

SUPERVIVENCIA Y FACTORES ASOCIADOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA GOLD B CON SEGUIMIENTO DURANTE VEINTE AÑOS

SOLEDAD PRIGIONI¹, MARTÍN SÍVORI¹, JAVIER TOIBARO²

¹Centro Universitario de Neumonología Dr. J. M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad Buenos Aires, Unidad de Neumotisiología, Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía, ²División B de Clínica Médica, Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Soledad Prigioni, Unidad de Neumotisiología, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

E-mail: solprigioni@gmail.com

Recibido: 26-III-2025

Aceptado: 2-X-2025

Resumen

Introducción: Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) B tienen morbilidad elevada. Hay evidencia que demostraría diferentes subgrupos evolutivos.

El objetivo fue determinar la mortalidad de pacientes con EPOC B diferenciando subgrupos según obstrucción bronquial, presencia de una exacerbación moderada y comorbilidades.

Materiales y métodos: se estudiaron pacientes con EPOC B entre 1996 y 2016. Se constató la presencia (B1) o no (B0) de una exacerbación moderada en el año previo, comorbilidades (índice de Charlson) y obstrucción bronquial. Se usaron estadísticas convencionales para el análisis en cada subgrupo y Log-Rank (Mantel-Cox) para el de supervivencia.

Resultados: Se analizaron 155 pacientes con EPOC B: edad 66.3 ±9.1. La supervivencia de los pacientes GOLD 1 fue 100%, GOLD 2 84.9%, GOLD 3 70.2% y GOLD 4 58.3%. La supervivencia del subgrupo B0 fue 89.7% vs. 69.4% en B1 (a 18 meses, Log-Rank, p=0.048).

El índice de Charlson fue similar en B0 vs. B1 (4.17 ±1.68 vs. 3.97 ±2.0, p=NS). En los subgrupos GOLD 1 y 3 fue mayor en B0: GOLD 1 Charlson 5.66 ±1.63 (B0) vs. 3.5 ±0.7 (B1) (p=0.049), GOLD 3: B0 4.13 ±1.26 vs. B1 3.61 ±1.61, (p<0.000001). La prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue 23.9%, pero diferente: B0 vs. B1 (26.1%

vs. 18.7%, p<0.000001). No se correlacionó mayor índice de Charlson con mayor mortalidad.

Conclusión: En una cohorte de pacientes con EPOC B, se observó mayor mortalidad a medida que aumentó el grado de obstrucción bronquial y en B1. Se halló mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en B0.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, GOLD B, mortalidad, comorbilidad, obstrucción bronquial

Abstract

Survival and associated factors in a cohort of chronic obstructive pulmonary disease GOLD B patients followed for twenty years

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease GOLD B patients have high morbidity. There is evidence that would demonstrate different evolutionary subgroups.

The objective was to determine the mortality of COPD B patients, differentiating subgroups according to bronchial obstruction, presence of a moderate exacerbation and comorbidities.

Materials and methods: COPD B patients were followed between 1996 and 2016. The presence (B1) or absence (B0) of a moderate exacerbation in the previ-

ous year, comorbidities (Charlson index) and bronchial obstruction were recorded. Conventional statistics were used for analysis in each subgroup and Log-Rank (Mantel-Cox) for survival analysis.

Results: A total of 155 patients with COPD B were analyzed: age 66.3 ±9.1. Survival of GOLD 1 patients was 100%, GOLD 2 84.9%, GOLD 3 70.2% and GOLD 4 58.3%. Survival of the B0 subgroup was 89.7% vs. 69.4% in B1 (at 18 months, Log-Rank, p=0.048).

The Charlson index was similar in subgroup B0 vs. B1 (4.17 ±1.68 vs. 3.97 ±2.0, p=NS). In the GOLD 1 and 3 subgroups it was higher in B0: GOLD 1 Charlson 5.66 ±1.63 in B0 vs. 3.5 ±0.7 in B1 (p=0.049), GOLD 3: B0 4.13 ±1.26 vs. B1 3.61 ±1.61, (p<0.000001). The prevalence of cardiovascular diseases was 23.9%, but different: B0 vs. B1 (26.1% vs. 18.7%, p<0.000001). A higher Charlson index did not correlate with higher mortality.

Conclusion: In a cohort of COPD B patients, higher mortality was observed as the degree of bronchial obstruction increased and in B1. A higher prevalence of cardiovascular disease was found in B0.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, GOLD B, mortality, comorbidity, bronchial obstruction

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Existe evidencia científica parcial en cuanto a que el grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) B tendrían diferente evolución clínica según diversos factores.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En una cohorte de pacientes EPOC B se observó que las variables que afectan la supervivencia son el grado de obstrucción bronquial y la presencia de una exacerbación moderada en el año previo. Las comorbilidades fueron muy prevalentes, especialmente las cardiovasculares en el subgrupo B0.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una prevalencia creciente en el mundo y la región^{1,2}. El estudio internacional BOLD, llevado a cabo en doce ciudades, determinó una prevalencia en adultos de 10.1%². En

Latinoamérica, el estudio PLATINO determinó en cinco ciudades de la región una prevalencia entre 7.8 y 19.5%³. En Argentina, el estudio EPOC. AR, realizado en adultos mayores de 40 años, demostró una prevalencia de 14.3%⁴.

La EPOC es la tercera causa de mortalidad global¹. Las comorbilidades asociadas y el costo económico son las razones por las que la Organización Mundial de Salud adjudica que será la quinta causa de enfermedad crónica que generará discapacidad y consecuencias negativas en el sistema de salud¹.

Las guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) comenzaron a publicarse en el año 2001 y, hasta el año 2010, basaron la clasificación de la EPOC en el criterio espirométrico, según el grado de obstrucción bronquial medido por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁). A partir de 2011, se propuso una nueva evaluación multidimensional que incorpora a los síntomas, medidos a través de la escala de disnea mMRC (*modified Medical Research Council*), calidad de vida, a través del cuestionario COPD Assessment Test (CAT) y número de exacerbaciones, a la tradicional evaluación espirométrica⁵. Se establecieron así cuatro grupos: A-B-C y D. Se consideró a los grupos A y B de bajo riesgo y a los grupos C y D de alto riesgo de exacerbación. En 2013 se introdujeron modificaciones, como lo es la consideración de una sola hospitalización para categorizar un paciente en el grupo C o D⁶. Desde el año 2022 al presente, se han reunido los grupos C y D, en uno solo denominado E, demostrando la importancia de presentar una única exacerbación grave o dos moderadas en el manejo de la enfermedad¹.

Diferentes estudios demostraron la heterogeneidad de cada grupo en cuanto a evolución de la supervivencia, características fenotípicas y consumo de recursos de salud⁷⁻¹³. Por estos motivos, se elevaron diferentes críticas sobre estas nuevas formas de evaluar la enfermedad¹⁴⁻¹⁷. Además, la asignación de grupo será diferente si se considera la escala CAT o la escala de disnea mMRC, más allá de la elección de los puntos de corte que categorizan los síntomas y calidad de vida^{9,12,14}. Montes de Oca y col. han criticado en un editorial la metodología que llevó al Comité Ejecutivo de las guías GOLD a proponer esta evaluación multidimensional, sin base en eviden-

cias científicas obtenidas de estudios prospectivos epidemiológicos¹⁵.

Diferentes evidencias demostraron que el grado de obstrucción bronquial, la disnea y el número de exacerbaciones moderadas y graves predicen la mortalidad, especialmente de los grupos B y E, con diferente grado de impacto. Por otra parte, teniendo en cuenta al tabaquismo como factor común de muchas enfermedades de alta incidencia, se ha relacionado a la EPOC con otras comorbilidades muy prevalentes como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y neoplasias, entre otras^{10,18-26}. En particular en los grupos B y E la prevalencia de comorbilidades es muy importante²⁴. Sin embargo, a pesar de su relación con la morbimortalidad, todavía no han sido tenidas en cuenta en la estratificación de la gravedad¹³.

Por último, Soler Cataluña y col. habían determinado la diferente evolución en sobrevida, no solo por el número de exacerbaciones, sino por el tipo de exacerbación (leves, moderadas y graves)²⁷. En los últimos años hay alguna evidencia científica que demostraría que existen diferentes subgrupos evolutivos dentro del grupo B²⁸⁻³⁰.

El objetivo de esta investigación fue determinar la mortalidad en una cohorte de pacientes con EPOC B diferenciando subgrupos según grado de obstrucción bronquial, presencia o no de una exacerbación moderada en el año previo y comorbilidades.

Materiales y métodos

A partir de una cohorte de 354 pacientes con EPOC seguidos entre enero de 1996 y diciembre de 2016 en el consultorio externo de Neumonología del Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se seleccionaron las historias clínicas de aquellos pertenecientes al grupo B de la clasificación GOLD 2022. Se trató de una cohorte retrospectiva compuesta por pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico de EPOC y con antecedentes de tabaquismo mayor a 10 paquetes-año¹. Se usó como criterio de obstrucción crónica al flujo aéreo a la relación volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁)/capacidad vital forzada (CVF) post-broncodilatador menor a 0.7 en la espirometría¹.

La clasificación de acuerdo a GOLD 2022 se hizo en forma retrospectiva en base a los datos recabados sobre: número y tipo de exacerbaciones presentadas y escala de disnea mMRC (modified Medical Research Council), dis-

ponibles en los 354 casos de pacientes seguidos por EPOC, sin necesidad de descartar casos por falta de información. Esos datos fueron consignados en forma separada lo cual permitió modificar el grupo al que pertenecía cada paciente según la guía GOLD actualizada.

Se los incluyó en el grupo GOLD B de acuerdo a los síntomas a través de la escala de disnea modificada mMRC, de puntaje 0-sin disnea a esfuerzos máximos- a 4 puntos-disnea de reposo-, la calidad de vida (a través del cuestionario CAT, validado en castellano, con puntaje 0 para calidad de vida normal a 40 con mala calidad de vida), si presentaban: mMRC ≥ 2 y/o CAT ≥ 10 ¹, excluyendo a todo paciente con una exacerbación grave o dos moderadas en el último año.

Se definió como exacerbación moderada a aquella que generó cambios clínicos (aumento de tos y/o expectoración y/o disnea más allá de la habitual) que justificaron el aumento del consumo de broncodilatadores y la prescripción de antibióticos y/o corticoides sistémicos de tratamiento ambulatorio¹. Exacerbación grave fue aquella que requirió ingreso hospitalario para su manejo. Estos datos se obtuvieron mayormente de las referencias que pudieron proporcionar los pacientes sobre la prescripción del tratamiento implementado, así como su evolución en forma ambulatoria o en internación. Quienes presentaron una exacerbación grave no fueron incluidos como parte del grupo B. Se consideró el número de exacerbaciones moderadas en el año previo: se subdividió según tuvieron (B1) o no (B0) una exacerbación moderada en el último año.

Se consignó el tipo de tratamiento farmacológico de base. A su vez, se clasificó a los pacientes según el grado de obstrucción bronquial en GOLD 1 si el VEF₁ post broncodilatador era mayor al 80% del predicho con relación VEF₁/CVF menor a 0.7; GOLD 2 si el VEF₁ estaba entre 79-50%; GOLD 3 si el VEF₁ estaba entre 30-49% y GOLD 4 si era menor o igual a 29%¹.

Las comorbilidades fueron evaluadas con el índice de Charlson³¹. Se asignó un valor determinado a cada comorbilidad y a la edad, de acuerdo con lo informado en el artículo original³². Se analizó en particular la presencia o no de enfermedades cardiovasculares (ECV) entendidas como insuficiencia cardíaca (IC), miocardiopatía dilatada, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (ACV).

La supervivencia se calculó desde el diagnóstico de EPOC hasta diciembre de 2016 o, en caso de fallecimiento, a la fecha del óbito.

Se empleó estadística descriptiva. Para describir la evolución de la mortalidad del grupo B se utilizó curva de Kaplan-Meier y análisis de supervivencia Long-Rank

(Mantel-Cox) para los subgrupos GOLD según hayan (B1) o no (B0) presentado una exacerbación moderada en el año previo, VEF₁, y comorbilidades, considerándose significativo una $p < 0.05$.

Al ser un estudio de revisión de historias clínicas retrospectivo observacional, el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Dr. Ramos Mejía no consideró necesaria su intervención, pero debiéndose mantener la confidencialidad y el encriptamiento de la información de los pacientes.

Resultados

De la cohorte de 354 pacientes con EPOC, se analizaron 155 pertenecientes al grupo B: 65.8% hombres, edad promedio en años 66.3 ± 9.1 , ex tabaquistas 70.1% (49 paquetes-año), con una mediana de seguimiento de 23 meses (IC 25-75% 12-38 meses) (Tabla 1). En la Tabla 2 se detallan los tratamientos farmacológicos que estaban recibiendo los pacientes. A los 20 años de seguimiento, 26 pacientes (16.8%) habían fallecido.

Función pulmonar

Con respecto a la función pulmonar, la mayor parte de los pacientes se distribuyó entre los grupos GOLD 2 (55.5%) y 3 (30.3%). Se observó que la sobrevida de los pacientes GOLD 1 fue 100%, GOLD 2 84.9%, 70.2% para GOLD 3 y 58.3% para GOLD 4. En la Figura 1 se muestran las curvas de supervivencia para cada grado de obstrucción bronquial en un período de 18 meses.

Según número de exacerbaciones moderadas

De acuerdo a si presentaron o no una exacerbación moderada, la sobrevida global del subgrupo B0 fue 89.7% y para el subgrupo B1 fue 69.4% ($p < 0.000001$). La sobrevida a 18 meses entre el subgrupo B1 y B0 (Log-Rank, $p = 0.048$) mostró una reducción significativa de la misma en el grupo B1 (Fig. 2).

Teniendo en cuenta subgrupos con el mismo grado de obstrucción bronquial, tanto para GOLD 2 como GOLD 3, la mortalidad fue mayor

Tabla 1 | Características demográficas y clínicas de la cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica Grupo B (N=155)

	Datos
Edad (media y desvío estándar)	66.3 \pm 9.1
Sexo masculino, %	65.8
VEF ₁ post BD, %	59.3 \pm 18.9
GOLD 1, n (%)	17 (11.0)
GOLD 2	86 (55.5)
GOLD 3	47 (30.3)
GOLD 4	5 (3.2)
Tabaquismo actual, %	29.9
Ex tabaquismo, %	70.1
Paquetes-año (mediana e IC 25-75%)	49 (32-68)
IMC (mediana e IC 25-75%)	28.1 (24.8-32.1)
TM6M en metros (mediana e IC 25-75%)	363 metros (207-422)
mMRC (media y desvío estándar)	2.36 \pm 0.61
BODE (media y desvío estándar)	4.95 \pm 2.12
0 exacerbaciones	69.0%
1 exacerbación moderada	31.0%
Índice de Charlson (media y desvío estándar)	4.1 \pm 1.7
Con enfermedad cardiovascular, n (%)	37 (23.9)
Seguimiento, meses (mediana e IC 25-75%)	23 meses (12-38)
Fallecidos, n (%)	26 (16.8)

VEF₁: volumen espiratorio forzado del primer segundo; IMC: índice de masa corporal; TM6M: prueba de caminata de seis minutos. mMRC: índice de disnea modificado del Medical Research Council

en el subgrupo B1 vs. B0. Para subgrupo GOLD 2: 26.9% vs. 10%, respectivamente ($p < 0.00001$) y para GOLD 3: 28.9% vs. 13.7% ($p < 0.00001$).

Comorbilidades y combinación de variables

Con respecto a las comorbilidades, las más frecuentemente halladas en la cohorte gene-

ral fueron la hipertensión arterial (28.4%), la insuficiencia cardíaca/miocardiopatía dilatada (16.8%), la enfermedad coronaria (11.0%), la diabetes (8.4%) y las neoplasias (7.7%). Dentro de estas últimas, el cáncer de pulmón ocupó el primer lugar en prevalencia (2.6%), seguido por el de próstata (1.9%) y neoplasias hematológicas (1.3%).

En la Figura 3 se detalla la distribución de las comorbilidades más frecuentes en relación con el grado de obstrucción bronquial.

En cuanto a la carga global de comorbilidades, se determinó el índice de Charlson cuya media para el grupo B0 fue 4.17 ± 1.68 , y para B1 fue 3.97 ± 2.0 ($p = 0.54$). Teniendo en cuenta subgrupos de pacientes con el mismo grado de obstrucción bronquial, la media del índice de Charlson en el subgrupo GOLD 1 en quienes no exacerbaron (B0) fue de 5.66 ± 1.63 mientras que en quienes sí lo hicieron (B1) fue 3.5 ± 0.7 ($p = 0.049$); para GOLD 2 en B0 fue de 3.14 ± 1.74 mientras que en B1 fue 4.5 ± 1.93 ($p = 0.053$); para GOLD 3 el índice fue 4.13

Tabla 2 | Tratamiento farmacológico de base de la cohorte de pacientes (N=155)

Grupo farmacológico	n (%)
SABA	11 (7)
SABA+SAMA	45 (29)
LABA	20 (13)
LAMA	25 (16)
LABA+LAMA	39 (25)
LABA+CI	15 (10)

SABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta; SAMA: anticolinérgicos antimuscarínicos de acción corta; LABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga; LAMA: anticolinérgicos antimuscarínicos de acción larga; CI: corticoides inhalados

Figura 1 | Supervivencia en el Grupo B según función pulmonar (GOLD 1-2-3-4)

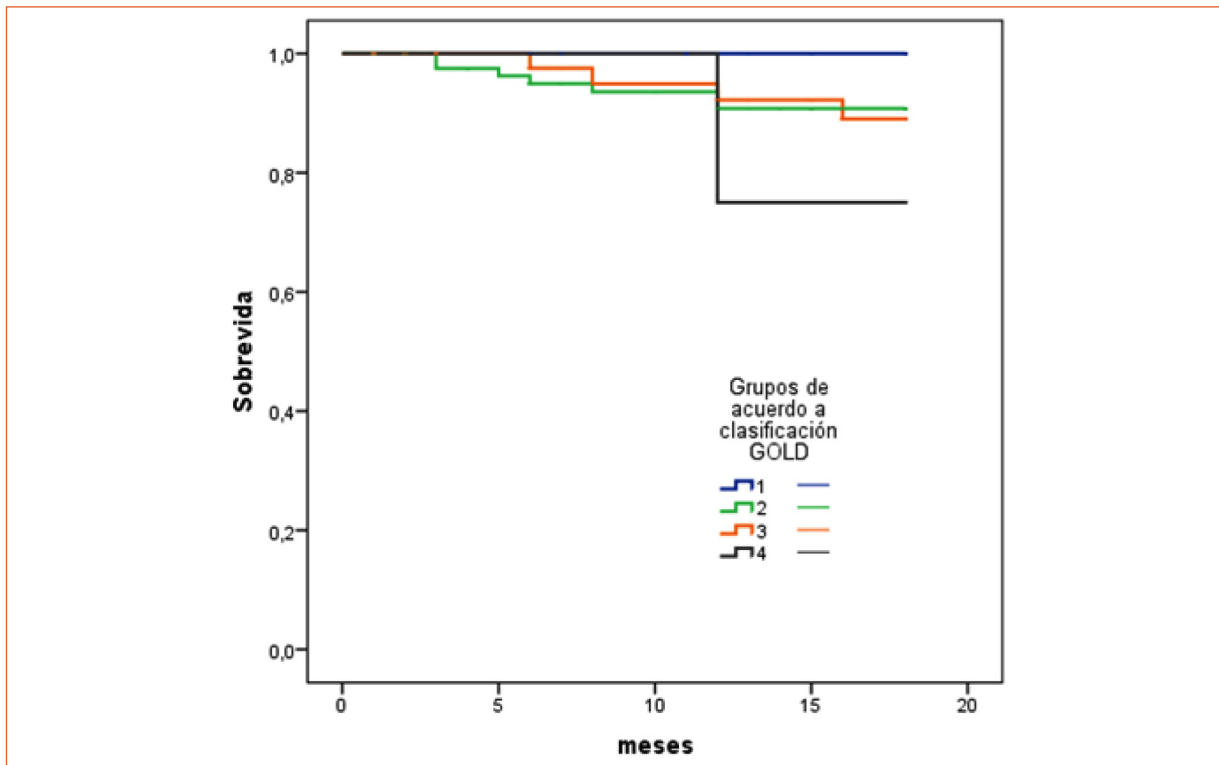


Figura 2 | Sobrevida en el grupo B según hayan o no tenido una exacerbación moderada en el año previo

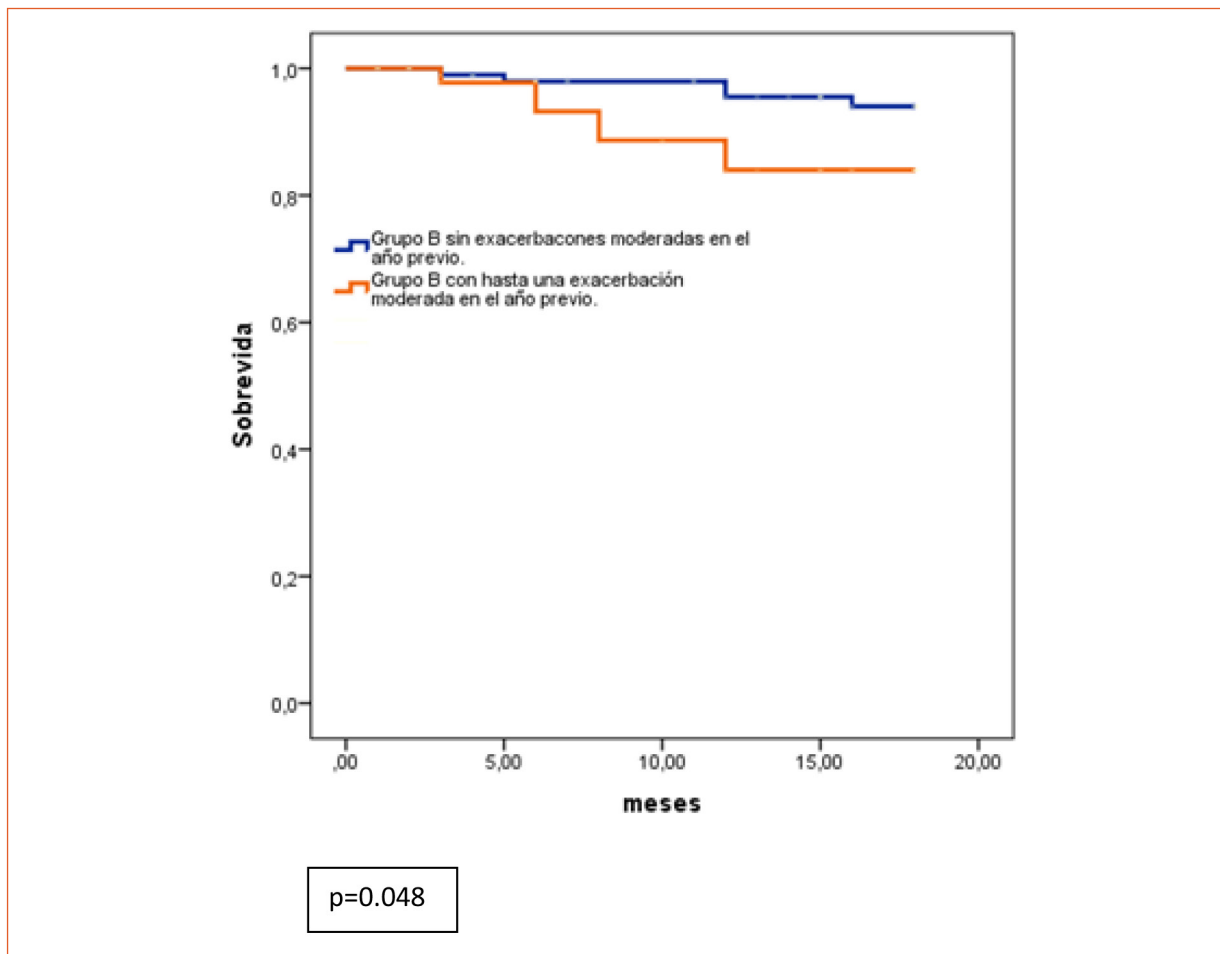
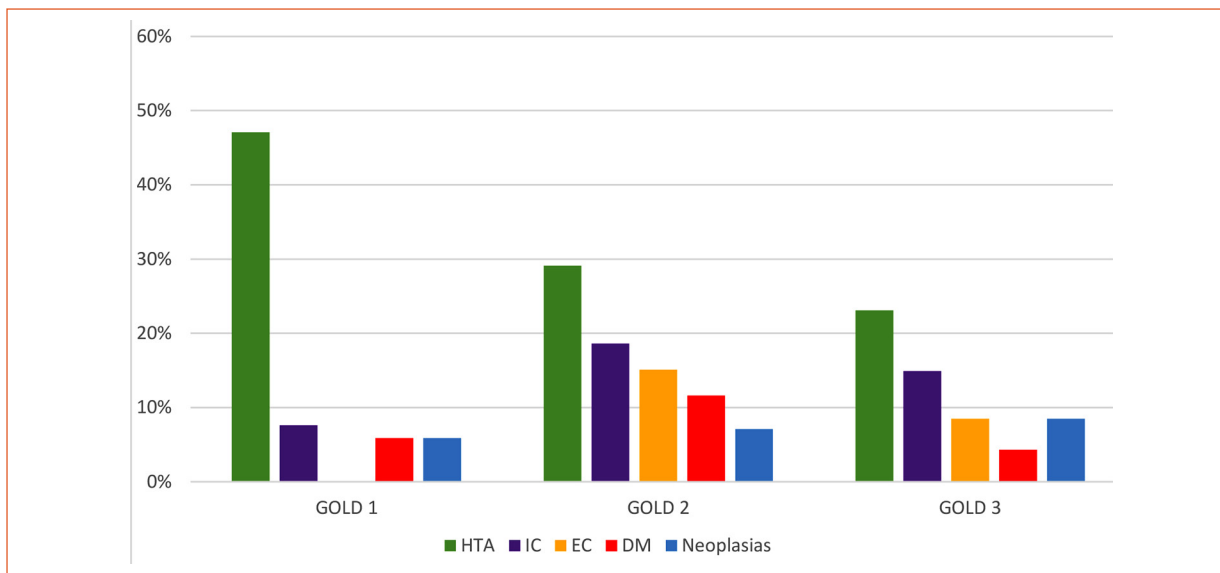


Figura 3 | Distribución de las comorbilidades según función pulmonar en pacientes de los grupos GOLD 1, 2 y 3



HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; EC: enfermedad coronaria; DM: diabetes mellitus

± 1.26 en B0 y de 3.61 ± 1.61 en B1 ($p < 0.000001$); para GOLD 4 no hubo diferencias significativas (Fig. 4). No se correlacionó mayor índice de Charlson con mayor mortalidad.

Se analizó el impacto en particular de las enfermedades cardiovasculares que se hallaron en el 23.9% de los individuos de la cohorte. Dentro de B0 el 26.1% de los pacientes las presentaban y en B1 el 18.7% ($p < 0.000001$).

Discusión

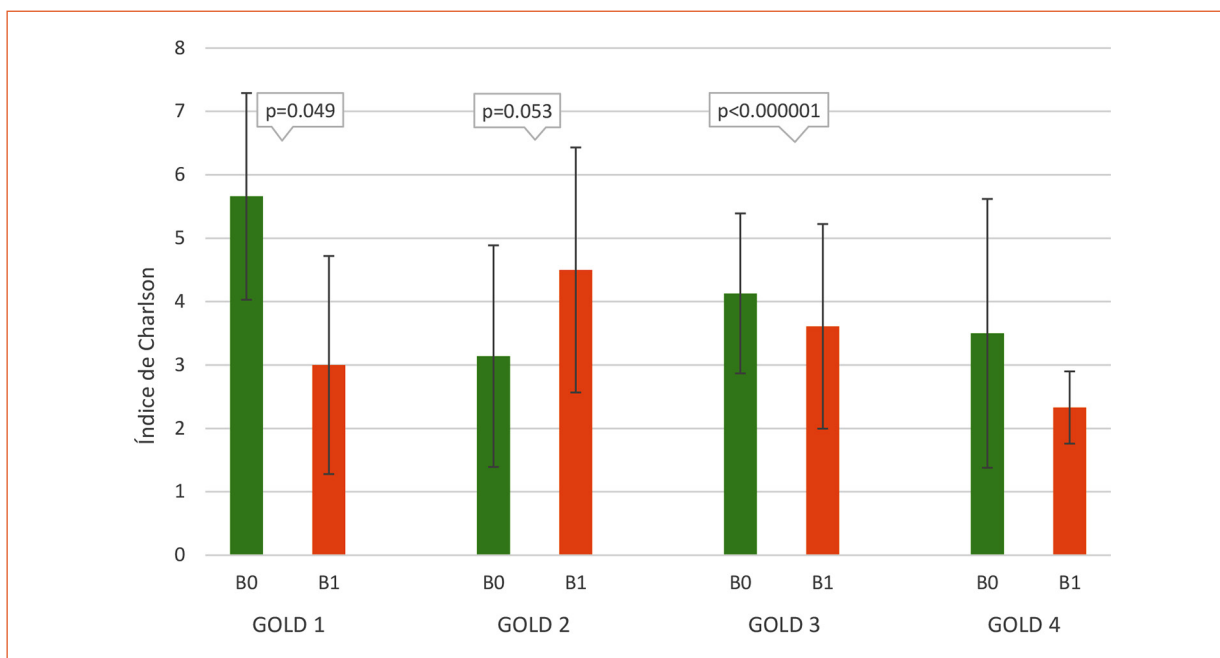
En una cohorte de 155 pacientes con EPOC grupo B seguida hasta veinte años, la mayor parte tenía grado de obstrucción moderada a grave. Se observó mayor mortalidad a medida que aumentó el grado de obstrucción bronquial, así como en aquellos que tuvieron una exacerbación moderada (B1) en el año previo en comparación a los que no (B0). Con respecto a las comorbilidades fueron muy prevalentes sin diferencias significativas entre ambos grupos, a excepción de las cardiovasculares que fueron más prevalentes en el grupo B0.

Como fue demostrado en diferentes estudios el grado de obstrucción bronquial (VEF_1) es el principal factor predictor de mortalidad en pa-

cientes con EPOC, en cualquiera de los grupos GOLD (ABCD)^{25-26,32-34}. En un estudio anterior hemos demostrado que dentro del grupo B y D, la mortalidad está relacionado al VEF_1 (Fig. 1)²⁵.

Desde la investigación de Soler Cataluña y col. donde se demostraba claramente como más de una exacerbación en el año previo, en comparación a no tenerlas, presentaba un riesgo aumentado de mortalidad y hospitalización²⁷, Donaldson y col. demostraron que el subgrupo de pacientes que se exacerbaban frecuentemente tiene un declive acelerado de su función pulmonar³⁵. Pero además todo ello, se asociaba a peor calidad de vida³⁶. El estudio ECLIPSE brindó información complementaria acerca de cómo el subgrupo de pacientes exacerbadores frecuentes en el año previo, a lo largo de tres años de seguimiento, tenían más probabilidades de seguir exacerbándose, a la vez que lo inverso pasaba en los que nunca se habían exacerbado³⁷. Las guías GOLD a partir del año 2011 consideraron esta condición como fenotipo que permitió calificar el mayor riesgo de morbimortalidad, y de condicionar su tratamiento farmacológico especial, hoy reconocido en la matriz como grupo E¹. Pero también había demostrado que no era la misma

Figura 4 | Índice de Charlson en relación al grado de obstrucción bronquial y presencia (B1) o no (B0) de una exacerbación moderada en el año previo



evolución si aquellas eran cursadas en domicilio o ambulatorias, o requerían de consultas a guardias u hospitalizadas²⁷. Recientemente diversos estudios retrospectivos de base de datos han determinado que el tener tan solo una exacerbación moderada en el año previo se asociaba a mayor mortalidad en el seguimiento a largo plazo en comparación a aquellos que no la tuvieron²⁸⁻³⁰.

Rothnie y col. en una cohorte retrospectiva del Reino Unido de casi 100 000 pacientes con EPOC seguidos hasta 10 años, casi 20 000 tenían el antecedente de una exacerbación en el año previo²⁸. El aumento de riesgo de sufrir una nueva exacerbación moderada fue de 71% y una grave de 21%²⁸. Asimismo, aumentaba el riesgo de mortalidad entre 18 y 38% al primer y tercer año respectivamente²⁸. Whitakker y col. en otra base de datos del Reino Unido de más de 300 000 pacientes con EPOC, demostraron que haber padecido tan solo una exacerbación moderada en el año previo aumenta en 70% el riesgo de futuras exacerbaciones, 80% de exacerbaciones moderadas y 27% las graves²⁹. Lokke y col. en un estudio danés sobre más de 8400 pacientes, clasificaron a los pacientes del grupo B según hayan o no tenido una exacerbación moderada en el año previo³⁰. Durante los tres años de seguimiento, se observó mayor riesgo de exacerbaciones en el grupo con antecedente de una exacerbación moderada³⁰. El OR fue para 1 exacerbación moderada, ≥ 2 exacerbaciones moderadas, ≥ 1 exacerbación grave, respectivamente 1.58, 2.60 y 2.08, y para mortalidad 1.85 comparado con quien nunca tuvo una exacerbación moderada³⁰. Vanfleteren y col. en el mismo sentido, han comunicado de un registro sueco de más de 45 000 pacientes de los grupos GOLD A-B-E, dividiéndolos también de acuerdo con la presencia o no de una exacerbación moderada en el año previo a los grupos A y B³⁸. Incluyeron 25% del A0, 4% A1, 44% B0, 10% B1 y 17% del E. Se observó incremento del número de exacerbaciones moderadas, hospitalizaciones de todas las causas y respiratorias y mortalidad respiratoria y global de $A0 < A1 < B0 < B1 < E$ ³⁸. El subgrupo B1 tuvo HR para futuras exacerbaciones de 2.56 (IC95%, 2.40–2.74), hospitalizaciones de todas las causas de 1.28 (1.21–1.35) y respiratorias de 1.44 (1.27–1.62), pero no mortalidad global o respira-

toria que el subgrupo B0³⁸. Asimismo, en nuestro estudio se ha observado que la sobrevida global del subgrupo B0 fue 89.7% y para el subgrupo B1 fue 69.4% ($p < 0.000001$). La sobrevida a 18 meses entre el subgrupo B1 y B0 (Log-Rank, $p = 0.048$) mostró una reducción significativa de la misma en el grupo B1 (Fig. 2).

La EPOC se ha relacionado con varias comorbilidades que influyen de manera importante en la morbimortalidad de estos pacientes^{1,24,39-40}. En pacientes con EPOC grave o muy grave, la causa más frecuente de muerte es respiratoria^{1,39}. Mientras en los que tienen EPOC de leve a moderada la mortalidad está asociada a comorbilidades cardiovasculares y cáncer de pulmón^{1,39}. La mayor parte de estos pacientes tiene alguna enfermedad crónica de importancia asociada. Es por esto que se considera esta enfermedad como parte de un estado de multimorbilidad donde la EPOC se presenta junto con un grupo de enfermedades que comparten un mecanismo fisiopatológico en común. Ana López y col. de un total de 811 pacientes evaluados comprobó elevada prevalencia de comorbilidades (media de 3.55 enfermedad \times paciente), morbilidad mayor a 90% de la muestra con más de dos comorbilidades, enfermedad cardiovascular como comorbilidad más común, enfermedades psiquiátricas terceras en frecuencia con mayor presencia de ansiedad que de depresión, elevada prevalencia de comorbilidades en estadios tempranos de la EPOC, mayor porcentaje de comorbilidades en estadios B y D⁴⁰. En el estudio de una cohorte de más de 350 pacientes con EPOC seguidos hasta veinte años, la mayor parte de las comorbilidades se presentaron en pacientes en estadios GOLD B y D, con grado de obstrucción moderado y grave, siendo la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (IC), infarto agudo de miocardio (IAM) y diabetes (DBT) las comorbilidades más frecuentes. Las afecciones con mayor mortalidad fueron IC 21%, HTA 11.2%, DBT y cáncer 8.2%, IAM 6%²⁴. También se observó que la mayor parte de las comorbilidades se presentaron en pacientes en estadios GOLD B y D, y en aquellos cuyo grado de obstrucción fue moderado y grave²⁴. En nuestro estudio hemos evaluado las comorbilidades con el índice de Charlson³¹, propuesto por Mary Charlson y col. en 1987 con el objetivo de desarrollar un instrumento pronósti-

co de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación y luego a 10 años³¹⁻⁴¹.

En este estudio se han encontrado las comorbilidades más frecuentes detalladas al igual que el resto de la literatura (Fig. 3).

En nuestra cohorte de pacientes EPOC B se observaron diferencias significativas en el índice Charlson entre los grupos B0 y B1 para GOLD 1 y 3 siendo mayor su valor en B0, si bien no hubo relación entre la intensidad de la carga de comorbilidades y la mortalidad. Se analizó el impacto en particular de las enfermedades cardiovasculares halladas en el 23.9% de los individuos de la cohorte, que fueron las comorbilidades más frecuentes en nuestro estudio y de acuerdo con lo publicado^{24,39-40}. Se encontró mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en B0 que en B1 (26.1% vs. 18.7%, $p < 0.000001$). Queda en debate si las comorbilidades hacen más susceptibles a los pacientes a las consecuencias del impacto clínico sistémico de la EPOC, o es la EPOC quien amplifica las comorbilidades, o ambas, ya que comparten factores de riesgo en común³⁹.

En cuanto a las implicancias que tendrían las opciones terapéuticas en pacientes del grupo B y una exacerbación moderada, las guías GOLD 2022 recomiendan tratarlas como primera opción con doble terapia dual broncodilatadora (LAMA+LABA)¹. La triple terapia LAMA+LABA+corticoides inhalados está indicada para pacientes del grupo E (exacerbadores frecuentes) con eosinofilia. Sin embargo, se ha publicado alguna evidencia potencial sobre la acción de la triple terapia (asociado a corticoides inhalados) en el subgrupo de pacientes B. El estudio ETHOS sobre 8509 pacientes, se enrolaron pacientes que tuvieron una exacerbación moderada o grave en el año previo (42 a 44% de los pacientes totales)⁴¹. Se determinó al año de tratamiento con triple terapia una reducción de 13% de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves para la dosis alta de corticoides inhalados ($p=0.003$) y 14% para la dosis baja ($p=0.002$)⁴¹. El otro estudio (IMPACT) que evaluó en similar grupo de pacientes la triple terapia ($n=10\ 355$), determinó una reducción de 25% en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves ($p < 0.001$)⁴². Futuras investigaciones con adecuado diseño

metodológico prospectivos, controlados, doble ciego, con objetivos primarios en sobrevida o tasa de exacerbaciones, deberán realizarse en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta recuento de eosinófilos, comorbilidades, para definir si existiere algún rol de los corticoides inhalados agregados a todos o parte de esta población del grupo B.

Como limitación inherente al período de tiempo prolongado durante el cual se recabaron los datos para el presente estudio, se encuentra la modificación de las recomendaciones terapéuticas a lo largo de los años conforme avanza la disponibilidad de evidencia científica. Es necesario recordar que antes del año 2011, el tratamiento se basaba en el grado de obstrucción bronquial según FEV1 proponiendo cuatro grupos (GOLD I, II, III y IV). A partir de IIB, III y IV se agregaban corticoides inhalados por presentar exacerbaciones frecuentes (pacientes que por definición no entrarían en el presente análisis). En nuestra cohorte de pacientes los tratamientos fueron indicados de acuerdo al estándar de tratamiento consensuado en el momento del seguimiento, si bien podría no ser la mejor terapéutica posible al día de hoy.

Para la definición de exacerbación de EPOC que se está proponiendo redefinir, hemos usado el auto-reporte del paciente del consumo de antibiótico y/o corticoides sistémicos, aceptando que el médico que atendió al paciente realizó correctamente los diagnósticos diferenciales, categorizó la gravedad e indicó el tratamiento apropiado, razones que sabemos no siempre ocurren en la vida real⁴³⁻⁴⁵. Otras limitaciones del presente trabajo consisten en la dispersión en el tiempo de seguimiento de los pacientes (con un mínimo de 3 hasta un máximo de 156 meses) y la falta de información acerca de la causa de muerte en cada caso que podría aportar datos en relación al impacto de las comorbilidades analizadas en la mortalidad.

En conclusión, en una cohorte de pacientes con EPOC grupo B seguidos a largo plazo, se observaron diferentes subgrupos internos que presentaron evoluciones clínicas diferentes. Las variables que afectan la sobrevida son la función pulmonar y la presencia de una exacerbación moderada en el año previo. Se determinó mayor mortalidad a medida que aumentó el grado de

obstrucción bronquial, así como en aquellos que tuvieron una exacerbación moderada (B1) en el año previo. Las comorbilidades fueron muy prevalentes sin diferencias significativas, a excepción de las cardiovasculares en el subgrupo B0. Futuras investigaciones prospectivas deberán

estudiar si el grupo B de pacientes con EPOC es un solo grupo, o existen diferentes factores que afectan la evolución clínica y merecerían recomendaciones terapéuticas diferentes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2024. En: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>; consultado marzo 2025.
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
3. Menezes Am, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
4. Echazarreta A, Arias S, del Olmo R, et al. Prevalencia de EPOC en 6 aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC.AR. *Arch Bronconeumol* 2018; 54: 260-9.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.
6. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M, et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 51-9.
7. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest* 2013; 143: 694-702.
8. Casanova C, Marin JM, Martínez-González C, et al. Differential effect of modified Medical Research Council dyspnea, COPD assessment test, and clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest* 2015; 148: 159-68.
9. Goossens LM, Leiner I, Metzdorf N, et al. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163-71.
10. Dusser D, Wise RA, Dahl R, et al. Differences in outcome between GOLD groups in patients with COPD in the TIOSPIR® trial. *Int J COPD* 2016; 11: 133-45.
11. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 443-50.
12. Franssen FME, Han MK. The ABC of GOLD A-B-C-D. *Eur Respir J* 2013; 42: 1166-8.
13. Sillen MJH, Franssen FME, Delbressine JML, et al. Heterogeneity in clinical characteristics and comorbidities in dyspneic individuals with COPD GOLD D: findings of the DICES trial. *Respir Med* 2013; 107: 1186-94.
14. Calverley PMA. The ABCD of GOLD made clear. *Eur Respir J* 2013; 42: 1163-5.
15. Montes de Oca M, Pérez-Padilla R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2017: la visión desde ALAT. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 87-8.
16. Candela JF, López-Giraldo A, Agustí A. Interrogantes y aspectos controversiales de GOLD. *Rev Amer Med Respir* 2014; 4: 358-61.
17. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, et al. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42: 647-54.
18. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-61.
19. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 2: 1245-57.
20. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411-5.
21. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, et al. Cause-spe-

- cific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: Findings and recommendations. *Respir Med* 2012; 106: 515-21.
22. Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42: 636-46.
 23. Kostikas K, Gogali A, Hillas G. Cardiovascular disease and COPD: adding a third dimension to the ABE GOLD 2023 Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 502-4.
 24. Jimenez J, Sivori M. Comparación de los índices de Charlson y COTE en la EPOC y su relación con la mortalidad. *Rev Am Med Resp* 2022; 1: 3-9.
 25. Sivori M, Fernández R, Toibaro J, Velasquez Gortaire E. Supervivencia en una cohorte de pacientes con EPOC acorde a la clasificación GOLD 2017. *Medicina (B Aires)* 2019; 79:20-8.
 26. Gedenbjerg A, Szepligeti SK, Holm Wackerhausen LM, et al. Prediction of mortality in patients with COPD with the new GOLD 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 204-12.
 27. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
 28. Lokke A, Hilberg O, Lange P, et al. Disease Trajectories and impact of one moderate exacerbation in GOLD B COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 569-78.
 29. Rothnie KJ, Müllerova H, Smeeth L, et al. Natural history of COPD exacerbations in a general practice-based population with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 464-71.
 30. Whittaker H, Rubino A, Müllerova H, 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: 427-37.
 31. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-51.
 32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
 33. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005; 25: 618-25.
 34. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-64.
 35. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
 36. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS: Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD: *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
 37. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
 38. Vanfleteren LE, Lindberg A, Zhou C, et al. Exacerbation risk and mortality in GOLD Group A and B patients with and without exacerbation history. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 163-75.
 39. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 2: 1245-57.
 40. Abrate VV, Ubal LG, Fernandez JN, et al. Comorbilidades de la EPOC y su impacto en la morbimortalidad en 5 años de seguimiento, *Rev Am Med Resp* 2023; 23: 75-83.
 41. Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383: 35-48.
 42. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671-80.
 43. Celli B, Fabbri L, Aaron SD, et al. An updated definition and severity classification of COPD exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 1251-8.
 44. Soler Cataluña JJ, Miravittles M, Fernández Villar A, et al. Exacerbations in COPD: a personalized approach to care. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 224-6.
 45. Fabbri L, Celli B, Criner G, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence, *Lancet Respir Med* 2023; 11: 1020-34.