromiso agudo de la circulación pulmonar o daño transitorio en el miocardio durante la AEPOC, aunque no haya evidencia de enfermedad cardíaca subyacente; o elevación indirecta de troponina en la AEPOC, mediada por el aumento de inflamación sistémica (236, 238, 303). Se ha relacionado la elevación de TnT con pronóstico no sólo en AEPOC, sino también en pacientes con EPOC ingresados por neumonía (303). En nuestra población casi el 21% de los pacientes ingresados por AEPOC tenían consolidación en la radiografía de tórax. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la TnT entre los pacientes con y sin neumonía, lo que parece indicar que la causa de la inflamación sistémica tiene poca relevancia en la EPOC (datos no mostrados).

6.4. Impacto de la ansiedad y la depresión en el pronóstico de la AEPOC

Los datos aportados por diferentes estudios ofrecen un amplio rango en la estimación de la prevalencia de depresión y ansiedad en los pacientes con EPOC, probablemente en relación no sólo con diferencias entre las distintas poblaciones, sino también en las escalas y herramientas utilizadas en el diagnóstico. Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC, entre los que se incluyen la disnea grave, el ser fumador, la presencia de otras comorbilidades, el bajo nivel educativo, el bajo estatus socioeconómico y, en general, la peor calidad de vida (304). La prevalencia de ansiedad y depresión es elevada entre nuestros pacientes, y mayor que la de pacientes con EPOC de algunos trabajos anteriores (239, 305-308). Estas diferencias podrían explicarse en parte por la mayor edad de nuestra población o por el menor porcentaje de varones incluidos por otros autores (239, 306). Sin embargo, los valores son similares a los de Phan et al. cuando ambas entidades se presentan conjuntamente (309). Además, la presencia de síntomas depresivos en pacientes con EPOC se asocia con aumento de agudizaciones graves, reducción de la actividad física, aumento de la disnea y deterioro de la calidad de vida (28, 241, 308), lo que sugiere que la depresión empeora la evolución de la EPOC. Un

estudio reciente muestra que la prevalencia de depresión en la EPOC es mayor en los agudizadores frecuentes y que la depresión es más grave en pacientes con EPOC avanzada (244).

En nuestra población, los pacientes con depresión tienen mayor riesgo de reingreso por AEPOC, independientemente de la función pulmonar y de las agudizaciones graves ocurridas en el año previo, evaluadas como asistencia a los servicios de urgencias o ingreso hospitalario. Lecheler et al., en una revisión sistemática muestran tasas elevadas de reingreso en pacientes con depresión hospitalizados por AEPOC (245). De manera similar a nuestros resultados, otros autores relacionan depresión con reingreso, pero sin relación significativa con la ansiedad (239, 310). El meta-análisis de Laurin et al. también mostró asociación entre depresión y riesgo de AEPOC, relación no encontrada para la ansiedad (311). Otros autores, por el contrario, refieren mayor riesgo de AEPOC en pacientes con ansiedad (312).

Las diferencias de resultados entre los estudios podrían estar en relación con la heterogeneidad entre poblaciones estudiadas y la variabilidad en la definición de AEPOC (cambios en síntomas y tratamiento, pacientes ambulatorios u hospitalizados, inclusión o no de comorbilidades...), así como en la diversidad de métodos utilizados para evaluación de ansiedad y depresión.

Las agudizaciones de EPOC parecen indicar un elevado riesgo de mortalidad, que supera el 26% en el año siguiente a una agudización que requiere ingreso hospitalario (147). Diversos autores han relacionado la ansiedad y la depresión con un mayor riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria (245, 246). En nuestro estudio no sólo no hemos encontrado relación de ansiedad y depresión con mortalidad, sino que, sorprendentemente, la mortalidad a 18 meses es menor en pacientes con depresión. Estudios previos encuentran un ligero efecto protector de la ansiedad en la mortalidad hospitalaria (247) o mayor ansiedad en mujeres que en hombres en los pacientes con EPOC, pero sin diferencias en mortalidad a 3 años tras ajustar por edad y FEV1 (313). En el trabajo de Zilz et al. depresión y ansiedad no se asocian con supervivencia en EPOC grave (314). Tampoco hay relación entre depresión grave y mortalidad en EPOC estable en el estudio de Maters et al (248). Es posible que los cuidados recibidos tras el ingreso hayan sido diferentes y los controles más exhaustivos en los pacientes con EPOC y depresión establecida, influyendo en la menor tasa de mortalidad de este grupo;

desafortunadamente, no disponemos de esta información, por lo que carecemos de una explicación sólida para este inesperado hallazgo.

Los mecanismos fisiopatológicos que expliquen el efecto de la depresión en la AEPOC no son bien conocidas, aunque entre ambas parecen existir síntomas comunes y una relación bidireccional: la EPOC aumenta el riesgo de depresión, y los pacientes con EPOC presentan síntomas de depresión y ansiedad con mayor frecuencia que la población general (28). Se ha propuesto una interacción entre causas psicofisiológicas, comportamentales y psicosociales. La depresión conlleva sentimientos de impotencia, aislamiento, desesperanza y miedo que dan lugar a una pérdida de la autoconfianza, desinterés por el autocuidado, peor adherencia al tratamiento y mayor probabilidad de mantener el tabaquismo (241, 315), contribuyendo a la aparición de AEPOC. La afectación de las funciones cognitivas que acompaña a la depresión puede conducir a una percepción más grave de la disnea, aumentando la frecuentación a los servicios sanitarios y, por tanto, la posibilidad de ingreso. La depresión se asocia a estrés crónico, que da lugar a activación mantenida del sistema nervioso simpático y a un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica; ambas pueden comprometer al sistema inmune, favoreciendo la aparición de infecciones y aumentando la frecuencia de agudizaciones (243, 311). La percepción del ánimo depresivo como reacción normal al hecho de padecer una enfermedad crónica e incurable puede perpetuar los síntomas, al no realizar una búsqueda activa de alteraciones del estado de ánimo como parte del plan diagnóstico y terapéutico de estos pacientes (315). Los episodios de AEPOC, que con frecuencia conllevan hospitalización, contribuyen a mantener la desesperanza y el ánimo depresivo, cerrando el círculo (316).

7. LIMITACIONES

Este estudio tiene una serie de limitaciones:

- En torno al 20 % de los pacientes no disponían de espirometría. En estos casos el diagnóstico de EPOC fue validado en base a los síntomas, historia de tabaquismo y datos compatibles en la radiografía de tórax, tras supervisión por los neumólogos del equipo investigador, pero la gravedad de la EPOC no ha podido ser establecida. Aunque estos criterios de diagnóstico han sido aceptados en estudios previos, es posible que los resultados se hayan visto afectados.
- Consideramos AEPOC sólo a los pacientes que han tenido un ingreso hospitalario, por lo que es posible una subestimación en el número de agudizaciones ocurridas: las tratadas en los servicios de urgencias o en Atención Primaria no han sido evaluadas.
- La causa de la hiponatremia no ha sido establecida. El que únicamente contemos con casos leves de hiponatremia no permite comprobar la influencia de los niveles de sodio en los resultados clínicos. No se evaluaron tratamientos dirigidos a corregir la hiponatremia.
- Los pacientes incluidos siguieron su tratamiento inicial y recibieron medicación para controlar las agudizaciones según lo decidido por sus médicos, por lo que no descartamos que los resultados obtenidos puedan haber sido afectados por un sesgo de indicación.
- Aunque este estudio no fue diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento con esteroides, la alta proporción de pacientes que requieren corticosteroides inhalados (alrededor del 64%) o corticoides sistémicos durante el ingreso (88,9%) pueden haber afectado los resultados, aunque los pacientes de los subgrupos analizados según el BEC no mostró diferencias significativas en relación al uso de corticoides.
- En la evaluación de datos de laboratorio como predictores de evolución no hemos tenido en cuenta los tratamientos administrados durante el ingreso,

fundamentalmente diuréticos y corticoides, que podrían dar lugar a perfiles diferentes de pacientes e influir en los resultados. Sólo tenemos datos de TnT al ingreso, por lo que no disponemos de información acerca de la evolución de la disfunción cardíaca. Otros predictores de mortalidad en EPOC, como el índice de masa corporal, la tolerancia al ejercicio (6MWD) o la disnea basal (eMRCD) no han sido evaluados.

- Sólo el 46.7% de los ingresados por AEPOC cumplimentaron el cuestionario HAD de evaluación, lo que podría ser un sesgo en la estimación de ansiedad y depresión en este colectivo. Hemos utilizado la escala HAD, que a pesar de ser de uso frecuente y haber sido validada en pacientes con EPOC, parece no discriminar claramente entre depresión y ansiedad (316), lo que podría explicar en parte las diferencias con los resultados obtenidos en otros estudios. Desconocemos si hubo variación en la autopercepción de ansiedad o depresión durante el período de estudio, ya que la evaluación de síntomas se hizo únicamente en el ingreso inicial; tampoco disponemos de información acerca del tratamiento o intervenciones dirigidas a la mejora de ansiedad y depresión en estos pacientes, por lo que no podemos explicar qué otras variables han influido en el pronóstico.
- La naturaleza observacional del estudio impide establecer causalidad y excluir factores de confusión residuales.

8. CONCLUSIONES

- La hiponatremia es relativamente frecuente en los pacientes hospitalizados por AEPOC y tiene importantes implicaciones pronósticas, incluso cuando es de carácter leve.
- Aunque es posible que el BEC sea de utilidad como biomarcador en algunos subgrupos de pacientes o en aspectos como la optimización de algunos tratamientos, los resultados de nuestro estudio no parecen sustentarlo: no encontramos relación entre BEC y pronóstico tras ingreso por AEPOC.
- La elevación del cociente PCR/albumina, de urea y de TnT son factores de mal pronóstico a corto plazo en pacientes que ingresan por AEPOC. La comorbilidad cardiovascular y la inflamación sistémica podrían explicar estos hallazgos.
- La prevalencia de ansiedad y depresión en la EPOC es elevada. La depresión parece ser un factor independiente para la AEPOC, por lo que la detección precoz y un abordaje multidisciplinar podrían mejorar el pronóstico de ambas entidades.
- La utilidad de estos resultados estaría en la identificación de subpoblaciones de pacientes susceptibles de monitorización estrecha o de tratamiento individualizado.

9. REFERENCIAS

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5):4-5.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
4. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15076.
5. 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 (Engl Ed)*. 2021.
6. Gonzalez Barcala FJ, Pose Reino A, Paz Esquete JJ, De la Fuente Cid R, Masa Vazquez LA, Alvarez Calderon P, et al. Hospital at home for acute respiratory patients. *Eur J Intern Med*. 2006;17(6):402-7.
7. García Sanz M, Doval Oubiña L, González Barcala FJ. Home Hospitalization in Pulmonology: Efficient Management and High Patient Satisfaction. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(8):479-80.
8. Izquierdo JL, Morena D, González Y, Paredero JM, Pérez B, Graziani D, et al. Clinical Management of COPD in a Real-World Setting. A Big Data Analysis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(2):94-100.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Report 2021. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. Acceso el 4 de octubre de 2021.
10. Díaz López JM, Giran González B, Alcázar-Navarrete B. Personalized Medicine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: How Close Are We? *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(7):420-1.
11. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. GesEPOC 2021: One More Step Towards Personalized Treatment of COPD. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):9-10.
12. García Sanz MT, González Barcala FJ. Establishing the Prognosis of COPD Exacerbations Using Risk Scales from the Point of View of the Emergency Department. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(2):63-4.
13. Gayaf M, Karadeniz G, Güldaval F, Polat G, Türk M. Which one is superior in predicting 30 and 90 days mortality after COPD exacerbation: DECAF, CURB-65, PSI, BAP-65, PLR, NLR. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):845-51.
14. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ, Valera-Hernández L, Montoya-Rangel C, Badenes D, et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. *Respir Med*. 2016;117:237-42.
15. Mycroft K, Krenke R, Górska K. Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2565-74.
16. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):117.
17. Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, Singanayagam A, Dransfield MT, Jensen JS, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax*. 2020;75(6):520-7.

18. Oh TK, Song IA, Lee JH. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):14977.
19. Shafuddin E, Chang C, Hancox R. Cardiac biomarkers and outcomes of COPD exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA4290.
20. Gonzalez-Barcala FJ, San-Jose ME, Nieto-Fontarigo JJ, Calvo-Alvarez U, Carreira JM, Garcia-Sanz MT, et al. Blood eosinophils could be useful as a biomarker in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2019:e13423.
21. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):660-71.
22. Landis S, Suruki R, Maskell J, Bonar K, Hilton E, Compton C. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood Eosinophil Levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Copd*. 2018;15(2):177-84.
23. Schumann DM, Tamm M, Kostikas K, Stolz D. Stability of the Blood Eosinophilic Phenotype in Stable and Exacerbated COPD. *Chest*. 2019;156(3):456-65.
24. Putcha N, Fawzy A, Paul GG, Lambert AA, Psoter KJ, Sidhaye VK, et al. Anemia and Adverse Outcomes in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population with a High Burden of Comorbidities. An Analysis from SPIROMICS. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(6):710-7.
25. García-Sanz MT, Cánive-Gómez JC, García-Couceiro N, Senín-Rial L, Alonso-Acuña S, Barreiro-García A, et al. Factors associated with the incidence of serious adverse events in patients admitted with COPD acute exacerbation. *Ir J Med Sci*. 2017;186(2):477-83.
26. Milne S, Sin DD. Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Gateway to Precision Medicine. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):383-94.
27. Fawzy A, Putcha N, Paulin LM, Aaron CP, Labaki WW, Han MK, et al. Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPDGene cohorts. *Respir Res*. 2018;19(1):20.
28. García-Sanz MT, González-Barcala FJ. COPD is more than just lung function: Let's not forget depression. *Arch Bronconeumol*. 2021.
29. Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu JF. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3323-8.
30. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
31. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss(Spec Iss):3-12.
32. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
33. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):223-9.
34. WHO | COPD: Burden. WHO, 2018. . Noviembre 2018.
35. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
36. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060.
37. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.
38. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):543-50.

39. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
40. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2019;95(1):53-62.
41. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.
42. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:597-611.
43. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(4):414-20.
44. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1034-41.
45. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2152-8.
46. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):243-52.
47. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):825-34.
48. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851-8.
49. Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:683-93.
50. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Bmj*. 1991;303(6804):671-5.
51. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. 1993;152(1):55-8.
52. Zamarro García C, Bernabé Barrios MJ, Santamaría Rodríguez B, Rodríguez Hermosa JL. Smoking in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Suppl 8:3-9.
53. Soumagne T, Caillaud D, Degano B, Dalphin JC. [Differences and similarities between occupational and tobacco induced COPD]. *Rev Mal Respir*. 2017;34(6):607-17.
54. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
55. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370(9589):751-7.
56. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
57. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):557-65.

58. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Lo Cascio N, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol.* 2006;1:11.
59. Fishwick D, Sen D, Barber C, Bradshaw L, Robinson E, Sumner J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med (Lond).* 2015;65(4):270-82.
60. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):721-7.
61. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet.* 2005;366(9480):104-6.
62. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med.* 2014;11(3):e1001621.
63. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1):e000246.
64. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(3):408-21.
65. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 1990;11(3):375-87.
66. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Al Ghobain M, Cherkaski H, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
67. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):159-70.
68. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet.* 2011;378(9795):991-6.
69. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004;126(1):59-65.
70. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003;58(4):322-7.
71. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(1):62-8.
72. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 2000;356(9238):1313-7.
73. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 Pt 1):1802-11.
74. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):662-72.
75. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax.* 2009;64(10):894-900.
76. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest.* 2011;140(3):626-33.

77. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-7.
78. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(2):e193-e202.
79. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015;32:138-46.
80. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-72.
81. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15(1):122.
82. Norman E, Mylotte A, Watson P. Factors associated with length of stay and re-admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:A508.
83. Cook N, Gey J, Oezel B, Mackay AJ, Kumari C, Kaur VP, et al. Impact of cough and mucus on COPD patients: primary insights from an exploratory study with an Online Patient Community. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1365-76.
84. Stockwell RE, Chin M, Johnson GR, Wood ME, Sherrard LJ, Ballard E, et al. Transmission of bacteria in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease: Low burden of cough aerosols. *Respirology*. 2019;24(10):980-7.
85. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):1-5.
86. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1151-6.
87. Roberts NJ, Patel IS, Partridge MR. The diagnosis of COPD in primary care; gender differences and the role of spirometry. *Respir Med*. 2016;111:60-3.
88. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Erratum to "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary" *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-49. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):411-2.
89. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(6):443-50.
90. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
91. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9.
92. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Archivos de Bronconeumología*. 2017;53(6):324-35.
93. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.

94. Martínez-García M, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130-7.
95. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11(1):58.
96. Marçôa R, Rodrigues DM, Dias M, Ladeira I, Vaz AP, Lima R, et al. Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: Comparison with GOLD 2011. *Copd*. 2018;15(1):21-6.
97. Mulpuru S, Li L, Ye L, Hatchette T, Andrew MK, Ambrose A, et al. Effectiveness of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Risk Factors for Severe Outcomes in Hospitalized Patients With COPD. *Chest*. 2019;155(1):69-78.
98. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):Cd002733.
99. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd001390.
100. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care*. 2018;63(6):734-48.
101. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(5):185-200.
102. Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-27.
103. Stoller JK, Snider GL, Brantly ML, Fallat RJ, Stockley RA, Turino GM, et al. [American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Pneumologie*. 2005;59(1):36-68.
104. da Costa CH, Noronha Filho AJ, Marques ESRMF, da Cruz TF, de Oliveira Monteiro V, Pio M, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary? *BMC Res Notes*. 2019;12(1):10.
105. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C, Behalf of Alpha One International R. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):149.
106. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-84.
107. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest*. 2014;145(5):972-80.
108. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019;25(3):168-76.
109. Høiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Søyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2011;66(9):775-81.
110. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013;162(4):237-51.
111. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):138-48.
112. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J*. 2016;48(3):880-8.

113. Rusinowicz T, Zielonka TM, Zycinska K. Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1022:53-62.
114. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004;125(6):2309-21.
115. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1491-501.
116. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817-26.
117. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res.* 2010;11(1):149.
118. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9356):449-56.
119. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest.* 2012;142(2):298-304.
120. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):e199-267.
121. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FM, Gläser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):189-97.
122. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):155-61.
123. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):604-11.
124. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):60-7.
125. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-9.
126. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax.* 2013;68 Suppl 2:ii1-30.
127. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60532.
128. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962-9.
129. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax.* 2000;55(8):635-42.
130. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):400-7.

131. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):823-31.
132. Tyl M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer and COPD - growing clinical problem. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(253):5-9.
133. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):285-91.
134. Oelsner EC, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, Folsom AR, Kawut SM, et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax*. 2016;71(7):624-32.
135. Du W, Liu J, Zhou J, Ye D, OuYang Y, Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:665-74.
136. Sun WL, Wang JL, Jia GH, Mi WJ, Liao YX, Huang YW, et al. Impact of obstructive sleep apnea on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(11):1272-82.
137. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respiology*. 2016;21(7):1152-65.
138. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938.
139. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):421-38.
140. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891-908.
141. Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):367-8.
142. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1009-18.
143. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1195-204.
144. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ. GOLD in 2017: A View From the Spanish COPD Guidelines (GesCOPD). *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):89-90.
145. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7(1):147.
146. Carlier N. [Differential diagnosis of acute COPD exacerbations]. *Rev Mal Respir*. 2017;34(4):369-72.
147. García-Sanz MT, Cánive-Gómez JC, Senín-Rial L, Aboal-Viñas J, Barreiro-García A, López-Val E, et al. One-year and long-term mortality in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):636-45.
148. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4225.
149. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):81-9.
150. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.

151. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):263-9.
152. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):165-73.
153. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med*. 2013;126(12):1127-37.e1.
154. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia*. 2017;37(4):370-80.
155. Pintos Pascual I ASJ. Alteraciones del sodio. Bibiano Guillén C, García Sanz MT, Ibero Esparza C, Mir Montero M, Pacheco Puig R (eds) *Manual de Urgencias*,. 2018;3ª ed:658-65.
156. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581-9.
157. Cuesta M, Slattery D, Goulden EL, Gupta S, Tatro E, Sherlock M, et al. Hyponatraemia in patients with community-acquired pneumonia; prevalence and aetiology, and natural history of SIAD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):744-52.
158. Bae MH, Kim JH, Jang SY, Park SH, Lee JH, Yang DH, et al. Hyponatremia at discharge as a predictor of 12-month clinical outcomes in hospital survivors after acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2017;32(2):126-33.
159. Rudkovskaia AA, Tonelli AR, Rao Y, Hammel JP, Buller GK, Dweik RA, et al. Is hyponatremia associated with mortality in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018776888.
160. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Bhagavathula AS, Erku DA, Belachew SA, et al. The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role? *PLoS One*. 2018;13(11):e0207242.
161. Ramírez E, Rodríguez A, Queiruga J, García I, Díaz L, Martínez L, et al. Severe Hyponatremia Is Often Drug Induced: 10-Year Results of a Prospective Pharmacovigilance Program. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1362-79.
162. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1340-9.
163. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009;29(3):227-38.
164. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1957-65.
165. Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med*. 2018;131(1):7-8.
166. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-47.
167. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2013;76(4):357-63.
168. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2010;8(1):51-7.
169. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *Qjm*. 2003;96(12):911-7.
170. Ellison DH, Loffing J. Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Hypertension*. 2009;54(2):196-202.
171. Sardar GK, Eilbert WP. Severe hyponatremia associated with thiazide diuretic use. *J Emerg Med*. 2015;48(3):305-9.
172. Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(10):935-42.
173. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014;2(10):488-96.

174. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Hyponatremia in patients with infectious diseases. *J Infect.* 2011;63(5):327-35.
175. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with liver diseases: not just a cirrhosis-induced hemodynamic compromise. *Hepatol Int.* 2016;10(5):762-72.
176. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:78-87.
177. Attar B. Approach to Hyponatremia in Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;13(4):98-101.
178. Zhang R, Wang S, Zhang M, Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017;21(1):3-10.
179. Liamis G, Barkas F, Megapanou E, Christopoulou E, Makri A, Makaritsis K, et al. Hyponatremia in Acute Stroke Patients: Pathophysiology, Clinical Significance, and Management Options. *Eur Neurol.* 2019;82(1-3):32-40.
180. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
181. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-50.
182. Balling L, Schou M, Videbæk L, Hildebrandt P, Wiggers H, Gustafsson F. Prevalence and prognostic significance of hyponatraemia in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(9):968-73.
183. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation.* 2012;125(5):677-84.
184. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *Qjm.* 2006;99(8):505-11.
185. Burguera V, Rodríguez-Palomares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología.* 2011;2(6):13-20.
186. Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *Qjm.* 2009;102(3):175-82.
187. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1601-8.
188. Adrogué HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):240-9.
189. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical costs of abnormal serum sodium levels. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(4):764-70.
190. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:467-75.
191. Brat K, Plutinsky M, Hejduk K, Svoboda M, Popelkova P, Zatloukal J, et al. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD 2017 B. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1037-52.
192. Winther JA, Brynildsen J, Høiseth AD, Følling I, Brekke PH, Christensen G, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Hyponatremia in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161232.
193. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:335-49.
194. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. *Prim Care.* 2016;43(4):607-17.
195. Saiphoklang N, Chomchoey C. Eosinophilia and parasitic infestations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):12490.

196. Liang X, Liu T, Zhang Z, Yu Z. Airway Inflammation Biomarker for Precise Management of Neutrophil-Predominant COPD. *Methods Mol Biol.* 2020;2204:181-91.
197. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, Barker BL, Gupta V, George L, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res.* 2017;18(1):88.
198. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1495-504.
199. Oshagbemi OA, Franssen FME, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Maitland-van der Zee AH, et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(11):1191-9.
200. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med.* 2018;138:21-31.
201. Eltboli O, Mistry V, Barker B, Brightling CE. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2015;20(4):667-70.
202. Gao J, Zhang M, Zhou L, Yang X, Wu H, Zhang J, et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1287-93.
203. Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Naderi N, Barrecheuren M, Dehghan A, Bourbeau J. Investigating Fractional Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma-COPD Overlap (ACO): A Scoping Review. *Copd.* 2018;15(4):377-91.
204. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Akturk UA, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2469-78.
205. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, Kargin F, Sari R, Celik ME, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1837-46.
206. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J.* 2014;44(3):789-91.
207. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1374-82.
208. Greulich T, Tüffers J, Mager S, Eder A, Maxheim M, Alter P, et al. High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients - a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):106.
209. Adir Y, Hakrush O, Shteinberg M, Schneer S, Agusti A. Circulating eosinophil levels do not predict severe exacerbations in COPD: a retrospective study. *ERJ Open Res.* 2018;4(3).
210. MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, Hamza K, Leong P, Wong A, et al. Low and High Blood Eosinophil Counts as Biomarkers in Hospitalized Acute Exacerbations of COPD. *Chest.* 2019;156(1):92-100.
211. Nuñez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Esquinas C, Turel M, et al. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:681-90.
212. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, Ostridge KK, Williams NP, Wootton SA, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur Respir J.* 2017;50(4).
213. Soler-Cataluña JJ, Novella L, Soler C, Nieto ML, Esteban V, Sánchez-Toril F, et al. Clinical Characteristics and Risk of Exacerbations Associated With Different Diagnostic Criteria of Asthma-COPD Overlap. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(5):282-90.
214. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):329-39.
215. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):965-74.
216. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-42.
217. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, Chisholm A, Price DB. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2439-50.
218. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118-25.
219. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respiratory Medicine.* 2018;138:21-31.
220. Loureiro CC. Blurred lines. Eosinophilic COPD: ACOS or COPD phenotype? *Rev Port Pneumol (2006).* 2016;22(5):279-82.
221. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697-700.
222. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2017;50(5).
223. Long GH, Southworth T, Kolsum U, Donaldson GC, Wedzicha JA, Brightling CE, et al. The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2020;21(1):15.
224. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
225. Yao C, Wang L, Shi F, Chen R, Li B, Liu W, et al. Optimized combination of circulating biomarkers as predictors of prognosis in AECOPD patients complicated with Heart Failure. *Int J Med Sci.* 2021;18(7):1592-9.
226. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Gasana J. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. *Clin Respir J.* 2018;12(5):1891-9.
227. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, Vestbo J, Graham Barr R, Tetzlaff K, et al. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015;2(1):23-34.
228. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019;74(5):439-46.
229. Noell G, Cosío BG, Faner R, Monsó E, Peces-Barba G, de Diego A, et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2017;50(3).
230. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321.
231. Horiuchi Y, Aoki J, Tanabe K, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, et al. A High Level of Blood Urea Nitrogen Is a Significant Predictor for In-hospital Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2018;59(2):263-71.
232. Mekanimitdee P, Morasert T, Patumanond J, Phinyo P. The MAGENTA model for individual prediction of in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation in resource-limited countries: A development study. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256866.

233. Chen L, Chen L, Zheng H, Wu S, Wang S. The association of blood urea nitrogen levels upon emergency admission with mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211060051.
234. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11.
235. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136(2):376-80.
236. Nilsson U, Vanfleteren L. Troponin as a biomarker for mortality in stable COPD. *Eur Respir J*. 2020;55(2).
237. 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.
238. Shafuddin E, Fairweather SM, Chang CL, Tuffery C, Hancox RJ. Cardiac biomarkers and long-term outcomes of exacerbations of COPD: a long-term follow-up of two cohorts. *ERJ Open Res*. 2021;7(1).
239. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, Afzal CW, Tomenson B, Coventry PA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1343-53.
240. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v11-25Nov20_WMVpdf. 2021 Report.
241. Rábade Castedo C, de Granda-Orive JI, González-Barcala FJ. Increased Prevalence of Smoking: What is Causing it and How Should we Intervene? *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(11):557-8.
242. Arabyat RM, Raisch DW. Relationships Between Social/Emotional Support and Quality of Life, Depression and Disability in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis Based on Propensity Score Matching. *Ann Behav Med*. 2019;53(10):918-27.
243. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Copd*. 2019;16(5-6):406-17.
244. Deng D, Zhou A, Chen P, Shuang Q. CODEXS: A New Multidimensional Index to Better Predict Frequent COPD Exacerbators with Inclusion of Depression Score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:249-59.
245. Lecheler L, Richter M, Franzen DP, Rampini SK, Cheetham M, Jenewein J, et al. The frequent and underrecognised co-occurrence of acute exacerbated COPD and depression warrants screening: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144).
246. Vikjord SAA, Brumpton BM, Mai XM, Vanfleteren L, Langhammer A. The association of anxiety and depression with mortality in a COPD cohort. The HUNT study, Norway. *Respir Med*. 2020;171:106089.
247. Schoepf D, Heun R. Anxiety disorders and physical comorbidity: increased prevalence but reduced relevance of specific risk factors for hospital-based mortality during a 12.5-year observation period in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):387-98.
248. Maters GA, de Voogd JN, Sanderman R, Wempe JB. Predictors of all-cause mortality in patients with stable COPD: medical co-morbid conditions or high depressive symptoms. *Copd*. 2014;11(4):468-74.
249. Underner M, Cuvelier A, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. [The influence of anxiety and depression on COPD exacerbations]. *Rev Mal Respir*. 2018;35(6):604-25.
250. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2015. Available online: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf (accessed on 9 January 2016).

251. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Internet] [updated 2018]. Available from: <http://www.goldcopd.org>. Access 05/01/2020.
252. Kadhim-Saleh A, Green M, Williamson T, Hunter D, Birtwhistle R. Validation of the diagnostic algorithms for 5 chronic conditions in the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network (CPCSSN): a Kingston Practice-based Research Network (PBRN) report. *J Am Board Fam Med*. 2013;26(2):159-67.
253. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
254. Pace E, Ferraro M, Minervini MI, Vitulo P, Pipitone L, Chiappara G, et al. Beta defensin-2 is reduced in central but not in distal airways of smoker COPD patients. *PLoS One*. 2012;7(3):e33601.
255. Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Acceso el 1/5/2020).
256. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest*. 2000;117(3):662-71.
257. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106(4):399-403.
258. Pfortmueller CA, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Exadaktylos AK, et al. Electrolyte disorders and in-hospital mortality during prolonged heat periods: a cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92150.
259. Diamantea F, Kostikas K, Bartzioakas K, Karakontaki F, Tsikrika S, Pouriki S, et al. Prediction of hospitalization stay in COPD exacerbations: the AECOPD-F score. *Respir Care*. 2014;59(11):1679-86.
260. Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wray NP, Wu L. The association between the quality of inpatient care and early readmission. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):415-21.
261. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277-83.
262. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, de Vries GJ, Riistama JM, Tesanovic A, et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):689-96.
263. Saepudin S, Ball PA, Morrissey H. Hyponatremia during hospitalization and in-hospital mortality in patients hospitalized from heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:88.
264. Al Mawed S, Pankratz VS, Chong K, Sandoval M, Roumelioti ME, Unruh M. Low serum sodium levels at hospital admission: Outcomes among 2.3 million hospitalized patients. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194379.
265. Lu YY, Cheng CC, Chen YC, Lin YK, Chen SA, Chen YJ. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: A contribution to hypokalemia- or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):781-8.
266. Cavusoglu Y, Kaya H, Eraslan S, Yilmaz MB. Hyponatremia is associated with occurrence of atrial fibrillation in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(2):117-21.
267. Morales-Rull JL, Bielsa S, Conde-Martel A, Aramburu-Bodas O, Llàcer P, Quesada MA, et al. Pleural effusions in acute decompensated heart failure: Prevalence and prognostic implications. *Eur J Intern Med*. 2018;52:49-53.

268. Llorens P, Javaloyes P, Masip J, Gil V, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, et al. Prognostic value of chest radiographs in patients with acute heart failure: the Radiology in Acute Heart Failure (RAD-ICA) study. *Emergencias*. 2019;31(5):318-26.
269. Mann DL, Chakinala M. Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
270. De Vecchis R, Di Maio M, Di Biase G, Ariano C. Effects of Hyponatremia Normalization on the Short-Term Mortality and Rehospitalizations in Patients with Recent Acute Decompensated Heart Failure: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2016;5(10).
271. Finney LJ, Padmanaban V, Todd S, Ahmed N, Elkin SL, Mallia P. Validity of the diagnosis of pneumonia in hospitalised patients with COPD. *ERJ Open Res*. 2019;5(2).
272. Shin B, Kim SH, Yong SJ, Lee WY, Park S, Lee SJ, et al. Early readmission and mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with community-acquired pneumonia. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479972318809480.
273. Karki L, Thapa B, Sah MK. Hyponatremia in Patients with Community Acquired Pneumonia. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2016;54(202):67-71.
274. Müller M, Schefold JC, Guignard V, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA. Hyponatraemia is independently associated with in-hospital mortality in patients with pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2018;54:46-52.
275. Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):633-42.
276. Lacasse Y, Bernard S, Sériès F, Nguyen VH, Bourbeau J, Aaron S, et al. Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a study protocol for the INOX trial. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):8.
277. Van Cauwenberge H, Thonnard AS, Nguyen Dang D, Corhay JL, Louis R. [Long-term oxygen therapy: mortality rate, short-term predictive mortality factors]. *Rev Mal Respir*. 2018;35(9):939-47.
278. Turner AM, Sen S, Steeley C, Khan Y, Sweeney P, Richards Y, et al. Evaluation of oxygen prescription in relation to hospital admission rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2014;14:127.
279. Carone M, Antoniu S, Baiardi P, Digilio VS, Jones PW, Bertolotti G. Predictors of Mortality in Patients with COPD and Chronic Respiratory Failure: The Quality-of-Life Evaluation and Survival Study (QuESS): A Three-Year Study. *Copd*. 2016;13(2):130-8.
280. Crisafulli E, Ielpo A, Barbata E, Ceccato A, Huerta A, Gabarrús A, et al. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Respir Res*. 2018;19(1):261.
281. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002;20(1):38-42.
282. Gungor S, Kargin F, Irmak I, Ciyiltepe F, Acartürk Tunçay E, Atagun Guney P, et al. Severity of acidosis affects long-term survival in COPD patients with hypoxemia after intensive care unit discharge. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1495-506.
283. Lourido-Cebreiro T, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Pereiro-Brea T, Abelleira-Paris R, Valdés L. Need for Portable Oxygen Titration During 6-Minute Walk Tests. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(10):539-40.
284. Barrueco-Otero E, Bartol Sánchez M, Pérez Rodríguez J, González Ruiz JM, Barrueco Ferrero M. Adherence to Long-Term Oxygen Therapy. Influence of Tobacco Use. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(7):368-72.
285. Lourido-Cebreiro T, González-Barcala FJ, Rábade C, Abelleira-Paris R, Pereiro-Brea T, Valdés L. Progress After the Withdrawal of Home Oxygen Therapy. The Profile of Patients Requiring Reintroduction. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(12):663-5.

286. Alcázar Navarrete B, Ancochea Bermúdez J, García-Río F, Izquierdo Alonso JL, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, et al. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Care. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(9):478-87.
287. Seo M, Qiu W, Bailey W, Criner GJ, Dransfield MT, Fuhlbrigge AL, et al. Genomics and response to long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *J Mol Med (Berl)*. 2018;96(12):1375-85.
288. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tinè M, Torrecilla N, et al. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1216-9.
289. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 2020;21(1):240.
290. Zhang Y, Liang LR, Zhang S, Lu Y, Chen YY, Shi HZ, et al. Blood Eosinophilia and Its Stability in Hospitalized COPD Exacerbations are Associated with Lower Risk of All-Cause Mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1123-34.
291. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037-47.e10.
292. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):13-20.
293. Ho J, He W, Chan MTV, Tse G, Liu T, Wong SH, et al. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):13451.
294. Oh J, Kim SH, Park KN, Oh SH, Kim YM, Kim HJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2017;4(1):19-24.
295. Wong TC, Su HY, Chen YT, Wu PY, Chen HH, Chen TH, et al. Ratio of C-Reactive Protein to Albumin Predicts Muscle Mass in Adult Patients Undergoing Hemodialysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165403.
296. Li H, Ma Y, Xue J, He C, Zhan Z, Liu X, et al. C-Reactive Protein to Serum Albumin Ratio as a Novel Biomarker to Predict Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Lab*. 2021;67(3).
297. Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC, Mills GD, McLachlan JD, Hancox RJ. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology*. 2011;16(1):146-51.
298. Høiseth AD, Omland T, Hagve TA, Brekke PH, Søyseth V. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD - a prospective cohort study. *Respir Res*. 2012;13(1):97.
299. Gosker HR, Langen RC, Simons SO. Role of acute exacerbations in skeletal muscle impairment in COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(1):103-15.
300. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, et al. Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of "normal" creatinine. *Crit Care Med*. 2011;39(2):305-13.
301. Waschki B, Alter P, Zeller T, Magnussen C, Neumann JT, Twerenbold R, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J*. 2020;55(2).
302. Shafuddin E, Chang CL, Cooray M, McAnulty KA, Karalus NC, Lee MHS, et al. Cardiac dysfunction in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease is often not detected by electrocardiogram and chest radiographs. *Intern Med J*. 2019;49(6):761-9.

303. Søyseth V, Kononova N, Neukamm A, Holmedahl NH, Hagve TA, Omland T, et al. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1).
304. Tsai TY, Livneh H, Lu MC, Tsai PY, Chen PC, Sung FC. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. *BMC Public Health.* 2013;13:976.
305. Lee JH, Park MA, Park MJ, Jo YS. Clinical characteristics and related risk factors of depression in patients with early COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1583-90.
306. Badr H, Federman AD, Wolf M, Revenson TA, Wisnivesky JP. Depression in individuals with chronic obstructive pulmonary disease and their informal caregivers. *Aging Ment Health.* 2017;21(9):975-82.
307. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care.* 2013;58(5):858-66.
308. Martínez Rivera C, Costan Galicia J, Alcázar Navarrete B, García-Polo C, Ruiz Iturriaga LA, Herrejón A, et al. Factors Associated with Depression in COPD: A Multicenter Study. *Lung.* 2016;194(3):335-43.
309. Phan T, Carter O, Waterer G, Chung LP, Hawkins M, Rudd C, et al. Determinants for concomitant anxiety and depression in people living with chronic obstructive pulmonary disease. *J Psychosom Res.* 2019;120:60-5.
310. Coventry PA, Gemmell I, Todd CJ. Psychosocial risk factors for hospital readmission in COPD patients on early discharge services: a cohort study. *BMC Pulm Med.* 2011;11:49.
311. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):918-23.
312. Ouaalaya EH, Falque L, Dupis JM, Sabatini M, Bernady A, Nguyen L, et al. Susceptibility to frequent exacerbation in COPD patients: Impact of the exacerbations history, vaccinations and comorbidities? *Respir Med.* 2020;169:106018.
313. Zysman M, Burgel PR, Court-Fortune I, Brinchault-Rabin G, Nesme-Meyer P, Surpas P, et al. Relationship between gender and survival in a real-life cohort of patients with COPD. *Respir Res.* 2019;20(1):191.
314. Zilz C, Blaas SH, Pfeifer M, Jörres RA, Budweiser S. Mental health, serum biomarkers and survival in severe COPD: a pilot study. *Multidiscip Respir Med.* 2015;11:3.
315. Bremner MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord.* 2008;106(3):249-55.
316. Giusti EM, Jonkman A, Manzoni GM, Castelnuovo G, Terwee CB, Roorda LD, et al. Proposal for Improvement of the Hospital Anxiety and Depression Scale for the Assessment of Emotional Distress in Patients With Chronic Musculoskeletal Pain: A Bifactor and Item Response Theory Analysis. *J Pain.* 2020;21(3-4):375-89.



Tras analizar los datos del estudio realizado durante los dos últimos años de mi residencia de Medicina Familiar y Comunitaria (2017-2018) bajo el nombre " Impacto de la hiponatremia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC", obtuvimos una línea de investigación en la que se podían relacionar más variables interesantes que la hiponatremia en el paciente ingresado con EPOC.

El elevado coste de la EPOC provoca la búsqueda de alternativas asistenciales como la hospitalización domiciliaria o la aplicación de la inteligencia artificial al estudio de la enfermedad.

De ahí nace la actual propuesta de investigación, en la que a mayores de biomarcadores séricos, se plantea relación con parámetros clínicos y función pulmonar del paciente con EPOC.