



# REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

## ARTÍCULO ESPECIAL

### Manejo de la EPOC en la era moderna

*COPD management in the modern era*

Jorge Dreyse<sup>a,b,c</sup>✉

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del Artículo:

Recibido: 27 03 2024

Aceptado: 31 05 2024

##### Key words:

COPD; Exacerbations;  
Comprehensive COPD  
Management.

##### Palabras clave:

EPOC; Exacerbaciones;  
Manejo Integral EPOC.

#### RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología heterogénea que impacta a más de 380 millones de personas globalmente, siendo la tercera causa de muerte a nivel mundial. Desde su reconocimiento en la década de 1960, el entendimiento y manejo de la EPOC ha evolucionado significativamente, gracias a avances en el conocimiento sobre su etiopatogenia y tratamiento. Las guías de la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD COPD, por sus siglas en inglés) representan un esfuerzo por estandarizar el diagnóstico y tratamiento, con su revisión en 2023 actualizando la definición de la enfermedad. El manejo adecuado de la EPOC incluye un diagnóstico preciso, terapias farmacológicas y no farmacológicas, y estrategias de prevención enfocadas especialmente en la cesación del tabaquismo, la principal causa de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en la historia de exposición a partículas o gases nocivos, con la espirometría como examen clave para confirmar la obstrucción bronquial no completamente reversible. La estrategia de tratamiento ha mejorado con el desarrollo de nuevos fármacos y dispositivos de administración, enfocándose en reducir síntomas y el riesgo de exacerbaciones. La terapia farmacológica se adapta según la clasificación GOLD del paciente, con opciones que van desde terapias broncodilatadoras hasta combinaciones de múltiples fármacos para casos más severos. La importancia de la detección y tratamiento de las comorbilidades es crítica, dada su alta prevalencia en pacientes con EPOC y su impacto en la mortalidad.

Las estrategias no farmacológicas incluyen la cesación del tabaquismo, oxigenoterapia a largo plazo, actividad física y rehabilitación pulmonar, asegurando una adecuada inmunización. El manejo de las exacerbaciones debe ser adecuado y precoz, dado que se asocian con un aumento en la morbilidad y mortalidad.

En esta revisión se busca dar un enfoque integral al manejo de la EPOC, basado en la evidencia.

#### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous pathology that impacts more than 380 million people globally, being the third leading cause of death worldwide. Since its recognition in the 1960s, the understanding and management of COPD have significantly evolved, thanks to advances

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: [jdreyse@clinicalascondes.cl](mailto:jdreyse@clinicalascondes.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2024.05.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



*in knowledge about its etiopathogenesis and treatment. The guidelines from the Global Initiative for COPD (GOLD COPD) represent an effort to standardize diagnosis and treatment, with its review in 2023 updating the disease's definition. Proper management of COPD includes accurate diagnosis, pharmacological and non-pharmacological therapies, and prevention strategies focused especially on smoking cessation, the main cause of the disease.*

*Diagnosis is based on the history of exposure to noxious particles or gases, with spirometry as a key exam to confirm not completely reversible bronchial obstruction. The treatment strategy has improved with the development of new drugs and administration devices, focusing on reducing symptoms and the risk of exacerbations. Pharmacological therapy is adapted according to the GOLD classification of the patient, with options ranging from bronchodilator therapies to combinations of multiple drugs for more severe cases. The importance of detecting and treating comorbidities is critical, given their high prevalence in patients with COPD and their impact on mortality.*

*Non-pharmacological strategies include smoking cessation, long-term oxygen therapy, physical activity, and pulmonary rehabilitation, as well as ensuring adequate immunization. The management of exacerbations must be appropriate and early, as they are associated with an increase in morbidity and mortality.*

*This review seeks to provide an evidence based integral approach to the management of COPD.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología heterogénea y devastadora, que afecta a más de 380 millones<sup>1</sup> de personas en el mundo en la actualidad. En vista a nuevos estudios y conocimientos de su etiopatogenia y tratamiento, su manejo ha cambiado a lo largo del tiempo, desde su introducción como patología en la década de 1960 y la descripción de su historia natural en 1977 por Fletcher y Peto<sup>2</sup>. Existen varias revisiones que se actualizan en el tiempo, siendo una de las más conocidas la desarrollada por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD COPD, por sus siglas en inglés), publicada por primera vez en 2001, que tiene como objetivo estandarizar el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Su más reciente revisión es del 2024, donde se actualizó la definición de la EPOC a una "condición pulmonar heterogénea, caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración, exacerbaciones) debidos a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que causa limitación al flujo aéreo persistente y habitualmente progresiva"<sup>1</sup>.

Actualmente la EPOC es la 3ª causa de muerte en el mundo<sup>3</sup>, con más de 3 millones de muertes anuales y una prevalencia estimada en 11,7% (IC 95% [8,4-15,0%]). Se proyecta que el año 2030 causará 4,5 millones de muertes<sup>4</sup>, debido al uso de tabaco y al envejecimiento poblacional.

El costo de la EPOC es considerable, siendo estimado un gasto de USD 49 mil millones<sup>5</sup> el 2020 en Estados Unidos, del cual entre un 40% a 70% fue secundario al manejo de las exacerbaciones<sup>6</sup>.

Para lograr el adecuado manejo de la EPOC debemos realizar su correcto diagnóstico, al igual que implementar tratamiento farmacológico, no farmacológico, programas de seguimiento y pre-

vención de patologías asociadas al tabaco, que es la causa más frecuente de la EPOC.

**Objetivos de aprendizaje:** al final de este artículo el lector debería ser capaz de:

- Explicar los criterios diagnósticos y factores de riesgo de la EPOC
- Iniciar los principales tratamientos actualmente aceptados para la EPOC
- Evaluar en forma integral a los pacientes con EPOC considerando, además de la propia patología, las comorbilidades

## DIAGNÓSTICO

En la actualidad sabemos que la función pulmonar de la vida adulta se determina por factores que van desde previo a nuestro nacimiento, pasando por condiciones de nuestro desarrollo en la infancia y juventud<sup>7</sup> y con un decline de la función pulmonar que es heterogéneo<sup>8</sup>. Por ende, el correcto diagnóstico de la EPOC se realiza mediante la historia de exposición significativa a partículas o gases nocivos, siendo el tabaco y la combustión de biomasa las más habituales, pero considerando también patologías (ej asma remodelada, bronquiectasias), y secuelas debido a infecciones en la infancia (ej. virus respiratorio sincicial, adenovirus), o adulta (ej. tuberculosis, VIH) y causas genéticas (ej. déficit de alfa 1 antitripsina).

La espirometría con broncodilatador es el examen fundamental para un correcto diagnóstico de la EPOC, permitiendo confirmar la obstrucción bronquial no completamente reversible (VEF1/CVF <0,7 o menor al límite inferior de lo normal) y el grado de severidad de esta. Junto con la espirometría se debe evaluar la cantidad y severidad de exacerbaciones en el último año y el impacto en la calidad de vida, para lo que se usan dos escalas validadas: es-

cala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC) y *COPD Assessment Test* (CAT)1 (figura 1).

El concepto de pre-EPOC se ha acuñado para describir a personas que pueden presentar síntomas respiratorios y/o lesiones estructurales en los pulmones (ej. enfisema) y/o anomalías fisiológicas (incluyendo VEF1 bajo, atrapamiento de gas, hiperinsuflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida de VEF1), sin obstrucción del flujo de aire ( $VEF1/CVF \geq 0,7$  post broncodilatación), que tienen riesgo de presentar obstrucción bronquial en el tiempo, si bien no todos la desarrollarán<sup>1</sup>.

En sus últimas revisiones la estrategia GOLD ha destacado el patrón PRISm (*Preserved Ratio with Impaired Spirometry*), que se define como reducción del VEF1 post broncodilatador con relación VEF1/CVF normal. En estudios clínicos se ha estimado una prevalencia del 7,1 al 11%, y cuyas posibles causas pueden ser enfermedad cardíaca con congestión pulmonar, estado inicial de enfermedades obstructivas o restrictivas pulmonar, enfermedad

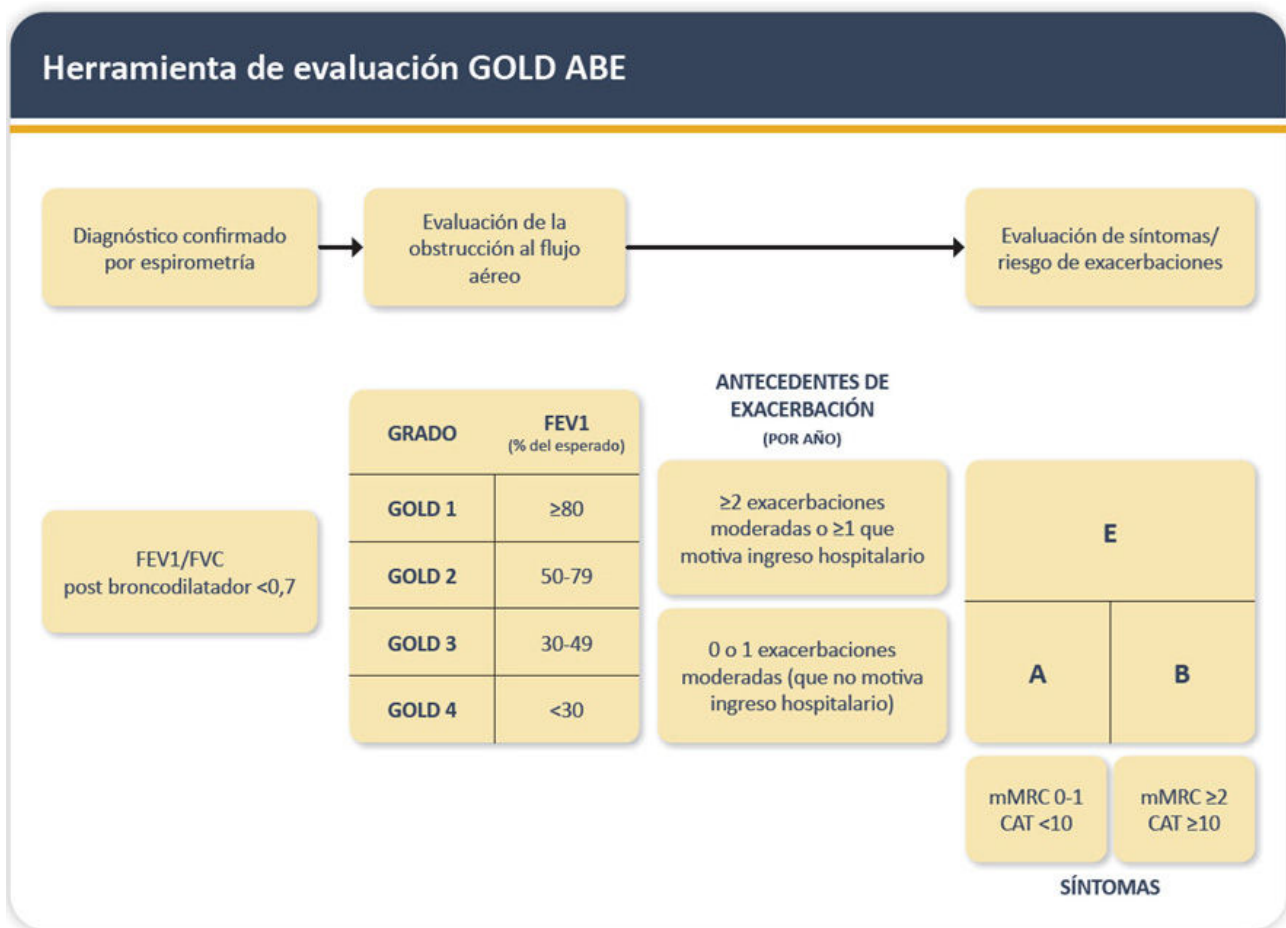
de vía aérea pequeña, enfisema con atrapamiento aéreo, o una mala maniobra espirométrica (inspiración o espiración incompleta). Este patrón tiene un significado aún incierto, pero varios estudios han observado un peor pronóstico de estos pacientes<sup>9</sup>.

La tomografía computarizada de tórax es un examen cada vez más asequible para evaluar a nuestros pacientes, permitiendo obtener información valiosa tanto de la EPOC (ej. gravedad y distribución del enfisema, presencia de tapones mucosos o estudio de infiltrados), como de otras patologías asociadas (ej. cardiopatía coronaria, anomalías pulmonares inespecíficas, enfermedades intersticiales asociadas, búsqueda activa de neoplasia pulmonar y diagnósticos diferenciales de la obstrucción bronquial, entre otros)<sup>1</sup>.

### TERAPIA

El tratamiento de la EPOC ha experimentado grandes avances desde sus inicios, tanto en cuanto a nuevos fármacos (mayor duración, selectividad de receptores y potencia), los dispositivos por

**Figura 1.** Diagnóstico y clasificación de la EPOC



Adaptado de *Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 report*. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report><sup>1</sup>. Con permiso de GOLD COPD.

los que se administran al paciente y en la introducción de terapias enfocadas en rasgos tratables, donde los pilares actuales del manejo son la reducción de síntomas y la reducción del riesgo de exacerbaciones<sup>1</sup>. Para esto se implementan estrategias farmacológicas y no farmacológicas durante su fase estable y manejo de las exacerbaciones.

Estrategias farmacológicas EPOC estable

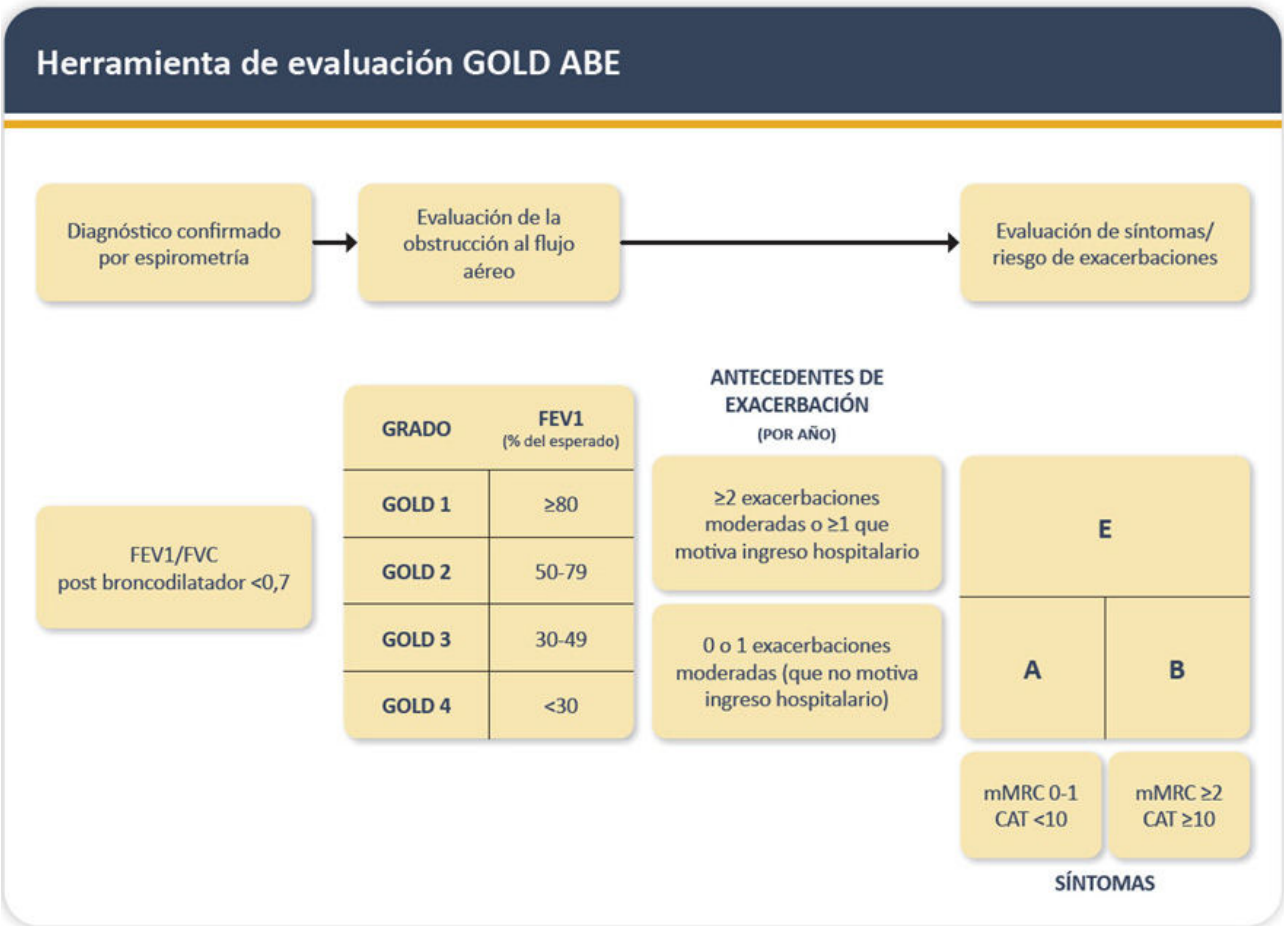
Según la clasificación GOLD estableceremos el manejo inicial farmacológico con terapia broncodilatadora (figura 2). En el grupo poco sintomático y con 0 o 1 exacerbación leve a moderada (GOLD A), se recomienda inicio de terapia broncodilatadora de larga o corta duración, privilegiando la opción de larga duración cuando esté disponible, excepto en aquellos con disnea muy ocasional. El grupo sintomático y con 0 o 1 exacerbación leve a moderada (GOLD B), destaca principalmente por comorbilidades, siendo las más importantes las cardiovasculares y metabólicas; en este grupo se recomienda la terapia broncodilatadora dual con

antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA, por sus siglas en inglés) y agonistas β2 de larga duración (LABA, por sus siglas en inglés), dado la mejoría evidenciada en calidad de vida y reducción significativa del riesgo de nuevas exacerbaciones<sup>10</sup>. Actualmente no se recomienda terapia combinada LABA + ICS (corticoides inhalatorios por sus siglas en inglés) dado que la terapia dual ha mostrado mayor disminución de riesgo de exacerbación y mejor calidad de vida<sup>11,12</sup>.

En el grupo con ≥2 exacerbaciones leves a moderadas o ≥1 que requiera hospitalización (grave) (GOLD E) también se recomienda iniciar con terapia dual o terapia triple (LAMA+LABA+ICS), en especial en pacientes con eosinófilos en sangre ≥300 cels/μl, puesto que varios estudios en los últimos años han demostrado beneficios en función pulmonar, calidad de vida, exacerbaciones y mortalidad<sup>13,14</sup>.

La EPOC es una enfermedad habitualmente considerada como secundaria a inflamación mediada por neutrófilos, pero en la úl-

Figura 2. Manejo inicial broncodilatador de la EPOC



Adaptado de *Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 report*. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report><sup>1</sup>. Con permiso de GOLD COPD.  
\*El tratamiento con un solo inhalador puede ser más conveniente y efectivo que con varios inhaladores. Eos: eosinófilos; LAMA: antagonistas muscarínicos de larga duración (por sus siglas en inglés); LABA: agonistas β2 de larga duración (por sus siglas en inglés); GCI: corticoides inhalados

tima década la medición de eosinófilos en sangre o esputo en los pacientes con EPOC ha marcado el inicio de un nuevo rasgo tratable, el cual se correlaciona con mayor riesgo de exacerbación mientras más alto sea el recuento de estos,<sup>13,14</sup> demostrándose mejoría de los parámetros clínicos con la adición de corticoides inhalados (figura 3). Si bien el riesgo de neumonía asociado a su uso parece ser un efecto de clase (OR 1,229 IC95% [1,001-1,508])<sup>15</sup>, este es notablemente menor al beneficio asociado a la reducción del riesgo de exacerbaciones.

Si bien aún existen pocos estudios, y con resultados disímiles, en relación al uso de terapia biológica en EPOC, el subgrupo de pacientes con eosinofilia ha sido el que ha mostrado mejores resultados al disminuir un 18% riesgo de exacerbación moderada a severa y aumentar el tiempo a la primera exacerbación<sup>16</sup>.

Durante cada oportunidad de atención en salud del paciente EPOC, se debe establecer un proceso de revisión de los antecedentes, técnica inhalatoria, evaluación de función pulmonar y establecimiento de planes en caso de exacerbaciones, lo que se conoce como ciclo de manejo del EPOC (figura 4).

### Estrategias no farmacológicas

La cesación del tabaquismo es la medida única de mayor impacto en la evolución natural de la EPOC, por lo que se debe ofrecer asesoramiento a todos los fumadores actuales. Actualmente existen terapias multidisciplinarias (apoyo con psicofármacos, reemplazo de nicotina, grupos de ayuda, entre otros) que favorecen el éxito en la cesación tabáquica.

La terapia con oxígeno a largo plazo ha mostrado beneficios en pacientes con hipoxemia en reposo repetida ( $O_2 \leq 55$  mmHg o

**Figura 3.** Uso de corticoides inhalados

## Factores a considerar cuando se inicia tratamiento con GCI

### Factores a considerar cuando se añade GCI a broncodilatadores de acción prolongada:

(Tener en cuenta que el contexto es diferente cuando se considera la retirada de los GCI)

#### RECOMENDACIÓN FUERTE PARA SU USO

Antecedentes de hospitalización(es) debido a exacerbaciones de la EPOC\*

≥2 exacerbaciones moderadas de EPOC al año\*

Recuento de eosinófilos ≥300 células/ $\mu$ l

Antecedentes de asma o asma concomitante

#### RECOMENDACIÓN PARA SU USO

Una exacerbación moderada de EPOC al año\*

Recuento de eosinófilos de 100 a <300 células/ $\mu$ l

#### EN CONTRA DE SU USO

Eventos repetidos de neumonía

Recuento de eosinófilos <100 células/ $\mu$ l

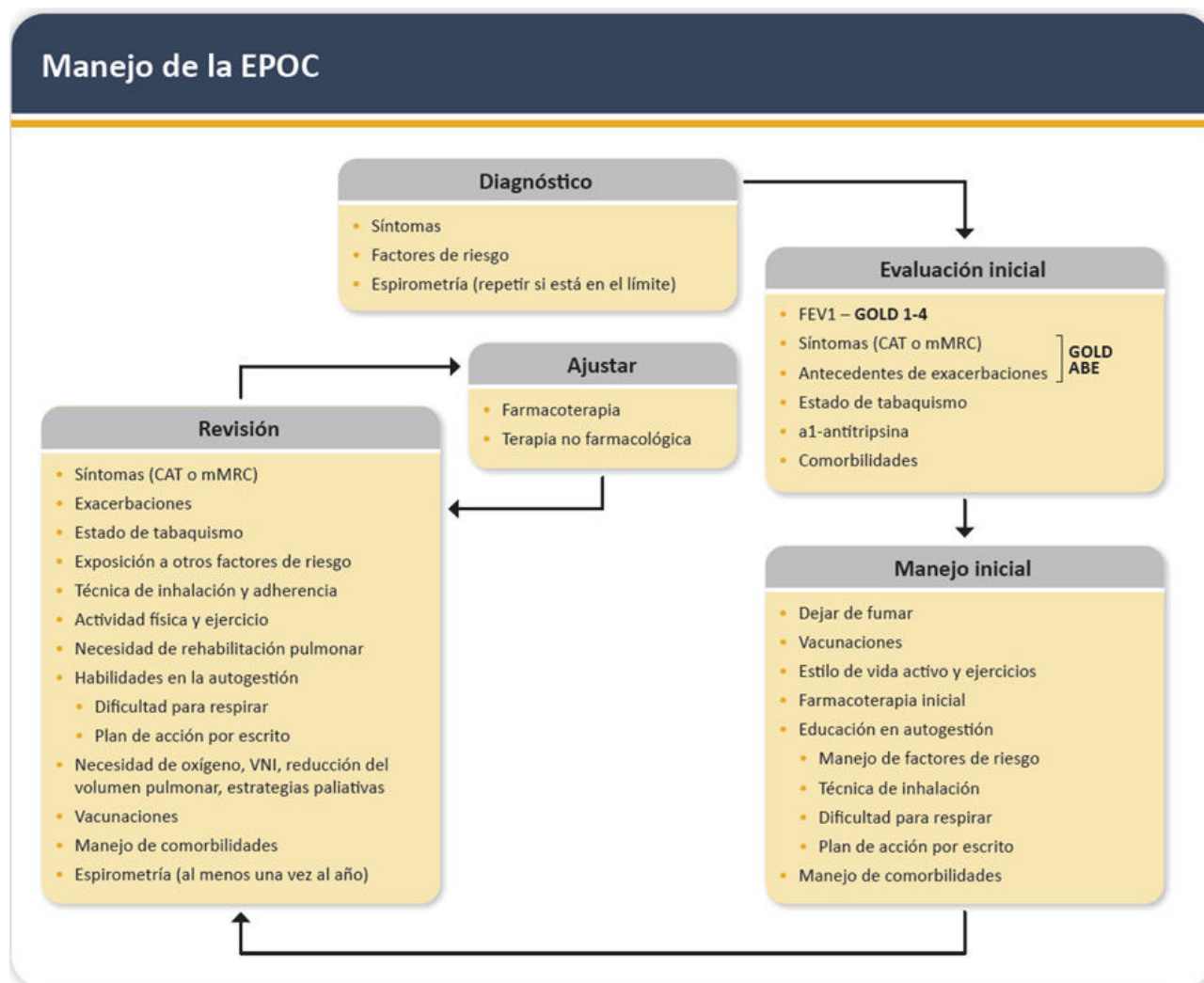
Antecedentes de infección por micobacterias

\*a pesar de una terapia de mantenimiento apropiada con broncodilatador de acción prolongada (ver Figura 4 y Tabla 3.4 del informe GOLD completo para recomendaciones);

\*tener en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre debe verse como un *continuum*; los valores indicados representan puntos de corte aproximados; es probable que los recuentos de eosinófilos fluctúen.

Adaptado y reproducido con el permiso de ©ERS 2019: European Respiratory Journal 52(6)1801219; DOI:10.1183/13993003.01219-2018. Publicado el 13 de diciembre de 2018



**Figura 4.** Ciclo de manejo de la EPOC

Adaptado de Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report><sup>1</sup>. Con permiso de GOLD COPD.

\*El tratamiento con un solo inhalador puede ser más conveniente y efectivo que con varios inhaladores. Eos: eosinófilos; LAMA: antagonistas muscarínicos de larga duración (por sus siglas en inglés); LABA: agonistas β<sub>2</sub> de larga duración (por sus siglas en inglés); GCI: corticoides inhalados

SpO<sub>2</sub> ≤88%) post 1 mes de terapia óptima, o PaO<sub>2</sub> 56-60 mmHg con policitemia concomitante o *cor pulmonale*<sup>17</sup>.

Se debe incentivar la realización de actividad física a todos los pacientes con EPOC, independiente de la severidad de su enfermedad, y motivarlos a ingresar a un programa de rehabilitación pulmonar estructurado a pacientes en grupos GOLD B y E<sup>18</sup>.

Se debe asegurar la inmunización adecuada basada en las recomendaciones de cada país, especialmente COVID-19, neumococo, influenza, tos ferina, virus respiratorio sincial y herpes zoster<sup>19</sup>.

La ventilación mecánica no invasiva (VNI) está indicada para pacientes con hipercapnia diurna crónica PaCO<sub>2</sub> ≥50 mmHg y hos-

pitalizaciones por acidosis respiratoria, evidenciando beneficios en tiempo a nueva hospitalización (RR 0,49 CI 95%, [0,31-0,77]; p=0,002) y del riesgo de muerte (ARR 17,0% CI 95%, 0,1-34,0%)<sup>20</sup>; si bien este beneficio no se logró demostrar en un reciente metaanálisis<sup>21</sup>. Por otra parte, la asociación entre EPOC y el síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHOS), se estima entre el 11% y 29%, y en este grupo se ha demostrado el beneficio del uso de VNI en la mejoría de la sobrevida y disminución de exacerbaciones<sup>22</sup>.

La estrategia de reducción del volumen pulmonar se debe evaluar en aquellos pacientes con volumen residual >175% del teórico después de terapia óptima, y se fundamenta principalmente en los hallazgos del estudio LIBERATE<sup>23</sup> que evidenció mejoría en

la calidad de vida, pruebas de función pulmonar y capacidad de ejercicio. Actualmente, se prefiere la reducción pulmonar mediante técnicas de broncoscopía intervencional.

El trasplante pulmonar debe considerarse en pacientes seleccionados, con EPOC en etapa terminal y expectativa de vida limitada, según las guías de cada país. Habitualmente se debe considerar haber agotado las opciones de tratamiento conservador, cesación tabáquica por >12 meses, potencial físico y psicológico para la rehabilitación y descartar enfermedades malignas activas y otras disfunciones severas de órganos.

### Manejo de la exacerbación

Las exacerbaciones en la EPOC se definen como un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que empeora en <14 días, y que puede ser acompañada de taquipnea y/o taquicardia y que a menudo se asocia con aumento de la inflamación local y sistémica causada por infección, polución u otros insultos a la vía aérea<sup>1</sup>. Han existido varias clasificaciones, siendo aún la más usada para los estudios clínicos la que se realiza posterior al evento en relación con los requerimientos de cuidados, considerándose leve si sólo requirió uso de inhaladores de acción corta como rescate; moderada si requirió además uso de corticoides sistémicos ± antibióticos; y severa si requirió acudir a servicio de urgencias o hospitalizarse. Existen nuevos intentos por clasificación de las exacerbaciones, con el objetivo de lograr una estratificación de gravedad más contemporánea<sup>24</sup>, (figura

5) aunque estas aún no son completamente aceptadas. Más importante aún, menos del 2% de los pacientes con EPOC conocen el concepto de exacerbación<sup>25</sup>, lo que conlleva a que <50% sean reportadas<sup>26</sup>.

Es importante considerar que las exacerbaciones son un evento clave y devastador en la historia natural de la EPOC, en donde >50% de todos los pacientes ha presentado exacerbaciones en los últimos 3 años<sup>27</sup>, y estas conllevan deterioros en función pulmonar<sup>28</sup>, calidad de vida<sup>29</sup> y aumento de morbilidad<sup>30-32</sup> (figura 6). Incluso una sola exacerbación moderada ya se asocia a un aumento significativo en la mortalidad<sup>33,34</sup>, y una exacerbación grave se asocia a un 20% de reingreso hospitalario a 30 días, mortalidad intrahospitalaria del 5% y a 90 días del 11,3%<sup>35</sup>.

La etiología de las exacerbaciones graves en su mayoría corresponde a causas infecciosas, en un reciente estudio de MacLeod et al.<sup>36</sup> el 29,7% fue de causa bacteriana, 23,3% virales (más frecuentemente detectados: rinovirus, influenza, coronavirus y virus respiratorio sincicial), y en un 25% fueron coinfecciones viral/bacterianas. Las infecciones virales y bacterianas pueden interactuar e incrementar la severidad de las exacerbaciones.

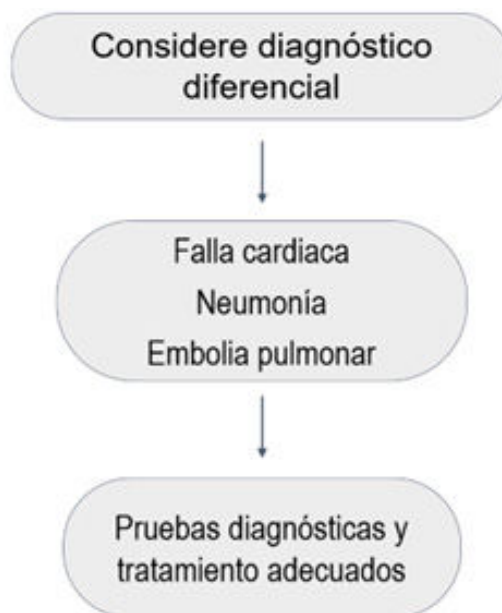
El manejo agudo de las exacerbaciones consta de 5 pilares:

- **Broncodilatadores:** agonistas  $\beta_2$  de corta acción inhalados (SABA), con o sin anticolinérgicos de corta acción (SAMA), administrado usando un inhalador de dosis medida o un nebulizador.

**Figura 5.** Clasificación de la gravedad de las exacerbaciones en EPOC

Gravedad	Criterios de gravedad
<b>Leve</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea EVA &lt;5</li> <li>• F Resp &lt;24 rpm</li> <li>• F Card &lt;95 lpm</li> <li>• SaO<sub>2</sub> &gt;92% Y cambio &lt;3%</li> <li>• PCR &lt;10 mg/L</li> </ul>
<b>Moderada (3 de 5)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea EVA &gt;5</li> <li>• F Resp &gt;24 rpm</li> <li>• F Card &gt;95 lpm</li> <li>• SaO<sub>2</sub> &lt;92% y/o cambio &gt;3%</li> <li>• PCR &gt;10 mg/L</li> <li>• Si hay GSA: PaO<sub>2</sub> &lt;60 y PaCO<sub>2</sub> &gt;45 SIN acidosis</li> </ul>
<b>Grave</b>	GSA: hipercapnia y acidosis (PaCO <sub>2</sub> >45, pH <7,35)

Establezca etiología (pruebas virales, cultivo esputo, otras)



- **Glucocorticoides:** mejoran la función pulmonar, la oxigenación y riesgo de recaída temprana, reduciendo la falla al tratamiento y la prolongación de la hospitalización. Se recomienda 0,5 mg/kg de prednisona o equivalente al día por 5 días. Cursos más prolongados aumentan riesgo de neumonía y mortalidad. Prednisolona oral es equivalentemente efectiva a la administración intravenosa.
- **Antibióticos:** Se deben administrar a pacientes con un volumen de esputo aumentado y purulento. La duración recomendada de la terapia antibiótica es de 5-7 días. Seleccionar el antibiótico basado en los patrones de resistencia bacteriana y guías locales.
- **Oxígeno:** el oxígeno suplementario para la hipoxemia debe ajustarse a una saturación objetivo del 88-92%, y así evitar posible hipercapnia.
- **Ventilación no invasiva:** Indicado en pacientes con acidosis respiratoria (pH 7,2 a 7,35), mejora el intercambio de gases, disminuye la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio, la gravedad de la disnea, la tasa de intubación (65%), estadía hospitalaria (3,39 días) y la mortalidad (46%)<sup>37</sup>. En los últimos años, el uso de

la cánula nasal de alto flujo (CNAF) ha ido ganando su espacio en el manejo de la exacerbación de la EPOC. Xu et al.<sup>38</sup> realizaron un metaanálisis y revisión sistemática donde comparó el uso de CNAF vs VNI en pacientes con exacerbación de EPOC hipercápnica, evidenciándose menor riesgo de lesiones faciales (OR 0,11 IC95% 0,03; 0,41), mayor reducción de la PaCO<sub>2</sub> (OR -2,64 IC95% [-3,12; -2,15]) y menor estadía hospitalaria (OR -1,19 IC95% [-2,33; -0,05]), sin encontrar diferencias en niveles de PaO<sub>2</sub>, incidencia de intubación y mortalidad.

Existen varias intervenciones que han demostrado disminuir el riesgo de exacerbaciones (figura 7). Se debe realizar especial énfasis en el concepto de “optimización precoz” del manejo post exacerbación. Mannino et al.<sup>39</sup> demostraron que en los pacientes con exacerbación moderada o grave cuya terapia es optimizada en forma precoz (dentro de los primeros 30 días vs entre días 31 a 180 post exacerbación), con escalamiento a terapia triple (LAMA/LABA/ICS), se logró una reducción del 43% de las exacerbaciones graves y 21% de las moderadas/graves.

**Figura 6.** Efectos de las exacerbaciones



TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IAM: infarto agudo miocárdico; ACV: accidente cerebrovascular.



**Figura 7.** Uso de corticoides inhalados

Intervenciones que reducen la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC	
Clase de intervención	Intervención
Broncodilatadores	LABA LAMA LABA + LAMA
Regímenes que contienen corticosteroides	LABA + GCI LABA + LAMA + GCI
Antiinflamatorios (no esteroideos)	Roflumilast
Antiinfecciosos	Vacunas Macrólidos a largo plazo
Mucorreguladores	N-acetilcisteína Carbocisteína Erdosteína
Otros varios	Dejar de fumar Rehabilitación Reducción del volumen pulmonar Vitamina D Medidas de protección (por ejemplo, uso de mascarillas, minimizar el contacto social, lavarse las manos con frecuencia)

Adaptado de Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report><sup>1</sup>. Con permiso de GOLD COPD.

## COMORBILIDADES

Sobre el 90% de los pacientes con EPOC presentan al menos una comorbilidad<sup>40</sup> y casi la mitad 3 o más, por lo que es importante realizar una evaluación integral de la enfermedad, dado que más de la mitad de las causas de muertes no serán relacionadas a la EPOC<sup>41</sup>, siendo las principales causas las cardiovasculares y neoplasias. Las comorbilidades pueden diferenciarse en pulmonares o extrapulmonares.

### Pulmonares

El asma es una de las principales comorbilidades de los pacientes con EPOC, llegando en algunos estudios a estimarse hasta en 27%<sup>42</sup>, y si bien actualmente el síndrome de superposición de asma y EPOC es menos aceptado, la tendencia es considerar que corresponden a pacientes con asma que fueron expuestos a factores de riesgo (ej. tabaco) y desarrollaron EPOC, o pacientes con asma subtratada que evolucionaron a remodelación de la vía

aérea, presentando una obstrucción fija al flujo aéreo espiratorio. Es importante considerar este grupo, dado que es un grupo con inflamación T2, y que potencialmente puede responder a dosis más altas de ICS o terapias biológicas.

El cáncer pulmonar es una causa frecuente de muerte en los pacientes con EPOC, dado que el factor de riesgo del tabaco es compartido, presentando una prevalencia que aumenta con el grado de enfermedad y edad<sup>43</sup>. Los programas de EPOC deben contar con cribado anual en poblaciones de alto riesgo, que pueden estratificarse con *score* PLCom2012 *model*<sup>44</sup> que en recientes estudios ha demostrado ser más eficiente que los criterios USPSTF2013<sup>45</sup>.

Las bronquiectasias se encuentran entre el 4% y 72%<sup>46</sup> de los pacientes con EPOC, y se han asociado a mayor riesgo de exacerbación, portación bacteriana (ej. *pseudomonas*), inflamación local y sistémica, deterioro de la función pulmonar, deterioro de la calidad

de vida y mortalidad. El manejo adecuado de las bronquiectasias debe basarse en el estudio de su causa (ej. infección crónica, déficit de inmunoglobulina, fibrosis quística en el adulto), y erradicación precoz de la colonización bacteriana de estas, junto con terapias que ayuden a la eliminación efectiva de las mucosidades (ej. mucolíticos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), antibióticos).

### Extra pulmonares

Las enfermedades cardiovasculares son unas de las mayores causas de mortalidad en pacientes con EPOC, dado que comparten factores de riesgo común (ej. tabaquismo, sedentarismo, edad avanzada). La hipertensión se ha reportado en más del 50% de los pacientes con EPOC; la cardiopatía coronaria aumenta en forma significativa, sobre todo posterior a una exacerbación aguda<sup>47</sup>; la insuficiencia cardíaca en donde la hiperinflación pulmonar genera mayor stress sobre las paredes de los ventrículos y disminuye el retorno venoso; las arritmias como la fibrilación auricular que se ve favorecida por uso de  $\beta 2$  agonistas; la hipertensión pulmonar si bien es rara en etapas leves o moderadas, en pacientes con enfermedad avanzada puede llegar a ser de grado moderado o severo hasta en el 50% de los que se someten a trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen pulmonar<sup>48</sup>.

Las enfermedades metabólicas como la diabetes, síndrome metabólico y la dislipidemia son habituales<sup>49</sup>. La diabetes (15-17%) afecta el pronóstico de la EPOC, y se debe manejar según guías de la patología. Hasta 30% de los pacientes con EPOC presenta síndrome metabólico<sup>50</sup>, con el aumento de riesgo cardiovascular. La dislipidemia si bien es frecuente de encontrar asociada a la EPOC no afecta su evolución, y su tratamiento debe estar dirigido según guías de reducción de riesgo cardiovascular.

Las patologías psiquiátricas son comunes en pacientes con EPOC, destacando la depresión y el trastorno ansioso, estimándose una prevalencia entre 20% a 25%<sup>51</sup>. Se debe tener en consideración los factores asociados a la interacción farmacológica tanto de terapias de la EPOC (ej. teofilina o roflumilast), como de antidepresivos (ej. antidepresivos tricíclicos aumentan riesgos cardiovasculares de broncodilatadores  $\beta 2$  agonistas y antimuscarínicos).

Si bien no se puede considerar una comorbilidad, no se debe desconocer el impacto social que genera un paciente con EPOC, en donde 2/3 requieren de cuidadores y prácticamente el 90% son

cuidadores informales (ej. familiares o amigos)<sup>52</sup>. Esto conlleva a un deterioro de la calidad de vida del cuidador informal, sometiéndolo a riesgo de "burn-out", con el consiguiente deterioro en el cuidado del paciente EPOC.

### CONCLUSIONES

La EPOC se mantiene como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con un impacto creciente debido a factores como el tabaquismo y el envejecimiento poblacional. A pesar de los avances significativos en el entendimiento de su patogenia, diagnóstico y manejo, la EPOC sigue presentando desafíos importantes en su tratamiento. La actualización de la definición de EPOC por GOLD COPD en 2023 refleja la complejidad y heterogeneidad de esta condición, destacando la importancia de un enfoque individualizado y multidisciplinario en el manejo de los pacientes.

El diagnóstico temprano y preciso de la EPOC, utilizando herramientas como la espirometría y considerando el historial de exposición a factores de riesgo, es fundamental para un manejo efectivo. El tratamiento de la EPOC ha evolucionado hacia una combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas, incluyendo la cesación del tabaquismo, la rehabilitación pulmonar, y la inmunización contra patógenos respiratorios, lo cual ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de exacerbaciones.

La evaluación de comorbilidades asociadas, el manejo de las exacerbaciones y el enfoque en las intervenciones preventivas siguen siendo áreas que requieren atención continua y enfoques innovadores. La identificación de subgrupos de pacientes con características específicas, que se puedan considerar rasgos tratables, podría permitir terapias más dirigidas y personalizadas, mejorando así los resultados clínicos.

El manejo futuro de la EPOC se beneficiará de un enfoque holístico que no solo aborde los síntomas respiratorios y la función pulmonar, sino también las comorbilidades y el bienestar general del paciente. La colaboración multidisciplinaria, la investigación continua y la adaptación de las guías de tratamiento a las evidencias más recientes son esenciales para avanzar en el cuidado de los pacientes con EPOC y reducir su carga global.

### Conflicto de interés

GSK: financiamiento congresos, speaker y consejero médico.

Boehringer Ingelheim: financiamiento congresos y estudios clínicos.

Grifols: financiamiento congresos.

Octapharma/Bagó: speaker y financiamiento congresos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-1648. doi: 10.1136/bmj.1.6077.1645
- World Health Organization. The top 10 causes of death. Accessed May, 2024. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
- Larsen DL, Gandhi H, Pollack M, Feigler N, Patel S, Wise RA. The Quality of Care and Economic Burden of COPD in the United States: Considerations for Managing Patients and Improving Outcomes. *Am Health Drug Benefits*. 2022;15(2):57-64
- Agarwal D. COPD generates substantial cost for health systems. *Lancet Glob Health*. 2023;11(8):e1138-e1139. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00304-2
- Deolmi M, Decarolis NM, Motta M, Makrinioti H, Fainardi V, Pisi G, et al. Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prenatal and Early Life Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2294. doi: 10.3390/ijerph20032294
- Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-122. doi: 10.1056/NEJMoa1411532
- Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, et al.; COPD Gene Investigators. Longitudinal Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(11):1397-1405. doi: 10.1164/rccm.201804-0663OC Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(7):824.
- Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):e56-e69. doi: 10.1164/rccm.202003-0625ST Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):910.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al.; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385
- Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al.; LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1015-1026. doi: 10.2147/COPD.S84436
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(18):1671-1680.
- Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al.; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046
- Williams NP, Coombs NA, Johnson MJ, Josephs LK, Rigge LA, Staples KJ. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:313-322. doi: 10.2147/COPD.S121389
- Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Sciruba FC, Bradford ES, Schweiker Harris S, et al. Mepolizumab for Eosinophil-Associated COPD: Analysis of METREX and METREO. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1755-1770. doi: 10.2147/COPD.S294333
- Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(4):CD001744. doi: 10.1002/14651858.CD001744.pub2
- Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):75-83. doi: 10.1097/HCR.0000000000000171
- Simon S, Joann O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230034. doi: 10.1183/16000617.0034-2023
- Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177-2186. doi: 10.1001/jama.2017.4451
- Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD002878. doi: 10.1002/14651858.CD002878.pub2 Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8:CD002878
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325-331. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC
- Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al.; LIBERATE Study Group. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1151-1164. doi: 10.1164/rccm.201803-0590OC
- Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agustí A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-1258. doi: 10.1164/rccm.202108-1819PP
- Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughey J, Trudeau E, Löfdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*. 2006;130(1):133-142. doi: 10.1378/chest.130.1.133
- Trappenburg JC, Schaap D, Monnickhof EM, Bourbeau J, de Weert-van Oene GH, Verheij TJ, et al. How do COPD patients respond to exacerbations? *BMC Pulm Med*. 2011;11:43. doi: 10.1186/1471-2466-11-43
- Hoogendoorn M, Feenstra TL, Boland M, Briggs AH, Borg S, Jansson SA, et al. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: comparing results of five large data sources. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3183-3194. doi: 10.2147/COPD.S142378
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-852. doi: 10.1136/thorax.57.10.847 Erratum in: *Thorax*. 2008;63(8):753.
- Llor C, Molina J, Naberan K, Cots JM, Ros F, Miravittles M; EVOCA study group. Exacerbations worsen the quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients in primary healthcare. *Int J Clin Pract*. 2008;62(4):585-592. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01707.x
- Gunen H, Hacıevliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):234-241. doi: 10.1183/09031936.05.00024804

31. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacıevliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1243-1248. doi: 10.1183/09031936.00120909 Erratum in: *Eur Respir J*. 2010;36(5):1224.
32. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-1097. doi: 10.1378/chest.09-2029
33. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:427-437. doi: 10.2147/COPD.S346591
34. Vanfleteren LEGW, Lindberg A, Zhou C, Nyberg F, Stridsman C. Exacerbation Risk and Mortality in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Group A and B Patients with and without Exacerbation History. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(2):163-175. doi: 10.1164/rccm.202209-1774OC
35. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47(1):113-121. doi: 10.1183/13993003.01391-2014
36. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-551. doi: 10.1111/resp.14041
37. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD004104. doi: 10.1002/14651858.CD004104.pub4
38. Xu Z, Zhu L, Zhan J, Liu L. The efficacy and safety of high-flow nasal cannula therapy in patients with COPD and type II respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):122. doi: 10.1186/s40001-021-00587-7
39. Mannino D, Bogart M, Germain G, Huang SP, Ismaila AS, Laliberté F, et al. Benefit of Prompt versus Delayed Use of Single-Inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:491-504. doi: 10.2147/COPD.S337668
40. Sharafkhaneh A, Petersen NJ, Yu HJ, Dalal AA, Johnson ML, Hanania NA. Burden of COPD in a government health care system: a retrospective observational study using data from the US Veterans Affairs population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:125-32. doi: 10.2147/copd.s8047
41. Gayle AV, Axson EL, Bloom CI, Navaratnam V, Quint JK. Changing causes of death for patients with chronic respiratory disease in England, 2005-2015. *Thorax*. 2019;74(5):483-491. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212514
42. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136065. doi: 10.1371/journal.pone.0136065
43. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(7):570-575. doi: 10.1136/thx.2004.037135 Erratum in: *Thorax*. 2005;60(11):975.
44. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med*. 2013;368(8):728-736. doi: 10.1056/NEJMoa1211776 Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;369(4):394.
45. Tammemägi MC, Ruparel M, Tremblay A, Myers R, Mayo J, Yee J, et al. USPSTF2013 versus PLCOm2012 lung cancer screening eligibility criteria (International Lung Screening Trial): interim analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):138-148. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00590-8
46. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1401-1411. doi: 10.2147/COPD.S132961 Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:245.
47. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-1097. doi: 10.1378/chest.09-2029
48. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531-1536. doi: 10.1378/chest.127.5.1531
49. 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):962-969. doi: 10.1183/09031936.00012408
50. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016;13(3):399-406. doi: 10.3109/15412555.2016.1140732
51. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(3):766-777. doi: 10.1378/chest.12-1911
52. Miravittles M, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Hidalgo-Vega Á. Caregivers' burden in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:347-356. doi: 10.2147/COPD.S76091