



## Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC

Juan José Soler-Cataluña\*, Miguel Ángel Martínez-García y Pablo Catalán Serra

Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Requena, Valencia, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

EPOC  
Exacerbación  
Pronóstico  
Mortalidad  
Calidad de vida relacionada con la salud

Una de las características inherentes a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la existencia de exacerbaciones. Estos episodios de descompensación clínica, que anteriormente se consideraban epifenómenos de la enfermedad, son juzgados hoy como elementos clave en el curso natural de la EPOC por cuanto generan una gran carga asistencial y enormes costes, impactan de forma negativa sobre la calidad de vida de los pacientes, contribuyen de forma decidida a la progresión multidimensional de la enfermedad y, finalmente, condicionan su pronóstico. El artículo revisa la evidencia científica actual sobre el impacto multidimensional que ejerce la exacerbación de la EPOC. Sin embargo, esta repercusión debe ser matizada. No todos los pacientes sufren agudizaciones y no todas las exacerbaciones tienen las mismas consecuencias. La revisión pone el acento en la necesidad de estandarizar la propia definición de exacerbación y acotar conceptos como el de frecuencia, gravedad o duración del episodio. Estos aspectos condicionan finalmente las consecuencias de la propia exacerbación e introducen variables que pueden tener incluso connotaciones terapéuticas. De hecho, cada día existe una mayor necesidad de identificar fenotipos clínicos específicos y personalizar el tratamiento. En este sentido, el fenotipo "exacerbador" se postula como una diana terapéutica de especial relevancia.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Multidimensional impact of COPD exacerbations

#### ABSTRACT

**Keywords:**

COPD  
Exacerbation  
Prognosis  
Mortality  
Health-related quality of life

One of the inherent characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the occurrence of exacerbations. These episodes of clinical decompensation, which used to be considered epiphenomena of the disease, are now viewed as key elements in the natural history of COPD. Exacerbations generate huge clinical workload and enormous costs, impair patients' quality of life, make a decisive contribution to the multidimensional progression of the disease and affect prognosis. The present article reviews the current scientific evidence on the multifaceted impact of COPD exacerbations. However, the effects of exacerbations are not homogeneous. Not all patients suffer exacerbations and not all exacerbations have the same repercussions. This review highlights the need to standardize the definition of exacerbation, as well as that of concepts such as the frequency, severity, and duration of the episode. These factors influence the effect of the exacerbation itself and introduce variables that may affect treatment. Indeed, there is an increasing need to identify specific clinical phenotypes and personalize treatment. Consequently, an "exacerbating" phenotype is postulated as a therapeutic target of special importance.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

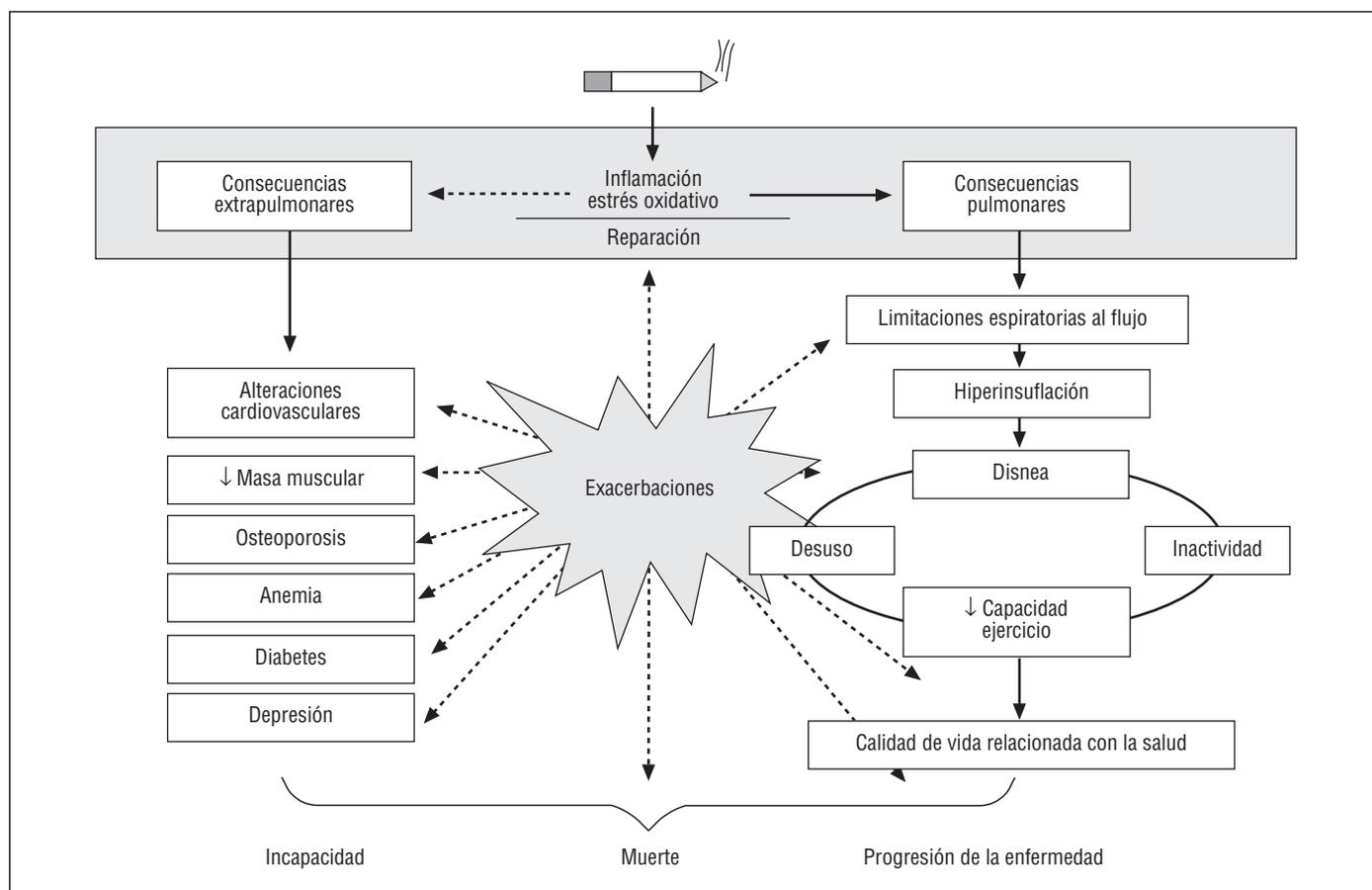
### Introducción

En los últimos años hemos asistido a un cambio conceptual en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la actualidad, la EPOC no se considera únicamente una enfermedad pul-

monar inflamatoria crónica capaz de afectar a la vía aérea, al parénquima o la circulación pulmonar, sino una enfermedad multicomponente en la que junto a la afectación pulmonar también aparecen efectos extrapulmonares de diversa consideración (fig. 1). Alteraciones nutricionales, musculares, óseas, hematológicas, metabólicas, psicológicas, digestivas o cardiovasculares son algunas de las repercusiones sistémicas que se han descrito asociadas a la enfermedad. Toda esta plétora de manifestaciones clínicas hace de

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jjoler@telefonica.net](mailto:jjoler@telefonica.net) (J.J. Soler Cataluña).



**Figura 1.** Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

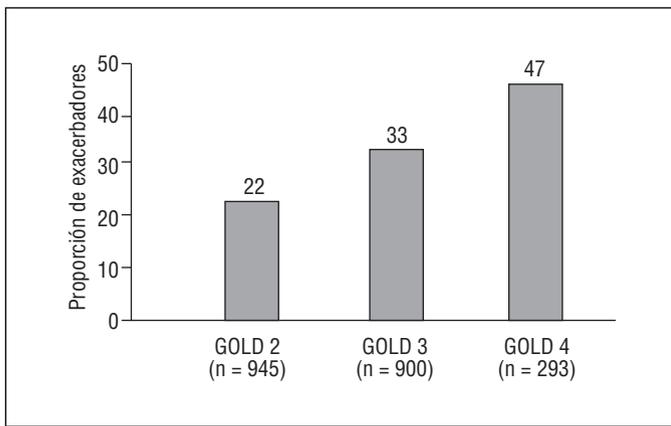
la EPOC una enfermedad compleja y enormemente heterogénea, hasta tal punto que recientemente se empieza a considerar seriamente la existencia de distintos fenotipos clínicos y la necesidad de un tratamiento personalizado<sup>1</sup>. En este contexto de enfermedad multicomponente, heterogénea y fenotípica, las exacerbaciones han pasado a adquirir una notable relevancia. Distintos estudios demuestran como estos episodios de inestabilidad clínica, además de producir enormes costes, también impactan de forma negativa sobre el estado de salud de los pacientes y contribuyen a la progresión multidimensional de la enfermedad, condicionando incluso el pronóstico<sup>2-8</sup>. Este impacto es particularmente evidente en un grupo específico de pacientes, que se caracterizan por tener especial susceptibilidad a las exacerbaciones y elevado riesgo de morbi-mortalidad, y al que algunos autores identifican dentro del fenotipo "exacerbador"<sup>9,10</sup>.

El presente artículo revisa el impacto multidimensional de la exacerbación, analizando tanto los aspectos fisiopatológicos que subyacen, como la repercusión que estos eventos ejercen sobre la esfera pulmonar y extrapulmonar de la enfermedad. Sin embargo, el análisis sobre el impacto real de la exacerbación en el individuo no resulta sencillo porque en él contribuyen distintos factores, entre los que destaca la situación basal del paciente y, sobre todo, la frecuencia, la gravedad y la duración de las propias exacerbaciones. La definición actual de la exacerbación también lastra el conocimiento sobre la repercusión real que tienen estas descompensaciones, ya que con frecuencia se solapan verdaderas exacerbaciones con otras enfermedades que mimetizan la agudización (insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, etc.). Discriminar estas situaciones es esencial para conocer la trascendencia real de las exacerbaciones de la EPOC.

### Importancia de la frecuencia, gravedad y duración de las exacerbaciones

#### Frecuencia de exacerbaciones: fenotipo exacerbador

Se estima que los pacientes con EPOC presentan, en promedio, entre 1 y 4 exacerbaciones anuales<sup>11</sup>. No obstante, hay una gran variabilidad interindividual, de tal suerte que algunos casos apenas presentan descompensaciones, mientras que otros las sufren de forma repetida. Recientemente, se han presentado datos del estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints study), un estudio prospectivo observacional con 2.138 pacientes con EPOC seguidos durante 3 años<sup>12</sup>. En el primer año del estudio, la tasa media de agudizaciones por paciente y año fue de 0,85 en pacientes con estadio II (EPOC moderada), 1,34 para los que tenían estadio III (EPOC grave) y 2,00 para los que presentaban un estadio IV (EPOC muy grave). A pesar de advertirse una tendencia a aumentar el número de exacerbaciones con la gravedad de obstrucción bronquial, la relación no fue lineal. De hecho, el 23% de los pacientes no presentó ninguna agudización durante los 3 años de seguimiento, mientras que un número sustancial de pacientes presentó 2 o más agudizaciones al año (exacerbadores). Concretamente, durante el primer año del estudio el 22% de los pacientes en estadio II, el 33% de los casos en estadio III y el 47% de pacientes en estadio IV cumplían el criterio de exacerbador (fig. 2). Estos "exacerbadores" mantuvieron una notable estabilidad en el tiempo, hasta tal punto que algo más del 60% de los pacientes con 2 o más agudizaciones en el primer año también presentó frecuentes agudizaciones en el segundo año de seguimiento y de ellos, más del 70% seguía teniendo repetidas descompensaciones en el tercer año de seguimiento. Dada la estabilidad temporal en la



**Figura 2.** Proporción de "exacerbadores" en función del estadio GOLD de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Exacerbadores: pacientes que presentan 2 o más exacerbaciones al año. Modificada de Hurst et al<sup>12</sup>.

**Tabla 1**  
Factores de riesgo para exacerbación

Edad avanzada
Gravedad de la EPOC
Mayor disnea basal
Bajo FEV <sub>1</sub>
Baja PaO <sub>2</sub>
Historial de exacerbaciones previas
Hipersecreción mucosa bronquial crónica
Inflamación
Mayor inflamación en la vía aérea
Mayor inflamación sistémica
Carga bacteriana (fase de estabilidad)
Comorbilidad/manifestaciones extrapulmonares
Cardiovascular
Ansiedad-depresión
Miopatía
Enfermedad por reflujo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

presencia de exacerbaciones repetidas se ha sugerido que estos pacientes podrían constituir un fenotipo clínico caracterizado por una susceptibilidad individual a sufrir exacerbaciones<sup>9,10</sup> y un mayor riesgo de morbilidad<sup>6-8</sup>, lo que en última instancia podría conducir a un tratamiento individualizado.

La tabla 1 recoge los principales factores de riesgo vinculados a la presencia de exacerbaciones repetidas<sup>11,13-23</sup>. La gravedad de la obstrucción es sin duda un factor que condiciona la aparición de exacerbaciones. Sin embargo, como ya se ha señalado, la relación no es lineal lo que sugiere la existencia de otros factores<sup>4,11,12</sup>. De todos ellos, el historial de exacerbaciones previas es el factor más frecuente referenciado en la bibliografía, lo que enfatiza la existencia de una cierta susceptibilidad individual que puede ser hereditaria o adquirida<sup>11-18</sup>. Datos procedentes de la cohorte del este de Londres (East London's Cohort Study) han demostrado que los exacerbadores tienen mayor inflamación en la vía aérea<sup>19</sup> y que ésta correlaciona de forma significativa con la carga bacteriana detectada durante los períodos de estabilidad<sup>20</sup>, indicando que la persistencia de gérmenes no erradicados (o colonizadores) en la vía aérea puede inducir inflamación bronquial de baja intensidad, lo que predispondría a la aparición de nuevas exacerbaciones. La expectoración crónica, vinculada a una mayor inflamación en la vía aérea, también se ha relacionado con un mayor número de exacerbaciones<sup>21</sup>. La comorbilidad, especialmente cardiovascular, la ansiedad-depresión, la miopatía y, más recientemente, la enfermedad por reflujo también se han asociado a un mayor número de exacerbaciones<sup>12,18,22-25</sup>.

Con independencia de los cambios inflamatorios subyacentes, los factores de defensa del huésped frente a los patógenos también

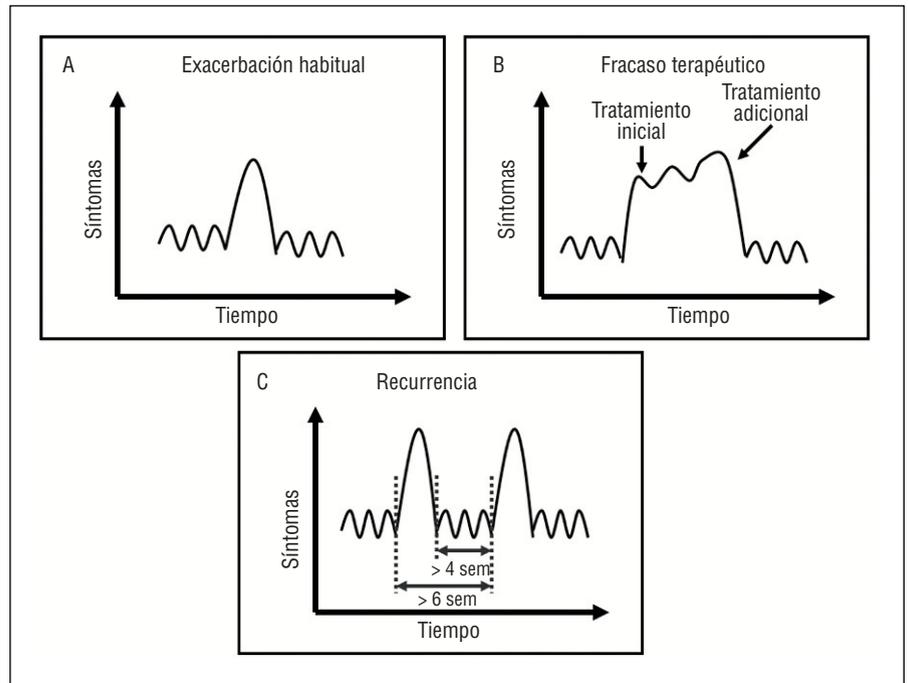
pueden jugar un cierto papel en la predisposición individual a la exacerbación. Sin embargo, hay pocos estudios que evalúen los determinantes genéticos<sup>26-28</sup>.

#### Importancia de la gravedad de la exacerbación

La gravedad de la propia exacerbación también es un aspecto que se debe considerar a la hora de enjuiciar el impacto de la agudización. En un estudio realizado para valorar el impacto de la exacerbación sobre la mortalidad, se observó que las exacerbaciones que precisaban ingreso hospitalario tienen peor pronóstico que las exacerbaciones atendidas en el hospital sin necesidad de ingreso<sup>6</sup>. Este dato sugiere que, más allá de la frecuencia, la intensidad del evento también tiene relevancia, siendo las consecuencias peores a medida que la gravedad de la exacerbación es mayor. Pese a esta presunción, en cierta forma lógica, lo cierto es que las exacerbaciones leves también ejercen impacto sobre el paciente, aunque de menor intensidad. Langsetmo et al<sup>29</sup>, en un estudio realizado con diarios de síntomas con 421 pacientes con EPOC, demostraron que únicamente un tercio de las exacerbaciones son atendidas por profesionales de la salud. El resto las sufre el paciente, y se recogen en los diarios de síntomas, pero no son capturadas por los registros sanitarios. Estas agudizaciones no documentadas son menos intensas. Sin embargo, también impactan sobre el estado de salud del paciente. Los autores observaron un descenso del 52% en el estado de salud entre los pacientes que precisaron asistencia médica y un empeoramiento del 43% en los que no documentaron la exacerbación.

#### Importancia de la duración: recurrencia frente a fracaso terapéutico

La duración de la exacerbación también es un aspecto que puede tener una notable influencia sobre las consecuencias inherentes a la propia agudización y que, además, es crucial para distinguir la presencia de fracasos terapéuticos (exacerbaciones no resueltas) de las recurrencias (nuevos eventos). El fracaso terapéutico debe considerarse cuando se produce un empeoramiento de síntomas durante la propia exacerbación que requiere un tratamiento adicional<sup>9,30</sup>. Este fracaso se ha encontrado hasta en un 12-26% de las exacerbaciones ambulatorias<sup>31</sup>. Por el contrario, la recurrencia debería establecerse cuando los síntomas reaparecen después de un período de relativo buen estado de salud<sup>9,32</sup>. Para diferenciar ambos términos, el concepto de tiempo de recuperación de la exacerbación es un aspecto clave. Perera et al<sup>33</sup> han observado que el tiempo de recuperación medio después de sufrir una exacerbación es de aproximadamente 2 semanas. Sin embargo, el 23% de los síntomas característicos de la exacerbación no se recuperó de forma completa hasta el día 35<sup>34</sup>. Otros autores sugieren que la mayoría de las exacerbaciones necesitan entre 4 y 6 semanas después del inicio de la exacerbación para alcanzar la recuperación completa<sup>35,36</sup>. Por este motivo, se necesita estandarizar la duración de una exacerbación para distinguir de forma más adecuada el concepto de recurrencia del fracaso terapéutico. Recientemente, se ha propuesto que para hablar de nuevo episodio de agudización (recurrencia) 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<sup>9</sup> (fig. 3). Introducir estos nuevos conceptos en la dialéctica habitual de la exacerbación es imprescindible para estandarizar la investigación y las consecuencias inherentes a la exacerbación. El estudio Optimal<sup>37</sup> consideró la presencia de una "nueva exacerbación" (p. ej., recurrencia) si la reaparición de los síntomas y la necesidad de nuevas medicaciones se producía al menos 2 semanas después de haber finalizado tanto el uso de corticoides orales como el de antibióticos prescritos para la exacerbación previa. Con esta definición, los autores encontraron que más del 25% de posibles nuevas exacerbaciones en realidad no eran nuevos episodios sino persistencia de los previos. Esta sobrestimación de exacerbaciones podría potencialmente afectar a los resultados de



**Figura 3.** Representación esquemática de distintos conceptos relacionados con la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A) Describe el patrón habitual de la exacerbación, donde los síntomas aumentan más allá de la variación diaria habitual y, posteriormente, disminuyen con o sin tratamiento. B) Fracaso terapéutico: los síntomas empeoran durante la exacerbación hasta tal punto que precisan nuevo tratamiento. C) Recurrencia: aparición de un nuevo episodio después de una exacerbación previa con un período intermedio (habitualmente más de 4 semanas) de relativamente buen estado de salud. Tomada con permiso de Soler-Cataluña y Rodríguez-Roisin<sup>9</sup>.

los ensayos clínicos. Sin embargo, y a pesar de la importancia, esto no ha sido evaluado hasta la fecha. En una revisión sistemática sobre el recuento, análisis y descripción de las exacerbaciones, todos los ensayos clínicos aleatorizados evaluados se referían a las “nuevas exacerbaciones” sin añadir ninguna otra descripción complementaria. Es decir, no se describió ni el tiempo de recuperación, ni el concepto de fracaso terapéutico o recurrencia, lo que puede haber condicionado los resultados<sup>38</sup>.

Recientemente se ha descrito que las exacerbaciones de la EPOC se presentan en racimo, es decir, tienden a agruparse en períodos cortos. Hurst et al<sup>39</sup> han demostrado que cerca de un tercio de las exacerbaciones tienden a aglutinarse en períodos cortos. Concretamente, estos autores observaron que muchos pacientes tienden a presentar una segunda exacerbación dentro de las 8 semanas siguientes a padecer la exacerbación inicial. De hecho, cerca del 85% de los pacientes que cumplen el criterio de “exacerbador” tiende a sufrir sus eventos en racimos. Sin embargo, estos autores consideraron la recurrencia cuando el empeoramiento de síntomas se produjo después de haber acumulado tan sólo 5 días sin síntomas en un diario específico, lo que no permite identificar si realmente eran nuevos eventos o fracasos terapéuticos de una exacerbación previa no resuelta. Por todo lo anterior, recientemente se ha propuesto definir “exacerbador” como el paciente que presenta 2 o más exacerbaciones al año. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de ésta en los casos donde no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo<sup>9</sup>. Estos cambios de definición deberían ser estandarizados y recogidos en la investigación futura para realmente conocer cuál es el impacto real de la exacerbación y sus distintas vertientes.

### El problema de la definición

La normativa GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease)<sup>40</sup> define la exacerbación como “un evento en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o esputo basal del paciente, que va más allá de las variaciones diarias, que es aguda en su inicio y puede requerir un cambio en la medicación regular”. Esta definición, aunque goza de un amplio

consenso, está sujeta a ciertas limitaciones, lo que dificulta la correcta valoración de estos eventos. La sintomatología que caracteriza la exacerbación es inespecífica, de tal suerte que otras muchas enfermedades pueden producir síntomas que pueden simular una exacerbación e incluso complicarla (neumonía, embolia pulmonar, neumotórax, insuficiencia cardíaca, etc.). Estas otras enfermedades forman parte del diagnóstico diferencial de la entidad; sin embargo, la inespecificidad de los hallazgos hace difícil a veces discriminar las causas, lo que en última instancia dificulta la interpretación. Por ejemplo, hasta un 30% de los pacientes con supuesta exacerbación de EPOC ingresados en UCI presenta insuficiencia cardíaca<sup>41</sup>. ¿Es la insuficiencia cardíaca la responsable de la descompensación? ¿Es consecuencia ésta de la propia exacerbación de la EPOC? ¿Se producen ambas enfermedades de forma simultánea? Lo mismo puede suceder con la embolia de pulmón, que se ha encontrado hasta en un 25% de las exacerbaciones de EPOC de etiología no aclarada<sup>42</sup> o en la cardiopatía isquémica, que también puede cursar simulando una exacerbación. La falta de precisión en la definición de la exacerbación y la dificultad para diferenciar estas otras enfermedades, podría potencialmente contaminar las consecuencias atribuibles a la exacerbación e incluso producir algunas paradojas. Recientemente se ha descrito que el uso de corticoides inhalados en la EPOC puede incrementar el riesgo de neumonía<sup>43</sup>, señalando una susceptibilidad a la infección. Sin embargo, distintos estudios también señalan una reducción entre el 25-30% en el número de exacerbaciones de la EPOC<sup>43-45</sup>, tres cuartas partes de las cuales son de naturaleza infecciosa, lo que ciertamente resulta paradójico.

Una posible solución pasaría por incorporar biomarcadores a la definición. Sin embargo, esto no se ha conseguido en la actualidad. Hay numerosas evidencias de que durante la exacerbación se produce una clara amplificación de la inflamación en la vía aérea<sup>46</sup>. Por este motivo, algunos autores han sugerido que la definición actual de la enfermedad debería incluir también el concepto inflamatorio, al igual que ya sucede con la propia definición de la enfermedad. Sin embargo, también hay algunas dificultades prácticas para asumir esta definición. Hurst et al<sup>47</sup> han evaluado diversos biomarcadores plasmáticos con la misma finalidad, sin obtener resultados contundentes por el momento.

Una segunda limitación de la definición deriva de la necesidad de exigir un cambio en la medicación habitual para definir exacerbación y/o una atención sanitaria. Históricamente, el recuento de visitas ambulatorias no programadas, visitas a urgencias u hospitalizaciones ha sido la forma empleada para evaluar la frecuencia de exacerbaciones, etiquetándose las agudizaciones ambulatorias como moderadas y las que requieren hospitalización como graves<sup>48,49</sup>. Sin embargo, las definiciones basadas en eventos son medidas indirectas de exacerbación y pueden verse afectadas por las diferencias que hay en los distintos modelos sanitarios. La alternativa propuesta consiste en utilizar diarios de síntomas capaces de valorar la situación basal del paciente y recoger los cambios que superan la variabilidad diaria de los síntomas. Esta forma de recoger la información sobre las exacerbaciones parece más precisa, y de hecho distintos estudios sugieren que hasta un 50-70% de las exacerbaciones únicamente se recogerían con los diarios de síntomas y no con las definiciones basadas en eventos<sup>3,29,49,50</sup>. Sin embargo, las definiciones de exacerbaciones basadas en diarios de síntomas también son muy variables y también precisan estandarización. En este sentido, muy recientemente se ha presentado la validación de un nuevo instrumento, conocido como EXACT (Exacerbations of Chronic obstructive Pulmonary Disease Tool)<sup>51</sup>. Se trata de un diario recogido mediante un dispositivo electrónico de bolsillo, tipo PDA (Personal Digital Assistant), que contiene 14 ítems centrados en el paciente. Cada ítem se puntúa en una escala ordinal de 5 o 6 puntos, lo que permite calcular una puntuación total, que oscila entre 0 y 100 puntos. La validación del dispositivo está dirigida a recoger información sobre la frecuencia, gravedad y duración de la exacerbación. Los resultados iniciales sugieren que su uso es factible, válido y con buena sensibilidad al cambio durante el período de recuperación, lo que sin duda abre nuevas expectativas para armonizar el análisis sobre el impacto real de la exacerbación.

### Fisiopatología de la exacerbación

Desde un punto de vista fisiopatológico, tanto la inflamación como la hiperinsuflación dinámica parecen aspectos clave en el desarrollo de la exacerbación<sup>52</sup>. En general se acepta que el factor desencadenante más frecuente de la exacerbación es el incremento de la inflamación en la vía aérea y que ésta puede estar causada por bacterias, virus o polución ambiental, incluido el humo del tabaco. La inflamación induce cambios patológicos en la vía aérea (aumento de la producción de esputo, engrosamiento o edema de la pared bronquial y broncoconstricción) que pueden precipitar su estrechamiento brusco, produciendo limitación espiratoria al flujo e hiperinsuflación dinámica (HD). La HD aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno. La obstrucción bronquial también aumenta el desequilibrio ventilación-perfusión. La combinación de estos últimos mecanismos empeora el intercambio de gases. Junto a estos efectos respiratorios, el desarrollo agudo de HD también ejerce efectos cardiovasculares al reducir el retorno venoso y la precarga ventricular derecha.

Durante las exacerbaciones también se produce un aumento de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo, sugiriendo que ambos mecanismos participarían de alguna de las manifestaciones extrapulmonares que se observan entre los pacientes con EPOC, como por ejemplo alteraciones nutricionales, metabólicas o cardiovasculares. Desde el punto de vista fisiopatológico hay muy poca información sobre cómo se produce la recuperación de la exacerbación y cuáles son sus efectos a largo plazo. En un estudio que analiza los cambios inflamatorios y la frecuencia de agudizaciones durante un período de 7 años<sup>53</sup>, los pacientes con frecuentes exacerbaciones presentaron un aumento en el fibrinógeno plasmático a lo largo del tiempo. En otra serie se observó una vuelta a la normalidad de la mayoría de citocinas elevadas durante la exacerbación, aunque algunas persistieron elevadas<sup>54</sup>. Estos resultados sugieren la persistencia de una inflamación sistémica residual que podría aumentar con el tiempo, especialmente en los que tienen repetidas exacerbaciones.

Aunque la inflamación es crucial en la patogénesis de la EPOC, no todas las exacerbaciones se asocian a un aumento de ésta. Los mecanismos de empeoramiento de la limitación espiratoria al flujo en ausencia de inflamación de la vía aérea, son menos conocidos.

### Impacto multidimensional de las exacerbaciones

Tradicionalmente, las exacerbaciones de la EPOC se han entendido como descompensaciones clínicas más o menos transitorias, cuya repercusión se limitaba a la duración del propio evento. Sin embargo, hoy sabemos que una proporción importante de pacientes no acaba de recuperarse por completo tras sufrir una agudización, apareciendo consecuencias tardías, tanto pulmonares como sistémicas. En los casos donde se producen exacerbaciones de repetición (p. ej., exacerbadores) las consecuencias son acumulativas y de mayor relevancia. La intensidad de la exacerbación, su duración, el mecanismo implicado o la condición basal del paciente también pueden matizar estas consecuencias, añadiendo complejidad a la interpretación.

#### *Actividades de la vida diaria, estado anímico y calidad de vida relacionada con la salud*

En la actualidad hay un gran interés en conocer cuáles son las consecuencias de la enfermedad referidas por el propio paciente, los denominados *patient-reported outcomes* (PRO). En un encuesta telefónica destinada a conocer cuáles eran los PRO más relevantes, el aspecto más referido por los propios pacientes fue el impacto sobre las actividades de la vida diaria (AVD) que se produce durante la exacerbación, hasta tal punto que cerca de la mitad de los pacientes reconocía guardar cama o estar en el sillón durante la agudización, siendo incapaz de realizar sus AVD<sup>55</sup>. Las exacerbaciones también tienen una fuerte influencia sobre el humor. De hecho, cerca de un 65% de los encuestados refería alteraciones anímicas con una variedad de sentimientos negativos como depresión, irritabilidad, mal carácter, ansiedad, aislamiento, ira y culpabilidad. Una proporción significativa de estos casos ve condicionadas sus relaciones sociales y hasta un 27% de los casos desea estar solo o se siente muy frustrado<sup>56</sup>. Recientemente se han observado cifras más elevadas de depresión en pacientes agudizados. En un estudio prospectivo con 169 pacientes con EPOC a los que se les administró la escala de depresión del centro para estudios epidemiológicos (CES-D), los autores encontraron que la depresión aumenta de forma significativa tras sufrir una agudización, siendo ésta sensiblemente superior entre los casos que sufren frecuentes agudizaciones<sup>23</sup>.

Todos estos cambios contribuyen de forma notable a empobrecer la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). De hecho, numerosos trabajos han demostrado la presencia de una estrecha relación entre la frecuencia de exacerbaciones y el deterioro de la CVRS<sup>3,14,15,22,29,50,57</sup>. Inicialmente se desconocía si este empeoramiento era consecuencia directa de la agudización o más bien un epifenómeno que se vinculaba con ella; es decir, que los pacientes más graves y con peor CVRS tenían mayor predisposición a presentar agudizaciones. Sin embargo, estudios longitudinales han podido comprobar que las exacerbaciones ejercen un efecto directo y acumulativo sobre la CVRS, efecto que se observa especialmente en los casos en que no recuperan su estado de salud por tener repetidas descompensaciones<sup>3</sup>. Las exacerbaciones menos intensas, que sufre a menudo el paciente en su domicilio y no se registran, también se ha demostrado que alteran la CVRS. Xu et al<sup>50</sup> han estudiado el impacto que tienen las exacerbaciones, tanto documentadas como no documentadas, sobre el estado de salud, en un estudio prospectivo en el que se utilizaron diarios de síntomas durante 1 año. De un total de 876 exacerbaciones, 466 (53,2%) fueron únicamente registradas en los diarios de síntomas. Los pacientes que presentaron una única exacerbación no documentada apenas presentaron cambios en la puntuación total del SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) en relación con los casos que no tuvieron

exacerbaciones (+1,22; intervalo de confianza [IC] del 95%, -4,05 a 6,48). Sin embargo, los pacientes con más de una exacerbación no documentada empeoraron de forma significativa (+4,61; IC del 95%, 0,09-9,13). Este deterioro fue mayor en los casos con una exacerbación documentada (+5,13; IC del 95%, 1,15-9,11) y en los que tuvieron más de una agudización documentada (+12,33; IC del 95%, 7,72-16,95) frente a los casos sin exacerbaciones. De nuevo se pone de manifiesto cómo la intensidad de la exacerbación y su frecuencia condicionan el impacto en el estado de salud.

#### *Consecuencias extrapulmonares de la exacerbación*

Durante la exacerbación se produce típicamente una amplificación de la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica<sup>46,58</sup>. Se ha postulado que la existencia de esta mayor inflamación sistémica podría explicar algunas de las manifestaciones extrapulmonares, especialmente las cardiovasculares.

*Alteraciones cardiovasculares.* Muy recientemente, un grupo británico ha estudiado el riesgo de sufrir infarto de miocardio o ictus tras presentar una exacerbación a partir de una base de datos con 25.857 pacientes con EPOC<sup>59</sup>. La incidencia de infarto de miocardio e ictus fue de 1,1 y 1,4 por 100 pacientes y año, respectivamente. Se produjo un incremento de 2,27 (IC del 95%, 1,1-4,7;  $p = 0,03$ ) en el riesgo de infarto entre 1-5 días después de la agudización, un riesgo que fue disminuyendo progresivamente durante el tiempo. En este estudio también se constató un incremento del 1,26 (IC del 95%, 1,0-1,6;  $p = 0,05$ ) del riesgo de ictus entre los días 1-49 tras el episodio índice. La troponina T (TnT), un biomarcador de daño miocárdico, también se ha asociado a un incremento de mortalidad tras el alta hospitalaria<sup>60</sup>. Sin embargo, los factores asociados a la presencia de valores plasmáticos elevados de TnT no son muy bien conocidos. Un estudio reciente ha encontrado asociación entre el recuento de neutrófilos plasmáticos y el aumento de TnT, sugiriendo que la respuesta inflamatoria exagerada propia de la exacerbación de la EPOC podría predisponer al infarto<sup>61</sup>.

*Diabetes mellitus.* La presencia de diabetes mellitus e hiperglucemia también es frecuente en la EPOC. Entre el 14-15% de los pacientes hospitalizados por EPOC presenta hiperglucemia o tiene un diagnóstico previo de diabetes<sup>62,63</sup>. El tratamiento con glucocorticoides orales también se ha asociado a un riesgo elevado de desarrollar hiperglucemia (5,48; IC del 95%, 1,58-18,96%)<sup>64</sup>. En este contexto, se ha observado que la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa se asocia a una mayor mortalidad y una estancia hospitalaria más prolongada en pacientes con EPOC, con independencia de otras variables de confusión como la edad, el sexo o un diagnóstico previo de diabetes, lo que plantea la necesidad de considerar este parámetro como factor de riesgo de mortalidad en la EPOC agudizada<sup>65</sup>.

*Síndrome metabólico.* Algunos estudios recientes señalan una mayor frecuencia de síndrome metabólico en los pacientes con EPOC<sup>66-68</sup>, sugiriéndose un nexo de unión a través de la inflamación sistémica que comparten ambas enfermedades. En este contexto, muy recientemente se ha sugerido una cierta asociación entre frecuencia de exacerbaciones y síndrome metabólico, de tal suerte que los pacientes con EPOC que presentaron síndrome metabólico tuvieron una media de exacerbaciones de  $2,4 \pm 0,8$  frente a  $0,68 \pm 0,6$  en el grupo control ( $p < 0,001$ ), y mayor duración de la propia exacerbación ( $7,5 \pm 1,5$  días frente a  $5 \pm 2,4$ ). Aunque el estudio plantea el síndrome metabólico como un factor de riesgo para la exacerbación, lo contrario no ha sido descartado<sup>69</sup>.

*Alteraciones nutricionales.* En cerca del 40% de pacientes hospitalizados se han documentado alteraciones nutricionales de diversa consideración, observándose menor masa libre de grasa en los pacientes que precisaron reingreso en menos de 3 meses<sup>70</sup>. En la misma direc-

ción, también se ha descrito cómo los pacientes que presentan más de una agudización al año experimentan una mayor pérdida en la masa libre de grasa (-1,3 [0,37] kg frente a +1,2 [3,1] kg) ( $p = 0,005$ )<sup>71</sup>.

#### *Progresión de la enfermedad*

Tradicionalmente, el concepto de progresión de la enfermedad ha estado íntimamente ligado al deterioro progresivo del volumen espiratorio durante el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). En este sentido, varios estudios han demostrado que la presencia de exacerbaciones repetidas, especialmente en los fumadores activos, acelera la pérdida de función pulmonar, sugiriendo cierta interacción entre tabaquismo, infección respiratoria y progresión de la enfermedad<sup>4,72,73</sup>. No obstante, más allá del impacto sobre la tasa de caída del FEV<sub>1</sub>, las exacerbaciones también pueden impactar de forma longitudinal sobre otras dimensiones de la enfermedad. Cote et al<sup>5</sup>, en un estudio con 215 pacientes seguidos de forma prospectiva durante 2 años en los que de forma periódica se fue evaluando el índice BODE, un índice multidimensional que incorpora la medida del índice de masa corporal (B), grado de obstrucción (O), disnea (D) y ejercicio (E), observaron que los pacientes que experimentaron agudizaciones tuvieron un deterioro significativo del índice BODE, mientras que los que no las sufrieron tampoco modificaron el BODE. Al revisar la influencia de la exacerbación sobre los diversos componentes del BODE, tanto el grado de disnea como la distancia recorrida en la prueba de los 6 min de marcha empeoraron de forma significativa a lo largo del tiempo, lo que sugiere un efecto adicional de la exacerbación sobre la evolución temporal de otros dominios de la enfermedad.

#### *Importancia pronóstica*

Cada vez hay mayor evidencia de que las exacerbaciones graves pueden ser, por sí mismas, un factor de riesgo independiente de mortalidad<sup>6-8,74</sup>. En un estudio observacional con 5 años de seguimiento, observamos cómo la frecuencia de exacerbaciones aumentaba el riesgo de muerte con independencia de otras variables pronósticas<sup>5</sup>. En los pacientes que tenían 1 o 2 exacerbaciones graves atendidas en el hospital (visitas a urgencias u hospitalizaciones), el riesgo de muerte se multiplicó por 2 (IC del 95%, 1,01-3,98) y en los frecuentadores (3 o más exacerbaciones al año) el riesgo de muerte aumentó por 4 (IC del 95%, 1,80-9,45) con relación a los casos que no presentaron ninguna exacerbación. La gravedad de la exacerbación también fue importante, puesto que los pacientes hospitalizados presentaron mayor mortalidad que los atendidos en urgencias sin ingreso. Estos resultados han sido de nuevo replicados en un segundo estudio observacional con 185 pacientes, comprobado en esta ocasión que el riesgo de muerte es independiente incluso del índice BODE<sup>7</sup> y también se han observado otras 2 cohortes españolas con seguimiento longitudinal<sup>8,74</sup>. Concretamente, Esteban et al<sup>8</sup>, en un estudio con 611 pacientes con EPOC seguidos durante 5 años, encontraron que la hospitalización se asoció de forma independiente a mortalidad, tanto respiratoria (*hazard ratio* [HR]: 1,53; IC del 95%, 1,18-1,98) como mortalidad por todas las causas (HR: 1,48; IC del 95%, 1,20-1,83). De forma similar, Alfageme et al<sup>74</sup>, en otra cohorte con 596 pacientes con EPOC, también han demostrado que la presencia de exacerbaciones, especialmente si son repetidas, se asocia de forma independiente a mortalidad por todas las causas (HR: 1,852; IC del 95%, 1,24-2,78).

Dada la importancia de estas agudizaciones graves se ha propuesto que el número de estos eventos forme parte de escalas predictivas pronósticas multidimensionales. De hecho, la capacidad pronóstica del BODEx, un índice multidimensional similar al BODE donde se incorporan las exacerbaciones (Ex) en sustitución de la capacidad de ejercicio (E), fue similar a la del propio BODE<sup>7</sup>. En esta misma línea argumental también se ha propuesto el índice DOSE, otro índice multidimensional, donde además de la disnea, el grado de obstrucción y el hábito tabáquico, se propone incluir también las exacerbaciones<sup>75</sup>.

El motivo a través del cual las agudizaciones incrementan el riesgo de muerte no está establecido. Recientemente, se han evaluado mediante necropsia las causas de muerte en un grupo de pacientes fallecidos durante una hospitalización por exacerbación de EPOC<sup>76</sup>. Sorprendentemente, únicamente el 14% de las muertes se atribuyó a fracaso respiratorio. Algo más de un tercio de las muertes se produjo por insuficiencia cardíaca, en un 25% se identificó neumonía en la necropsia y en cerca de un 20% de casos embolia pulmonar. Se desconoce si la propia exacerbación precipita estas causas de muerte o, por el contrario, su alteraciones previas no reconocidas por el médico. No obstante, su identificación subraya la necesidad de buscar y tratar adecuadamente estas patologías concomitantes.

En conclusión, aunque hay una enorme variabilidad interindividual y falta de estandarización para evaluar la frecuencia, gravedad o la duración de las exacerbaciones, la evidencia científica actual no deja dudas sobre el fuerte impacto que ejercen las exacerbaciones sobre las distintas dimensiones de la EPOC. Estos episodios de inestabilidad, además de producir cambios mecánicos pulmonares, también amplifican la inflamación, tanto local como sistémica, y producen estrés oxidativo condicionando distintos efectos, tanto pulmonares como extrapulmonares. En ocasiones, las consecuencias son agudas y transitorias. No obstante, en un número no despreciable de casos la resolución no es completa, lo que condiciona efectos tardíos, entre los que destaca el fuerte impacto en el estado de salud de los pacientes, la repercusión extrapulmonar y el efecto sobre la progresión multidimensional de la EPOC, lo que en última instancia condiciona el pronóstico. Estas consecuencias son especialmente relevantes cuando las exacerbaciones son repetidas, duraderas e intensas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.
- Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2002;96:700-8.
- Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;30:907-13.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
- Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiñá M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
- Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1829-34.
- Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-84.
- Tashkin DP. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease — a distinct phenotype? *N Engl J Med*. 2010;16:1183-4.
- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzeto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
- Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375-81.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22.
- Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:698-702.
- Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest*. 2000;117:662-71.
- García-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
- Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007;131:20-8.
- Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114-20.
- Patel IS, Seemungal TAR, Wiks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759-64.
- Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Pérez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
- Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med*. 2004;98:318-29.
- Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:53-60.
- Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10:417-23.
- Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax*. 2008;63:951-5.
- Takabatake N, Shibata Y, Abe S, Wada T, Machiya JI, Igarashi A, et al. A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:875-85.
- Yang IA, Seeney SL, Wolter JM, Anders EM, McCormack JG, Tunnicliffe AM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism predicts hospital admissions for COPD infections. *Genes and Immunity*. 2003;4:269-74.
- Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Carey VJ, Fan VS, Reilly JJ, et al. Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2008;32:938-44.
- Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:396-401.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
- Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J*. 2002;20:9s-19s.
- Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax*. 2006;61:164-8.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29:527-34.
- Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughmey J, Trudeau E, Löfdahl C-G, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations. An observational, interview-based study. *Chest*. 2006;130:133-42.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-13.
- Spencer S, Jones PW; GLOBE study group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58:589-93.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
- Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008;63:122-8.
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai Ravary R, Wedzicha J. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:369-74.
- Rabe KF, Hurd S, Anzeto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
- Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Ben Hamda K, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:990-6.
- Tille-Leblond I, Marquette CH, Pérez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144:390-6.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.

44. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;20:1297-303.
45. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomised placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
46. Tsoumakidou M, Siafakas NM. Novel insights into the aetiology and pathophysiology of increased airway inflammation during COPD exacerbations. *Respiratory Research*. 2006;7:80.
47. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867-74.
48. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117:398S-401S.
49. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: Analysis by diary cards. *Chest*. 2008;133:34-41.
50. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Wang C, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J*. 2010;35:1022-30.
51. Leidy NK, Wilcox T, Jones PW, Roberts L, Powers JH, Sethi S; the EXACT-PRO Study Group. Standardizing measurement of COPD exacerbations: reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. En prensa.
52. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. *Pathophysiology*. *Thorax*. 2006;61:354-61.
53. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function, in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2005;128:1995-2004.
54. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EFM. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2007;101:2409-15.
55. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbation of COPD – the PERCEIVE study. *Respir Med*. 2007;101:453-60.
56. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeir C, Haughmey J, Trudeau E, Löfdahl C-G, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations. An observational, interview-based study. *Chest*. 2006;130:133-42.
57. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387-95.
58. Hurst JR, Perera W, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:71-8.
59. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010;137:1091-7.
60. Brekke PH, Olmland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J*. 2008;31:563-70.
61. Brekke PH, Olmland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation – a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2009;9:35.
62. Laukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration*. 1996;63:170-3.
63. Antonelli R, Fusco L, De Rosa M, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
64. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001288.
65. Baker EH, Janaway CH, Phillips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patient admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:284-9.
66. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, Leblanc J, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardipulm Rehabil*. 2005;25:226-32.
67. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Krestschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136:1039-46.
68. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35:317-23.
69. Küpeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, Gürsoy A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocr*. 2010;38:76-82.
70. Girón R, Matesanz C, García-Río F, De Santiago E, Macha A, Rodríguez-Salvanés F, et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann Nutr Metab*. 2009;54:52-8.
71. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Res*. 2007;8:25.
72. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358-64.
73. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic Emili J, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007;101:1305-12.
74. Alfageme I, Reyes N, Merino M, Reina A, Gallego J, Lima J, et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2010;7: 135-45.
75. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1189-95.
76. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136:329-30.