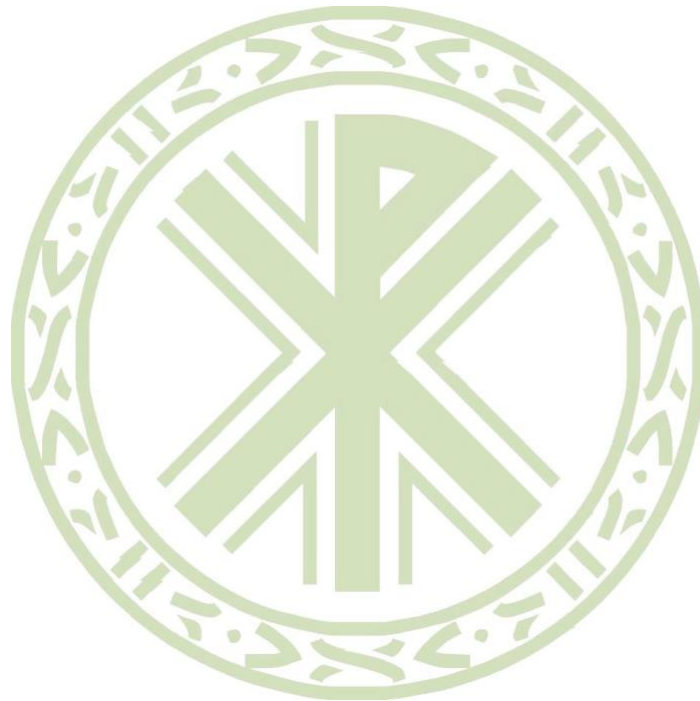


UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
"San Vicente Mártir"

RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD Y EL FENOTIPO
DIFERENCIAL Y LA DIFUSIÓN PULMONAR EN PACIENTES
CON EPOC



TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Autora: Sofía Climent Cerdán

Tutor: José Belda Ramírez

Valencia, 8 de mayo de 2022

Agradecimientos

Tras un periodo de aprendizaje intenso de nueve meses, tanto personal como académicamente, me gustaría mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han proporcionado su ayuda y apoyo.

En primer lugar, a mi tutor el Dr. Jose Belda, por introducirme en el mundo de la EPOC y darme la oportunidad de iniciar este estudio, para mi ha sido un gran descubrimiento; así que me gustaría agradecerle enormemente su cooperación y acompañamiento durante este proceso. Muchas gracias por sus más sinceros consejos, y por haber sido mi guía y estímulo para la realización de este trabajo. Por supuesto también agradecer a las enfermeras de las pruebas pulmonares, por proporcionarme las pruebas necesarias para la elaboración de este trabajo.

También me gustaría agradecer a mi familia por sus consejos y comprensión durante esta etapa académica que hoy culmina. Siempre habéis estado ahí para mi. Sobre todo, a ti mamá, sé que estarías eternamente orgullosa de mi; eres mi fuente de inspiración en la vida.

A Pablo, y a mis amigos, por vuestra paciencia y ánimos.

Índice

1	Resumen	1
2	Abstract.....	2
3	Repaso histórico.....	3
4	Introducción.....	5
4.1	Definición	5
4.2	Clínica	6
4.3	Patogenia y atrapamiento aéreo.....	7
4.4	Diagnóstico	8
4.4.1	DLCO y DLNO como métodos diagnósticos	9
4.5	Fenotipos de la EPOC.....	11
4.5.1	Fenotipo no agudizador.....	12
4.5.2	Fenotipo agudizador	12
4.5.3	Fenotipo mixto EPOC-asma.....	12
4.5.4	Fenotipo agudizador con enfisema	13
4.5.5	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	13
4.6	Comorbilidades.....	15
4.7	Clasificación de gravedad: BODE/BODEX	18
4.8	Tratamiento	20
5	Justificación	24
6	Objetivos	25
7	Hipótesis	26
8	Material y Métodos.....	27
8.1	Tipo de estudio	27
8.2	Ámbito.....	27
8.3	Periodo de recogida.....	27
8.4	Estrategia de búsqueda.....	27
8.5	Población de estudio	28
8.6	Tamaño de muestra.....	29
8.7	Análisis de datos	29
8.8	Realización de las pruebas de difusión DLCO y DLNO	33
8.9	Análisis estadísticos	34
9	Consideraciones éticas.....	36
10	Resultados	37
10.1	Descripción general de la muestra	37
10.2	Descripción de la muestra según los índices BODEx y FEV1	39
10.3	Relación entre el índice BODEx y las pruebas de difusión pulmonar....	42

10.4	Relaciones entre el índice FEV1 y las pruebas de difusión pulmonar ...	44
10.5	Diferencias entre la difusión de los pacientes agudizadores y los no agudizadores tanto en la DLCO como en la DLNO	46
10.6	Relación entre el cociente DLNO/DLCO y el fenotipo diferencial en un paciente de EPOC.....	47
10.7	Capacidad del cociente RV/TLC para diferenciar los fenotipos agudizador y no agudizador	48
11	Discusión:	49
11.1	Descripción de la muestra según las variables BODEx y FEV1%.....	49
11.2	Relación entre el índice BODEx y las pruebas de difusión pulmonar....	50
11.3	Relaciones entre el índice FEV1% y las pruebas de difusión pulmonar	52
11.4	Comparativa de sensibilidad de DLNO y DLCO en el diagnóstico de pacientes agudizadores.....	53
11.5	Aportación de la DLNO/DLCO sobre el fenotipo diferencial.....	54
11.6	Capacidad de la RV/TLC para diferenciar los fenotipos.....	54
11.7	Futuras investigaciones	55
12	Conclusiones	56
12.1	Conclusión principal.....	56
12.2	Conclusiones secundarias.....	56
13	Anexos	57
14	Bibliografía:	61

Índice de imágenes

Imagen 1- Primer paso en la evaluación del paciente con EPOC. Algoritmo de sospecha diagnóstica y diagnóstico de la EPOC. LIN: Límite inferior de la normalidad, PBD: prueba broncodilatadora (19)	8
Imagen 2- Fenotipos clínicos propuestos por la GesEPOC (33)	11
Imagen 3- Algoritmo diagnóstico de los fenotipos clínicos de la EPOC (19)	14
Imagen 4- Estadios de gravedad de la EPOC según los índices BODE/BODEx (19)	19
Imagen 5- Evaluación de pacientes con EPOC (53)	20
Imagen 6- Algoritmo de tratamiento farmacológico según se estadio GOLD en la EPOC (53)	22

Índice de tablas

Tabla 1- Índice BODE(19) _____	18
Tabla 2- Índice BODEx(19) _____	18
Tabla 3- Análisis exploratorio y descriptivo de índices de severidad, BODEX y FEV1%, medidos en los pacientes con EPOC. _____	39
Tabla 4- Análisis exploratorio, Ajuste a la normalidad estadística de los índices Bodex y FEV1%. _____	41
Tabla 5- Análisis correlacional: Coeficientes de Spearman. Relaciones entre el índice Bodex y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio. _____	43
Tabla 6- Análisis correlacional: Coeficientes de Pearson. Relaciones entre el índice FEV1% y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio. _____	45
Tabla 7- Análisis comparativo de diferencias entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores de la DLNO y de la DLCO. N=20 _____	46
Tabla 8- Análisis diferencial entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores de DLNO/DLCO _____	47
Tabla 9- Análisis comparativo de medias entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores de RV/TLC. N=43 _____	48

Índice de figuras

Figura 1- Diagrama de flujo de la selección de la muestra para el objetivo principal	38
Figura 2- Histograma de la distribución del índice BODEx en los 43 pacientes con EPOC objeto de estudio.	40
Figura 3- Boxplots del índice BODEx en los 43 pacientes con EPOC objeto de estudio	40
Figura 4- Gráficos de dispersión del índice Bodex y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio. Los colores se corresponden con los grupos de gravedad establecidos.	42
Figura 5- Gráficos de dispersión del índice FEV1% y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio. Los colores se corresponden con los grupos de gravedad establecidos.	44
Figura 6- Diagrama de cajas de las variables DLNO y DLCO en relación con las categorías fenotípicas	46
Figura 7- Diagrama de cajas de los valores DLNO/DLCO en las categorías fenotípicas	47
Figura 8- Diagrama de cajas de los valores de RV/TLC en las categorías fenotípicas	48

Índice de anexos

Anexo 1- Hoja de información al paciente _____ 57

Anexo 2- Consentimiento informado por escrito del estudio _____ 59

Anexo 3- Dictamen del comité de ética _____ 60

Índice de abreviaturas:

- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **DLCO:** Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono
- **DLNO:** capacidad de difusión pulmonar del óxido nítrico
- **FVC:** Capacidad vital forzada
- **FEV1:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- **FEV1% / FVC:** Índice de Tiffenau
- **TLC-SB:** Capacidad pulmonar total
- **RV- SB:** Volumen residual
- **RV/TLC**
- **IC-SB:** Capacidad inspiratoria
- **KCO:** Coeficiente de transferencia de monóxido de carbono
- **VA-SB:** Volumen alveolar
- **KNO:** Coeficiente de transferencia de óxido nítrico
- **Dm:** Capacidad de difusión de la membrana alvéolo-capilar
- **Vc(Qc):** Volumen de sangre en los capilares pulmonares
- **mMRC:** Escala de disnea modificada de la Medical Research Council
- **SABA:** Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta
- **LABA:** Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga
- **SAMA:** Antagonistas muscarínicos de acción corta
- **LAMA:** antagonistas muscarínicos de acción larga
- **GOLD:** Global Initiative for Obstructive Lung Disease
- **IMC:** Índice de masa corporal

1 Resumen

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las enfermedades más comunes en nuestro medio. Hoy en día existen varios métodos que permiten valorar la enfermedad. Una prueba pulmonar muy empleada es la DLCO. La DLNO es una modificación de ésta, presentando además varias ventajas respecto a la DLCO.

Objetivo: Hallar la relación entre la gravedad de la EPOC determinada por el FEV1 postbroncodilatador y el BODEX y las pruebas de difusión pulmonar.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo transversal de 43 sujetos diagnosticados de EPOC, realizándoles a cada uno de ellos una prueba de DLCO y otra de DLNO.

Resultados: La prueba de difusión DLNO solo ha permitido obtener valores reproducibles en 20 pacientes, por lo que solo se tendrán en cuenta estos pacientes para el análisis de esta variable. El coeficiente de Spearman muestra correlaciones significativas entre el índice BODEx y el cociente DLNO/DLCO (pvalor < ,05) y los parámetros DLCO, KCO, DLNO y KNO (pvalor < ,01). Por otro lado, se aprecia una correlación significativa entre el índice FEV1% y las pruebas de difusión pulmonar (pvalor < ,05).

Conclusión: Tras clasificar a los pacientes según su gravedad con las pruebas de difusión pulmonar convencionales y nuevas, se puede confirmar la relación entre estas variables y el índice BODEx y el FEV1%.

Palabras clave: EPOC, DLNO, DLCO, fenotipo, agudizador, BODEX, FEV1%

2 Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most common diseases in our environment. Nowadays there are several methods to assess the disease. One widely used pulmonary test is the DLCO. The DLNO is a modification of this test and has several advantages over the DLCO.

Objective: To find the relationship between COPD severity determined by post-bronchodilator FEV1 and BODEX and pulmonary diffusion tests.

Material and methods: A descriptive cross-sectional study was carried out on 43 subjects diagnosed with COPD, performing a DLCO test and a DLNO test on each of them.

Results: The DLNO diffusion test only yielded reproducible values in 20 patients, so only these patients will be considered for the analysis of this variable. Spearman's coefficient showed significant correlations between the BODEx index and the DLNO/DLCO ratio (value < .05) and the DLCO, KCO, DLNO and KNO parameters (value < .01). On the other hand, a significant correlation was observed between the FEV1% index and pulmonary diffusion tests (pvalue < .05).

Conclusion: After classifying patients according to severity with conventional and new lung diffusion tests, the relationship between these variables and the BODEx index and FEV1% can be confirmed.

Key words: COPD, DLNO, DLCO, phenotype, exacerbation, BODEX, FEV1%.

3 Repaso histórico

En los últimos años, la EPOC se ha convertido en un área de estudio muy popular. Ahora bien, la primera reseña clara sobre la bronquitis crónica apareció en 1808 (1).

Laënnec, médico, patólogo e inventor del estetoscopio, se centró en la patología de las enfermedades pulmonares, siendo el primero en acuñar en 1821 el término de enfisema. Sin embargo, prefirió nombrarlo “catarro” por el exceso de moco.

A partir de autopsias realizadas, observó que los pulmones de los pacientes con enfisema estaban hiperinflados y presentaban problemas de vaciamiento. El patólogo sugería que una de las características principales del enfisema era la formación de vesículas agrandadas producidas por la rotura de tabiques intermedios. Los bronquios de menor tamaño estaban frecuentemente obstruidos, pudiendo contener moco espeso(2).

Veinticinco años después, John Hutchinson inventó el espirómetro, un instrumento clave para el diagnóstico y el manejo de la EPOC. No obstante, el instrumento de Hutchinson solo podía calcular la capacidad vital. 100 años más tarde, Tiffeneau incorporó el concepto de capacidad vital forzada como medida de flujo de aire, completando de esta manera el método diagnóstico de la enfermedad (3,4).

La publicación del libro de texto “Pulmonary Emphysema” de Barach y Bickerman en 1956 fue la primera en respaldar un tratamiento anticipado del enfisema y su detección mediante espirometría.

Las bases para la definición de la enfermedad en las que se basa la comprensión actual de la misma fueron sentadas en 1959 durante la Ciba Guest Symposium, así como en la reunión de American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards de 1962 (5). En estas conferencias se catalogaron las “enfermedades pulmonares crónicas inespecíficas”, definiéndose los síntomas de asma, bronquitis crónica y enfisema. De este modo, se determinó la bronquitis crónica como la hipersecreción de moco crónico o recurrente con episodios de tos de más de tres meses de duración durante mínimo dos años. Mediante criterios anatomopatológicos, se definió el



enfisema. Éste era de sospechar ante espacios alveolares con un aumento de tamaño y pérdida de pared alveolar. Asimismo, en pacientes que sufrían disnea de más de un año de evolución y no obtenían respuesta a los broncodilatadores (3).

Se cree que William Briscoe fue la primera persona en emplear la terminación de “EPOC” en la 9ª conferencia de enfisema de Aspen, estableciéndose este término hasta día de hoy (6).



4 Introducción

4.1 Definición

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es considerada por la OMS una de las enfermedades más comunes, tratables y prevenibles en nuestro medio, representando una de las principales causas de morbimortalidad (7,8).

Su desarrollo inmunopatológico y proceso fisiológico destaca por su alta complejidad. De este modo, su patogenia se basa en la remodelación y limitación al flujo aéreo no totalmente reversible en las vías respiratorias, así como en la destrucción del parénquima pulmonar. Dichos cambios patológicos se asocian en la periferia pulmonar a una respuesta inflamatoria crónica frente a partículas nocivas (9).

Entre dichas sustancias nocivas, el tabaco es la más destacada, relacionándose aproximadamente el 70% de todos los casos con ésta. Sin embargo, estudios recientes han planteado la posibilidad de que el tabaco esté sobrestimado, siendo el humo de los biocombustibles o la contaminación ambiental la principal causa de la enfermedad (10).

La presentación y progresión de la EPOC puede ser muy variada dependiendo de factores como la edad, antecedentes de tabaquismo, y el sexo (11) . Asimismo, pese a presentar sintomatología pulmonar y exacerbaciones típicas, puede no mostrar alteraciones espirométricas.

4.2 Clínica

El diagnóstico clínico de sospecha de la EPOC ha de considerarse en todos los pacientes que hayan sido fumadores durante un tiempo prolongado con el comienzo de los síntomas a partir de los 40 años. Para cuantificar la intensidad de la exposición al tabaco se sirve del índice de paquetes/ año, en el cual un paquete al año equivale a fumar un paquete de cigarrillos al día durante un año (12).

El síntoma cardinal más prevalente de la EPOC es la disnea crónica, que se caracteriza por ser progresiva, persistente y empeorar durante el ejercicio. Es el síntoma que mayor pérdida de calidad de vida produce, pudiendo limitar las actividades de la vida cotidiana.

La presencia de tos y expectoración suelen ser los primeros síntomas en aparecer, llegando a predominar y ser más agudos por las mañanas. No obstante, pueden no estar relacionadas con la gravedad de la enfermedad, ni con el grado de obstrucción al flujo aéreo.

Es necesario evaluar las características de la expectoración, puesto que un volumen excesivo advierte de la existencia de bronquiectasias, mientras un cambio de color o de volumen puede ser indicativo de una exacerbación. A partir de 3 meses de tos productiva durante dos o más años se considera bronquitis crónica(13).

Debido al uso excesivo de la musculatura respiratoria accesoria, muchos pacientes presentan sensación de opresión centrotorácica. Ésta suele acompañarse frecuentemente por roncus y sibilantes. Sin embargo, un gran porcentaje de pacientes no presencian ruidos anormales.

Conforme avanza la enfermedad, es usual la pérdida de peso, anorexia, fatiga, así como síntomas depresivos o trastornos de ansiedad, los cuales se asocian con un peor pronóstico y evolución de la enfermedad. Ante dichos síntomas es fundamental descartar la presencia de comorbilidades, como pueden ser la tuberculosis o el cáncer de pulmón (7).

4.3 Patogenia y atrapamiento aéreo

En la EPOC se producen una serie de cambios lentos y progresivos que dañan a las vías respiratorias, como la obstrucción de las vías aéreas. Como consecuencia, se produce un aumento de la resistencia al flujo aéreo y la pérdida de la retracción elástica del pulmón. Esto conlleva a un descenso de la presión de conducción para el flujo espiratorio.

Conforme más incrementadas se vean las resistencias de las vías aéreas y más colapsados estén los alveolos respiratorios, más dificultades tendrán éstos para vaciarse durante la fase espiratoria. De este modo, serán incapaces de regresar a la situación previa a la inspiración. Este fenómeno, que puede suceder en todas las formas de EPOC, se conoce como “atrapamiento aéreo”.

La consecuencia más inminente que se produce durante el atrapamiento aéreo en la EPOC es la hiperinsuflación. Dado que los alveolos son difíciles de desinflar por completo durante la espiración, la capacidad residual funcional (ERV+RV) aumentará gradualmente, lo que originará una hiperinsuflación pulmonar.

Por otro lado, la pérdida de retracción elástica pulmonar conduce a una mayor distensibilidad del sistema respiratorio, lo que implica un aumento de la capacidad pulmonar total (TLC). No obstante, la TLC no aumenta en la proporción que cabría esperar debido a la pérdida de retracción elástica. Esto se explica por la capacidad reducida de los músculos inspiratorios, especialmente del diafragma, para generar presión a volúmenes pulmonares altos.

Asimismo, cabe mencionar que la gravedad de la EPOC está relacionada en buena medida con la disnea que limita la capacidad funcional al esfuerzo. El mayor determinante de disnea es la capacidad inspiratoria (CI), que a su vez depende del grado de atrapamiento aéreo del paciente. Esto se puede medir con el cociente que relaciona el volumen residual y la capacidad pulmonar total (RV/TLC). Generalmente, el volumen residual se eleva más que la TLC, por lo que la relación RV/TLC se ve incrementada. Como consecuencia, la capacidad vital disminuye de forma paralela a la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (14).

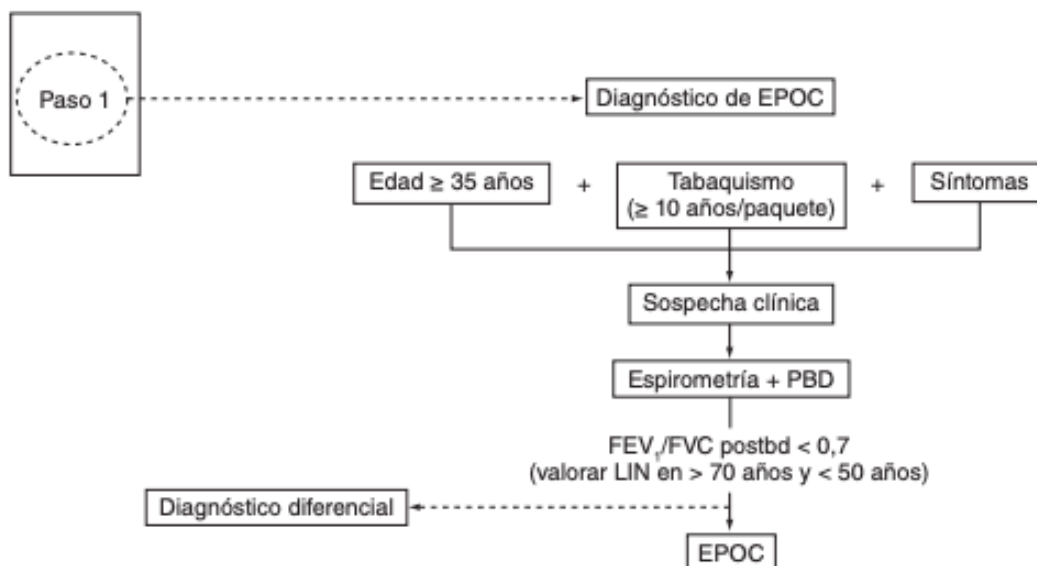
4.4 Diagnóstico

Gracias a los avances tecnológicos, hoy en día disponemos de varias técnicas diagnósticas para determinar la EPOC y sus correspondientes fenotipos. Estas pruebas se deberán realizar en aquellos pacientes que estén expuestos a factores de riesgo o presenten una serie de síntomas como disnea progresiva de esfuerzo, tos crónica, producción de esputo y expectoración matutina (7,15,16).

Para establecer la presencia y la gravedad, se requiere la espirometría, que incluye FEV1, FVC y su relación $<70\%$ (17). A través de una prueba broncodilatadora se puede objetivar la reversibilidad de la obstrucción, considerándose positiva ante un aumento en el FEV1 superior al 12 % del valor prebroncodilatador.

La radiografía y la tomografía computarizada de tórax pueden ser útiles para diferenciar la EPOC con otras enfermedades y evaluar los cambios patológicos en la estructura pulmonar(18).

Imagen 1- Primer paso en la evaluación del paciente con EPOC. Algoritmo de sospecha diagnóstica y diagnóstico de la EPOC. LIN: Límite inferior de la normalidad, PBD: prueba broncodilatadora (19)



4.4.1 DLCO y DLNO como métodos diagnósticos

Otro método diagnóstico para establecer la gravedad de la EPOC es la DLCO, una prueba de difusión de gases a través de la barrera alvéolo-capilar, la cual otorga una gran utilidad cuantitativa sobre dicha difusión (20). En la EPOC, la membrana alvéolo-capilar está muy alterada en el fenotipo enfisematoso que pierde alveolos, y no tanto, en el bronquítico crónico, en el cual el alvéolo está más conservado. Dicha alteración será más importante cuanto más grave sea la enfermedad y más alvéolos estén afectados. Por lo tanto, la DLCO será muy baja en el enfisema, pudiendo vislumbrar de esta forma que cuanto más grave sea la EPOC de fenotipo enfisematoso menos difusión al CO tendrá. Por otro lado, a medida que avanza la enfermedad en los pacientes bronquíticos crónicos, se desarrolla hipertensión pulmonar, lo que reduce el flujo alvéolo-capilar y la difusión de CO.

Asimismo, es de gran relevancia considerar los valores de transferencia para el CO (KCO) y el volumen alveolar (VA) a la hora de emplear este método diagnóstico (21). La relación entre la DLCO y el volumen alveolar se define por la relación entre el área de superficie y el volumen. Conforme el volumen pulmonar disminuye, el volumen de sangre capilar pulmonar permanece inalterado, por lo tanto, el volumen de sangre capilar pulmonar por unidad de volumen pulmonar aumenta (23).

De este modo, aunque la DLCO no sea considerada una medida de screening rutinario en pacientes con EPOC, el deterioro de la capacidad de difusión puede ser un indicador de gravedad fundamental en el diagnóstico del enfisema (23,24).

Por otro lado, la capacidad de difusión del óxido nítrico (DLNO) presenta varias ventajas sobre la DLCO, puesto que no se ve tan perjudicada por la concentración de oxígeno inspirado y la carboxihemoglobina. Ya que el óxido nítrico no requiere unirse a la hemoglobina, no está condicionado por el volumen sanguíneo capilar pulmonar, siendo además equivalente a la capacidad de difusión de la membrana (22,25–27). Todo esto indica que la detección de destrucción alveolar podría ser más sensible empleando la DLNO (28). El coeficiente de transferencia del óxido nítrico



($KNO=DLNO/VA$) también sería una mejor medida que el KCO ($DLCO/VA$) en aquellos pacientes que presenten una enfermedad pulmonar restrictiva.

Existe una relación entre la resistencia de CO a glóbulos rojos y la proporción de $DLNO/DLCO$ con la de la capacidad de difusión de membrana para CO y la capacidad de difusión de membrana para NO (29). Asimismo, la causa de la falta de difusión se puede determinar mediante una medición simultánea de $DLNO$ y $DLCO$, que discriminaría el mecanismo que produce la baja capacidad de difusión (30). Si el volumen capilar pulmonar baja, también lo hará la $DLCO$, pero no la $DLNO$. Esto supondría un aumento en la relación $DLNO/DLCO$, que se vería en patología vascular pulmonar como la hipertensión arterial pulmonar asociada a la EPOC, tradicionalmente llamada Cor Pulmonale. Finalmente, si la membrana alvéolo-capilar se ve engrosada y dificulta la difusión de los gases, la relación $DLNO/DLCO$ estará reducida como sucede en las enfermedades pulmonares intersticiales o en el llamado síndrome combinado enfisema-fibrosis (28).

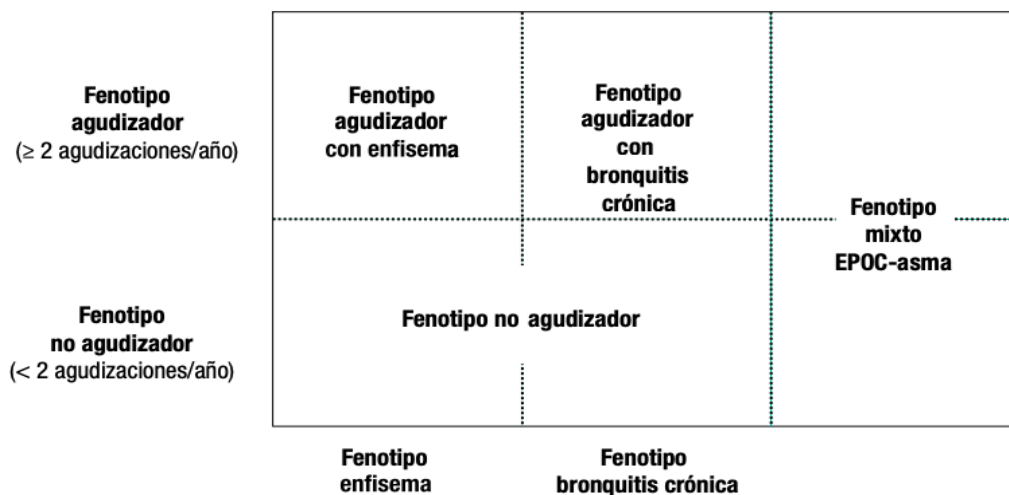
4.5 Fenotipos de la EPOC

La Guía Española de la EPOC define los fenotipos como aquellas características clínicas que solas o combinadas especifican las diferencias entre pacientes con EPOC en relación con diferentes determinantes clínicos como los síntomas, las agudizaciones, la respuesta al tratamiento, la velocidad de progresión, o la muerte (31). Consiguientemente, el fenotipo es idóneo para catalogar a los pacientes en subgrupos según el valor pronóstico, permitiendo establecer una terapia óptima con mejores resultados clínicos, los que actualmente se denominan “rasgos tratables” (13).

Para esta enfermedad tan heterogénea se distinguen actualmente 4 fenotipos con consecuencias clínicas similares:

- fenotipo no agudizador,
- fenotipo mixto EPOC-asma,
- fenotipo agudizador con enfisema,
- fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Imagen 2- Fenotipos clínicos propuestos por la GesEPOC (33)



4.5.1 Fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador es aquel en el que se produce como máximo un episodio de agudización moderada el año. Este tipo de pacientes presenta menor mortalidad que el paciente agudizador, así como menos riesgo de deterioro de calidad de vida (32,34).

4.5.2 Fenotipo agudizador

Se habla de fenotipo agudizador cuando se dan 2 o más agudizaciones al año. Estas agudizaciones deben estar separadas como mínimo 4 semanas desde el final del tratamiento de la última exacerbación. En caso de no haber recibido tratamiento, se requiere un espacio de 6 semanas desde el inicio de ésta (32).

4.5.3 Fenotipo mixto EPOC-asma

El fenotipo mixto EPOC- asma se caracteriza por un aumento de variabilidad del flujo de aire en un paciente con obstrucción de las vías respiratorias no completamente reversible (35).

El diagnóstico de este fenotipo se establece si se cumplen 2 criterios mayores o un criterio mayor junto a 2 criterios menores (36).

- Criterios mayores:
 - prueba broncodilatadora muy positiva [aumento del $FEV_1 \geq 15\%$ y ≥ 400 ml],
 - eosinofilia en esputo,
 - antecedentes personales de asma.
- Criterios menores:
 - IgE total elevada,
 - antecedentes personales de atopia,

- prueba broncodilatadora positiva [aumento del FEV₁ ≥ 12% y ≥ 200 ml] en dos o más ocasiones.

Este fenotipo comparte los factores de riesgo de la EPOC y del asma, por lo que el aumento de la edad, el tabaco, la hiperreactividad bronquial, el asma y las infecciones del tracto respiratorio inferior son factores de riesgo importantes para el deterioro acelerado de la función y el crecimiento pulmonar incompleto (37,38).

4.5.4 Fenotipo agudizador con enfisema

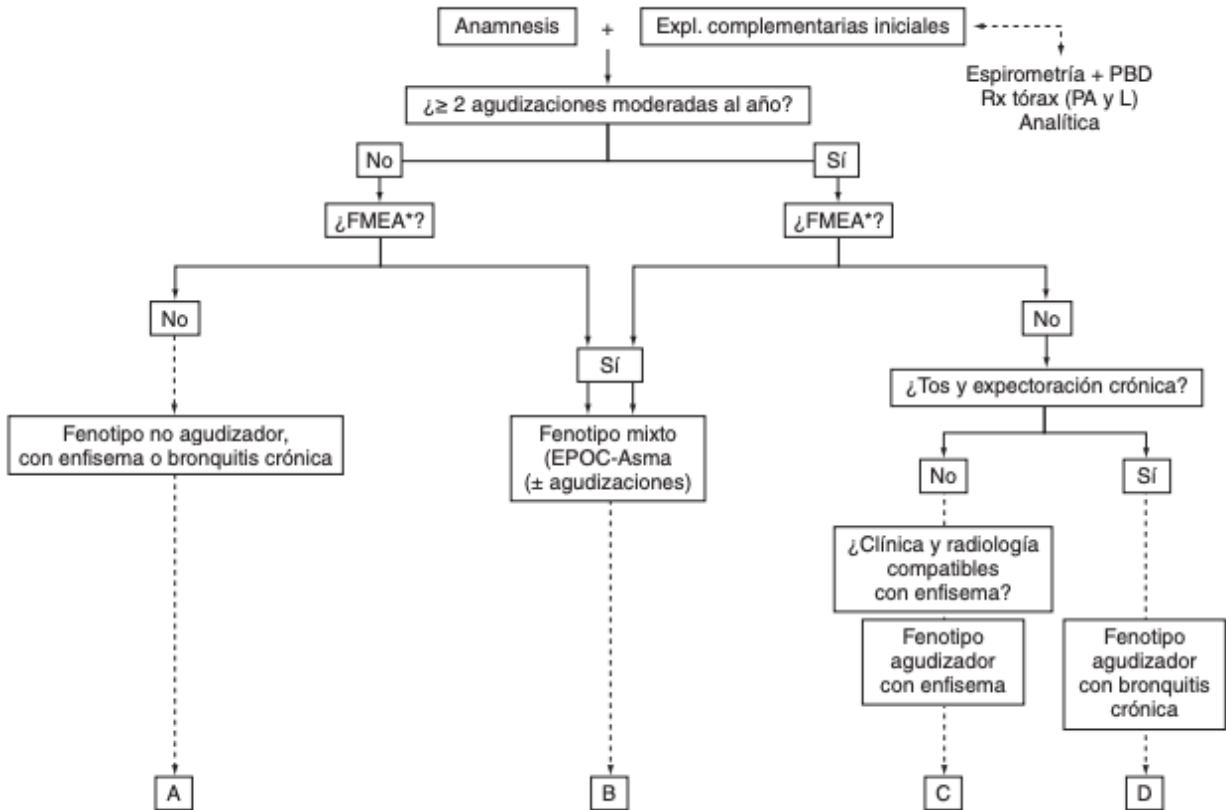
El enfisema pulmonar se define por una sobredistensión de los espacios aéreos situados más allá del bronquiolo terminal. Característicamente se acompaña de adelgazamiento, distensión y cambios destructivos en las paredes alveolares(40).

Para la valoración de este fenotipo se lleva a cabo con un diagnóstico clínico, radiológico y funcional. Asimismo, los pacientes de esta índole presentan disnea e intolerancia al ejercicio, con predisposición a presentar un IMC reducido. La exacerbación del fenotipo enfisema suele ser menor que la del fenotipo bronquitis crónica, no obstante, cabe la posibilidad de que los pacientes con enfisema también sean agudizadores.

4.5.5 Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

La bronquitis crónica es una característica habitual relacionada con el efecto del consumo del tabaco. Es un trastorno que se define por la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos. Es frecuente que los pacientes de este fenotipo presenten bronquiectasias, las cuales se pueden detectar mediante una exploración por tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR). Asimismo, cabe mencionar que las agudizaciones se dan con mayor frecuencia debido a la asociación de la hipersecreción bronquial con una mayor inflamación en la vía aérea (32,35)

Imagen 3- Algoritmo diagnóstico de los fenotipos clínicos de la EPOC (FMEA: Fenotipo mixto EPOC-Asma) (19)



4.6 Comorbilidades

Gracias al mejor conocimiento de la enfermedad a lo largo de los años se puede comprender la importancia de las comorbilidades, las cuales no solo suponen un incremento de coste, sino que, además, establecen un factor predictivo de mortalidad en los pacientes que sufren de EPOC (38,40).

Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran las cardiovasculares, pulmonares, endocrinas, psiquiátricas, infecciosas y hematológicas.

El plano cardiovascular es extenso y comprende la enfermedad arterial coronaria, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular derecha, el tromboembolismo venoso y las arritmias (7).

La hipertensión pulmonar o Cor Pulmonale es una de las comorbilidades más frecuentes asociadas a esta enfermedad. Consecuente a la remodelación vascular pulmonar en la EPOC se produce un aumento de la presión de la arteria pulmonar (41). Esto puede derivar a hipoxia, inflamación y pérdida de capilares en el enfisema. Asimismo, puede reproducir síntomas asociados con una exacerbación aguda, provocando de esta forma la hospitalización en estos pacientes.

La cardiopatía isquémica es considerada la comorbilidad más grave en la EPOC, pues aumenta hasta un 50% el riesgo de accidente coronario agudo debido a la presencia de bronquitis crónica (42). Se estima que el tabaco es un factor predisponente en las dos enfermedades.

De la misma forma, es relevante citar la presencia de la triada de Virchow en la EPOC, compuesta por lesión endotelial, estasis sanguínea y estado de hipercoagulabilidad. Esto condiciona que hasta 3-29% de las exacerbaciones de la EPOC puedan ser ocasionadas por un tromboembolismo pulmonar (43).

Respecto a las arritmias, cabe destacar la fibrilación auricular, la cual está directamente asociada al FEV1. Este tipo de arritmia se ve, sobre todo, en aquellos pacientes que presentan un empeoramiento grave de disnea, pudiendo llegar a desatar un episodio de exacerbación aguda (7,44).

En cuanto a las comorbilidades pulmonares destaca el cáncer de pulmón, cuya incidencia en los pacientes con EPOC es entre 2 y 5 veces superior con respecto a la población general (45). Además de ser más común, también es más letal. Las cifras de mortalidad oscilan entre el 7% y el 38% de los casos con EPOC (38). Para reducir este riesgo, la primera medida recomendada es el abandono del tabaco.

La EPOC puede aparecer, además, acompañado hasta en un 6% de los pacientes de fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Una alta proporción de los pacientes de este grupo presentarán una espirometría sin patrón obstructivo, debiéndose la coexistencia de enfisema y FPI únicamente a la reducción de la difusión de monóxido de carbono corregida por el volumen alveolar y los hallazgos de TAC típicas de enfisema y FPI (46).

Del mismo modo es muy frecuente la presencia de apnea obstructiva del sueño, la cual asociada a la EPOC recibe el nombre de “síndrome de overlap” (7). Los pacientes con este síndrome tienen peor pronóstico, ya que sufren de hipoxemias más graves y mayor número de arritmias cardíacas, siendo la probabilidad de enfermar por hipertensión pulmonar diurna mayor (47).

En el plano endocrino es relevante la asociación con la diabetes mellitus tipo 2. Su incidencia en estos pacientes es de 16,9% y supone una presentación de la enfermedad respiratoria más severa, con una evolución más desfavorable y una mortalidad eminente (38,40).

Conforme avanza la enfermedad también es común la aparición de la osteoporosis, que frecuentemente está asociada a enfisema y la disminución del índice de masa corporal. El riesgo de osteoporosis aumenta tras el uso de corticoides sistémicos, por lo que deben ser evitados en periodos de exacerbaciones repetidas(7).

En el ámbito psiquiátrico, los pacientes con EPOC refieren vivir en un bloqueo de disnea, deterioro del rendimiento, movilidad restringida y aislamiento social. A esto se le suma la ansiedad y la depresión, que pueden influir sobre su calidad de vida y empeorar los síntomas de EPOC. Asimismo, ha sido reseñado que la primera

hospitalización en estos pacientes se lleva a cabo con anterioridad si sufren de depresión o de trastornos de ansiedad (48).

También son muy frecuentes las infecciones respiratorias en la EPOC. Las agudizaciones con neumonías subyacentes tienen un inicio más súbito de los síntomas, mayor gravedad y mortalidad y una estancia hospitalaria más alargada (40).

En el campo de la hematología se ha demostrado que la anemia no solo es una comorbilidad prevalente, sino que, junto a las exacerbaciones, es considerada uno de los principales factores de riesgo de mortalidad, siendo la tasa de ésta del 22,2% (49). Igualmente, la anemia puede ser una causa de disnea, ya que puede no garantizar el suministro de oxígeno a los tejidos. Posiblemente, esto esté relacionado con las limitaciones funcionales de los pacientes, sobre todo en aquellos que sufren de deficiencia de oxígeno a causa de una función pulmonar disminuida (50). En cuanto al tratamiento, únicamente las transfusiones de sangre tienen evidencia de mejoría clínica, puesto que no se han realizado investigaciones sobre el uso de eritropoyetina en la EPOC para tratar la anemia (51).

4.7 Clasificación de gravedad: BODE/BODEX

La guía española de la EPOC (GesEPOC) clasifica la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en cinco niveles de gravedad: I (leve), II (moderada), III (grave), IV (muy grave) y V (final de vida), sirviéndose del índice BODE (índice de masa corporal, FEV1 basal, disnea y prueba de la marcha de 6 minutos) como determinante principal de severidad. El índice BODEx se puede emplear como alternativa en ausencia de la prueba de los seis minutos de marcha para la EPOC leve y moderada. Este índice se diferencia del anterior en que tiene en cuenta las exacerbaciones graves en vez de la prueba de la marcha de 6 minutos. Ante resultados de BODEx iguales o superiores a los 5 puntos se recomienda la realización de una prueba de ejercicio para detallar el nivel de gravedad (19).

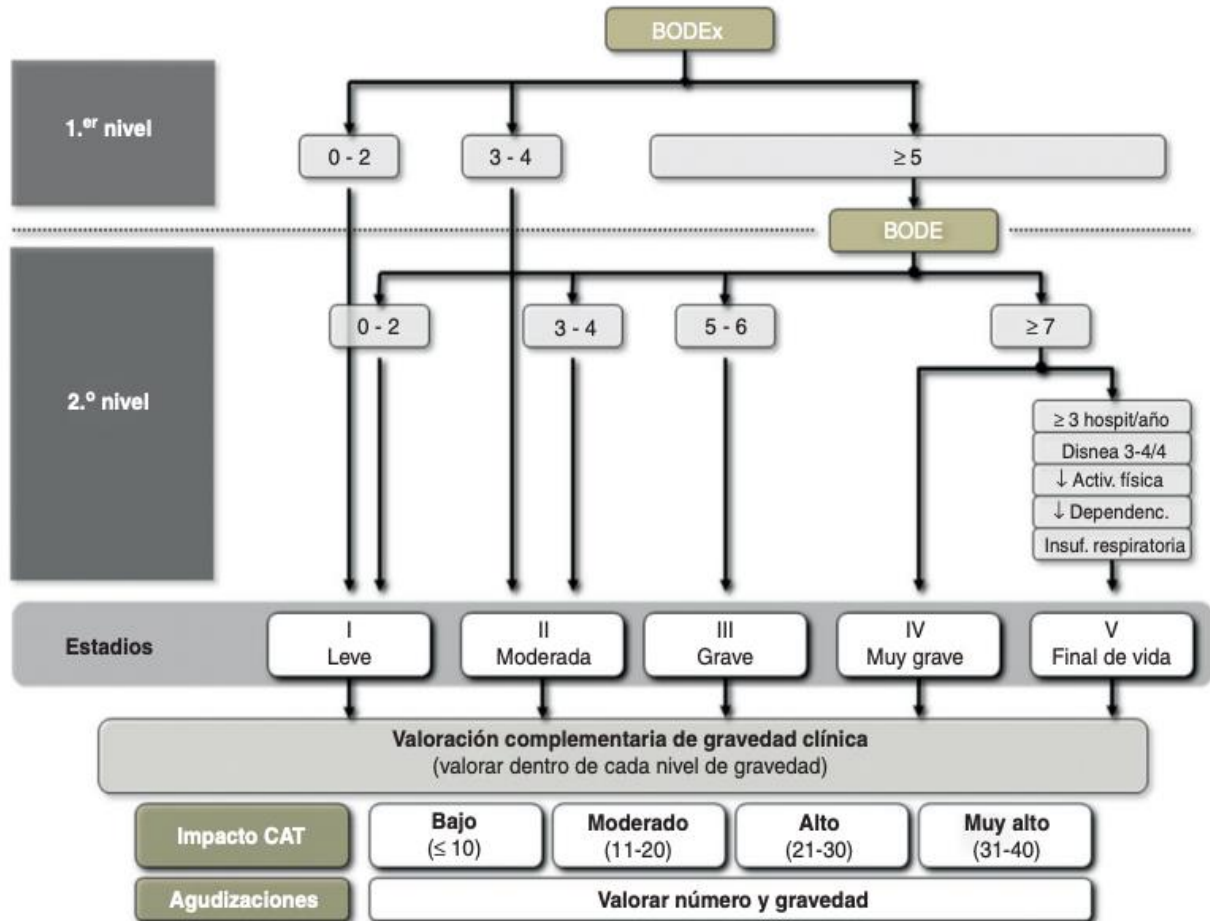
Tabla 1- Índice BODE(19)

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21		
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

Tabla 2- Índice BODEx(19)

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	> 21	≤ 21		
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥ 3	

Imagen 4- Estadios de gravedad de la EPOC según los índices BODE/BODEx (19)



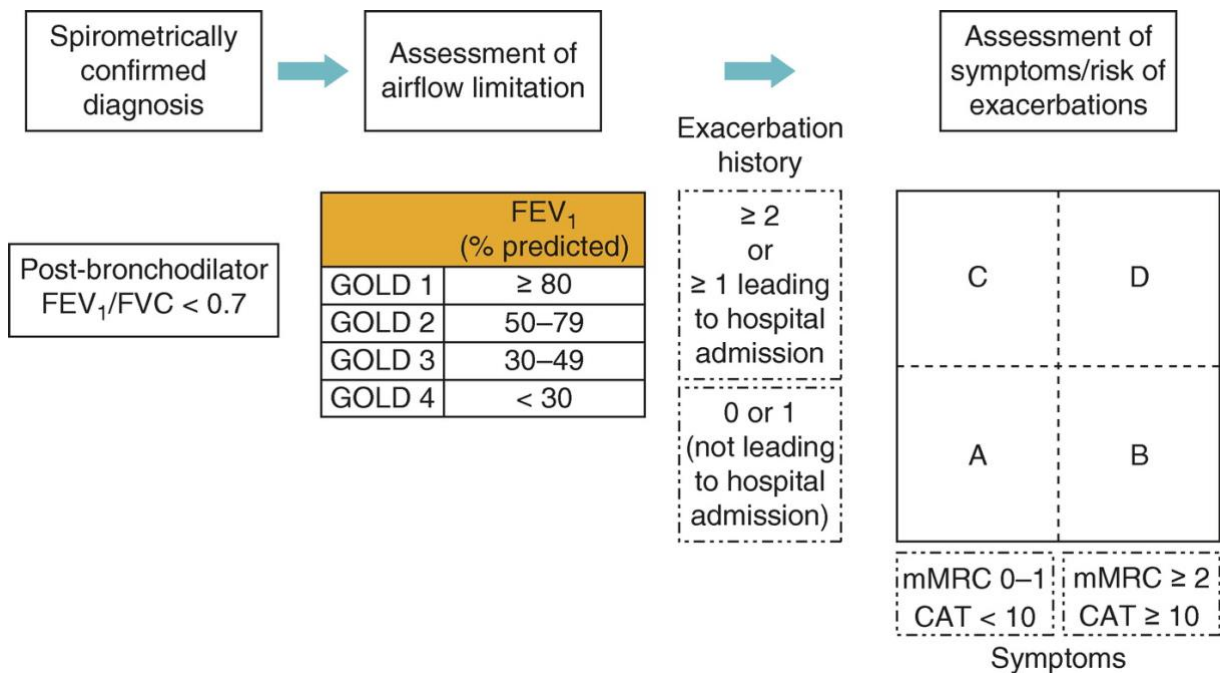
4.8 Tratamiento

La EPOC se caracteriza por presentar un carácter no completamente reversible al flujo aéreo. En consecuencia, no existe actualmente un tratamiento curativo que revierta dicha obstrucción. Así, el tratamiento intenta retrasar lo máximo posible el avance de la enfermedad, prevenir las exacerbaciones, y controlarlas cuando acontezcan (52).

La principal medida para evitar el desarrollo de la EPOC es el abandono del hábito tabáquico. Asimismo, está recomendada la administración anual de la vacuna contra el virus de la gripe y contra el neumococo, contribuyendo de esta forma a reducir la mortalidad y el número de hospitalizaciones (12).

El tratamiento crónico de la EPOC dependerá del fenotipo y del estadio en el que se halle el paciente. Basándonos en la escala GOLD, podemos clasificar a los pacientes en cuatro grupos según el FEV₁ postbroncodilatador y en cuatro grados según la cantidad de crisis, la disnea y la puntuación en el cuestionario CAT.

Imagen 5- Evaluación de pacientes con EPOC (53)



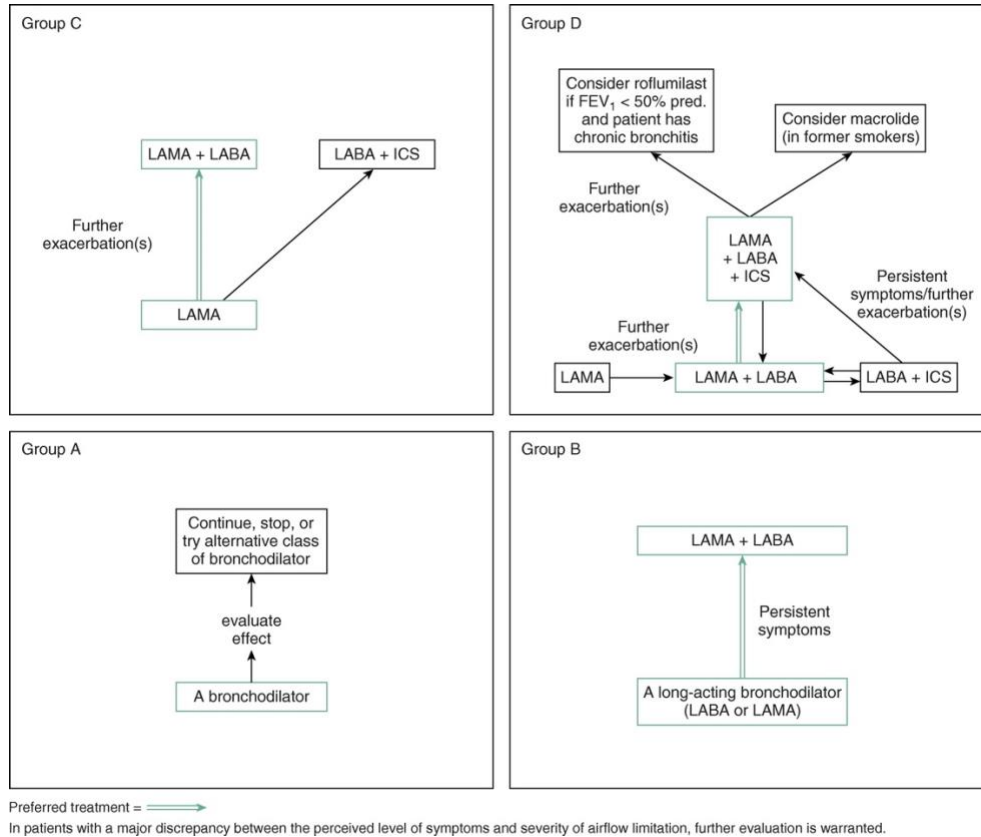
El principal propósito en pacientes con un GOLD A es conservar un buen estado general, ya que la EPOC afecta levemente la vida cotidiana de los pacientes. Actualmente, se aconseja tratar la enfermedad de forma agresiva. Tanto los LABA (long acting beta agonist) como los LAMA (long acting muscarinic receptor agonist) son los fármacos de preferencia para controlar las crisis y la disnea. No obstante, debido al escaso riesgo de crisis y clínica en este grupo de pacientes, no está indicado un tratamiento combinado de ambos fármacos. Únicamente si el tratamiento no fuera eficaz, se recomienda escalar el tratamiento al igual que a los pacientes GOLD B.

Ante pacientes en grado GOLD B se pretende minimizar la clínica al máximo posible, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar el grado GOLD C conforme empeore la clínica. Al igual que a los GOLD A, se servirá de LAMAs o LABAs, pudiendo combinar ambos ante la presencia de comorbilidades cardiovasculares o primeras crisis. El uso crónico de corticoides inhalados únicamente está indicado para el control agudo de la crisis.

Los pacientes clasificados en GOLD C sufren de un riesgo elevado de sufrir exacerbaciones, por lo que se aconseja el uso de LAMA para impedir las. Ante el agravamiento de la clínica o la imposibilidad de controlar las crisis, se recomienda combinar LAMA y LABA.

Por último, los pacientes con un GOLD D han sido tratados hasta ahora de primera línea con LABA y corticoides inhalados con o sin LAMA. No obstante, nuevas investigaciones estiman un mejor control de la EPOC combinando los LAMA y LABA, pudiendo emplear los corticoesteroides inhalados ante repeticiones frecuentes de crisis y para el control óptimo de éstas (54,55).

Imagen 6- Algoritmo de tratamiento farmacológico según su estadio GOLD en la EPOC (53)



Los pacientes con insuficiencia respiratoria que presenten exacerbaciones agudas tienen indicación de oxigenoterapia de bajo flujo hasta adquirir una presión parcial de oxígeno arterial de 60-70 mmHg. Hasta lograr estabilizar la situación del paciente con una saturación de 88-92% en ausencia de hipercapnia, se aconseja monitorizar los niveles de CO₂ a través de gasometrías arteriales. Asimismo, está indicado pautar tanto agonistas beta-2 de acción corta (SABA) como antagonistas muscarínicos de acción corta (SAMA). En caso de no obtener una respuesta adecuada, se recomienda administrar corticoesteroides por vía sistémica o antibioterapia si se tratase de una causa infecciosa (56).

Del mismo modo, cabe destacar la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) como única medida, junto al abandono del tabaco, capaz mejorar el pronóstico de la EPOC. Indicaciones para el empleo de ésta son una presión arterial de oxígeno menor de



55mmHg o entre 55 y 60 mmHg con evidencia de hipertensión arterial pulmonar, poliglobulia o cor pulmonale (12). Cabe recalcar que, a dosis elevadas, el O₂ administrado puede desencadenar complicaciones graves al impedir el estímulo respiratorio hioxémico, induciendo una hipoventilación que produce una retención del CO₂ en sangre. Por esta razón es importante prevenir la hipercapnia y su pertinente acidosis respiratoria (57,58).

En pacientes con EPOC seleccionados existen alternativas quirúrgicas que pueden ofrecer mejorías clínicas. Así pues, en pacientes que presenten enfisema de predominio en lóbulos superiores, la cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) puede mejorar la supervivencia (12,59). No obstante, esta técnica está contraindicada en pacientes con enfisema que presenten un FEV₁ y una DLCO menor del 20%, una presión arterial pulmonar sistólica mayor de 45 mmHg, insuficiencia cardíaca y gran afectación pleural. En cuanto al trasplante pulmonar, únicamente se ha probado un aumento de la supervivencia en pacientes menores de 60 años que presenten un trasplante bilateral (60).

5 Justificación

La EPOC es una enfermedad con una prevalencia y mortalidad significativa que daña la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado su relación con el hábito tabáquico y la exposición a aire contaminado. Además, cabe destacar la persistencia de sintomatología a pesar de un correcto tratamiento y un alto coste directo e indirecto para la sanidad pública de todos los países.

Según Organización Mundial de la Salud, la EPOC se sitúa actualmente como cuarta causa de mortalidad a nivel global. Para 2030, se estima que dicha enfermedad adelantaría a las neumonías, colocándose, así como tercera causa de mortalidad (61). Esta tendencia se ve reforzada por el envejecimiento general de la población, principalmente porque la probabilidad de desarrollar EPOC es mayor a partir de los 50 años. El riesgo de que un paciente sano de 55 años desarrolle la enfermedad en los próximos 40 años es del 24% (62).

Al no presentar un pronóstico de mejora, es importante intentar encontrar una solución a este problema. No obstante, se debe recalcar que no todos los datos son negativos. En el año 2017, un 22% de los adultos españoles consumían tabaco, un evidente descenso respecto al 24% de los que fumaban en 2011 (59). Además, cabe mencionar que la alta prevalencia de la EPOC probablemente esté influenciada por los ambientes laborales o domiciliarios con humos de la combustión de la biomasa, incluidos los combustibles fósiles.

Para detallar las diferencias entre los pacientes de EPOC, la clasificación en fenotipos es de alta transcendencia. La FEV1 es insuficiente para valorar la gravedad de los pacientes de EPOC, por lo que parece oportuno conocer si el cociente DLNO/DLCO aporta información sobre la gravedad y el fenotipo diferencial, el cual cataloga a los pacientes según su valor pronóstico. De esta forma, se permitiría una terapia más adecuada e individualizada, además de obtener mejores resultados clínico (63). Asimismo, es considerable discutir sobre la inclusión de la prueba de difusión DLNO en futuras herramientas multidimensionales que evalúen la EPOC, puesto que podría aportar información sobre la asociación a comorbilidades.



6 Objetivos

- Objetivos principales:
 - Hallar la relación entre la gravedad de la EPOC determinada por el FEV1 postbroncodilatador y el BODEX y la prueba de difusión pulmonar.
 - Convencional: DLCO y KCO
 - Nueva: DLNO, KNO y DLNO/DLCO
 - Hallar la relación entre la difusión de los pacientes agudizadores y los no agudizadores tanto con DLCO como con la DLNO.
 - Establecer una relación entre el cociente DLNO/DLCO y el fenotipo agudizador de la EPOC.
- Objetivo secundario:
 - Establecer la relación entre el cociente RV/TLC, como índice de atrapamiento aéreo, y la severidad de la enfermedad o el fenotipo agudizador.



7 Hipótesis

- Una DLNO más baja se asocia con una EPOC de mayor gravedad, peor calidad de vida y aumento de los síntomas y de las exacerbaciones.
- Una DLCO más baja se asocia con una EPOC de mayor gravedad, peor calidad de vida y aumento de los síntomas y de las exacerbaciones.
- El ajuste de estas variables por el VA (KCO, KNO) refleja la presencia de destrucción alveolar y mejora la relación anterior.
- La relación DLNO/DLCO difiere y clasifica de forma objetiva los distintos fenotipos de EPOC grave, permitiendo de este modo una categorización de los mismos y detectar las complicaciones en los pacientes agudizadores.
- El cociente RV/TLC aporta información sobre el atrapamiento aéreo en la enfermedad induciendo una menor capacidad inspiratoria que está muy relacionada con la disnea y, por lo tanto, podría estarlo con el fenotipo de la enfermedad.

8 Material y Métodos

8.1 Tipo de estudio

La investigación se pretende llevar a cabo mediante un estudio descriptivo y transversal con pacientes con EPOC de diferentes fenotipos.

8.2 Ámbito

El proyecto se ha desarrollado en el Hospital Arnau de Vilanova de la localidad de Valencia, incluyendo todas las categorías que comprendan las edades superiores a 40 años.

8.3 Periodo de recogida

La recogida de datos se ha efectuado desde el 15 de septiembre de 2021 al 24 de febrero de 2022.

8.4 Estrategia de búsqueda

Para la elaboración de este estudio se ha realizado una búsqueda sistemática de artículos y documentos científicos. Las fuentes se han obtenido de la base de datos Medline, la cual es la parte general de los archivos de la National Library of Medicine del Congreso de los Estados Unidos. La búsqueda de estudios se llevó a cabo a través de su portal online PubMed, mediante el empleo de los tesauros o descriptores MeSH (y modificadores o subheadings) combinándolos con enlaces sintácticos booleanos como son OR, AND y NOT. Otras bases de datos fueron Google Académico, Elsevier, BVS y Scielo.

En cuanto al idioma, se han elegido referencias bibliográficas en inglés, español y alemán. La búsqueda se ha realizado en la indexación de palabras claves del trabajo, como “EPOC”, “COPD”, “fenotipo”, “enfisema”, “bronquitis crónica”, “agudizador”,

“DLCO”, “DLNO”, “exacerbación”, “severidad”, “classification”, “pulmonary diffusing capacity”, o “pulmonary gas exchange”.

La búsqueda y selección de artículos seleccionados se ha realizado entre septiembre de 2021 y marzo de 2022.

8.5 Población de estudio

- Criterios de inclusión:
 - Adultos mayores de 40 años.
 - Presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave según los criterios de la SEPAR.
 - Fumadores con antecedentes de mínimo 10 paquetes por año.
 - Pacientes con pruebas respiratorias aceptables y reproducibles.
 - Pacientes diagnosticados de EPOC que sean capaces de contener durante 10 segundos la respiración al final de la espiración máxima.
- Criterios de exclusión:
 - Presencia de insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar aguda, infarto agudo de miocardio u otras enfermedades pulmonares estructurales.
 - Pacientes que presenten tos persistente difícil de detener, así como aquellos con deterioro cognitivo o con capacidad vital menor a 1 litro.
 - Pacientes que hayan fumado las 24 horas previas a la realización de las pruebas.
 - Pacientes que hayan realizado ejercicio extenuante 2 horas previas a las pruebas.
 - Pacientes que no puedan llevar a cabo una maniobra espiratoria rápida, sin indecisión ni interrupción.

8.6 Tamaño de muestra

Los datos obtenidos en la muestra se generalizarán a la población original de este proyecto empleando ciertas pruebas estadísticas con una mínima probabilidad de error (<5%) y un intervalo de confianza del 95%. Asimismo, se tendrá en cuenta la máxima indeterminación (desviación del 50%) y un error máximo admisible del 10%. El tamaño mínimo para analizar la correlación de las variables deberá ser entre 20 y 30 pacientes.

8.7 Análisis de datos

- Como variables cualitativas se usaron:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR SIGNIFICADO
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Hombre 2: Mujer
Fenotipo	Cualitativo Nominal	1: Fenotipo no agudizador 2: Fenotipo agudizador enfisematoso 3: Fenotipo agudizador con bronquitis crónica 4: Fenotipo mixto
Condición de fumador	Cualitativo Nominal Dicotómico	1: Fumador 2: Exfumador
Enfermedad concomitante	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Sí 2: No
Exacerbaciones	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Presencia de exacerbaciones en los últimos meses 2: Ausencia de exacerbaciones en los últimos meses



mMRC	Cualitativa Ordinal	1: Grado 0: Al paciente solo le falta el aire al realizar ejercicio intenso. 2: Grado 1: Al paciente le falta el aire al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada. 3: Grado 2: El paciente no puede mantener el paso de otras personas de su misma edad en llano o tiene que detenerse para respirar al andar en llano a su propio paso 4: Grado3: El paciente tiene que detenerse para respirar después de andar unos 100 metros. 5: Grado 4: El paciente tiene demasiada dificultad respiratoria para salir de casa.
-------------	------------------------	---

- Como variables cuantitativas se emplearon:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR SIGNIFICADO
Edad	Cuantitativa Continua	Edad en años completos
Peso	Cuantitativa Continua	Peso del paciente expresado en kilogramos
Estatura	Cuantitativa Continua	Estatura del paciente expresado en centímetros
IMC	Cuantitativa Continua	IMC del paciente



Índice BODEx	Cuantitativa Continua	Índice BODEx que presenta el paciente (de 0 a 9 puntos)
FVC	Cuantitativa Continua	Capacidad vital forzada del paciente
FCV%	Cuantitativa Continua	Capacidad vital forzada del paciente expresada en porcentaje.
FEV1	Cualitativa Continua	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo del paciente.
FEV1%	Cualitativa Continua	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo del paciente expresado en porcentaje.
FEV1/FVC	Cuantitativa Continua	Relación entre el FEV1% y la FVC
TLC-SB	Cuantitativa Continua	Capacidad pulmonar total del paciente.
TLC%	Cuantitativa Continua	Capacidad pulmonar total del paciente expresada en porcentaje
RV/TLC	Cuantitativa Continua	Relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar del paciente
IC	Cuantitativa Continua	Capacidad inspiratoria del paciente.
IC%	Cuantitativa Continua	Capacidad inspiratoria del paciente expresada en porcentaje
DLCOc	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono medida con la prueba DLNO corregida por la Hg del paciente
DLCOc%	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono medida con la prueba DLNO corregida por la Hg expresada en porcentaje



DLCO	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono medida con la prueba DLCO
DLCO%	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono medida con la prueba DLCO expresada en porcentaje
KCO	Cuantitativa Continua	Coeficiente de transferencia de óxido nítrico del paciente
KCO%	Cuantitativa Continua	Coeficiente de transferencia de óxido nítrico del paciente expresado en porcentaje
VA	Cuantitativa Continua	Volumen alveolar del paciente
VA%	Cuantitativa Continua	Volumen alveolar del paciente expresado en porcentaje
DLNO	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión pulmonar del óxido nítrico
DLNO%	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión pulmonar del óxido nítrico expresada en porcentaje
DLNO/DLCO	Cuantitativa Continua	Relación entre la DLNO y la DLCO
KNO	Cuantitativa Continua	Coeficiente de transferencia del óxido nítrico
KNO%	Cuantitativa Continua	Coeficiente de transferencia del óxido nítrico expresado en porcentaje
Dm	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión de la membrana alvéolo-capilar del paciente
Dm%	Cuantitativa Continua	Capacidad de difusión de la membrana alvéolo-capilar del paciente expresada en porcentaje

Vc	Cuantitativa	Volumen de sangre en los capilares pulmonares del paciente
	Continua	
Vc%	Cuantitativa	Volumen de sangre en los capilares pulmonares del paciente expresado en porcentaje
	Continua	

8.8 Realización de las pruebas de difusión DLCO y DLNO

Antes de realizar las pruebas respiratorias, se debe medir la talla y el peso de cada paciente, introduciendo los datos junto al género y la edad en el sistema. Asimismo, se anotará el valor de la concentración de hemoglobina (g/L) y se procederá a realizar una prueba espirométrica, ya que es imprescindible para cualquier valoración de la EPOC. De este modo, se calculará la capacidad vital (VC), la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y la relación FEV1/FVC.

A continuación, le pediremos al paciente que se siente cómodamente en posición erguida en una silla próxima a la máquina de difusión. Le explicaremos con detalle los pasos a seguir con una breve demostración y resolveremos sus dudas. De esta forma, intentaremos mejorar la colaboración del paciente y su técnica.

Para continuar, se le colocará una pinza nasal y se introducirá una boquilla en la máquina por la que el paciente tendrá que respirar con los labios sellados durante las pruebas de difusión. Es fundamental mantener la boquilla alejada del paciente hasta que se inicien las pruebas.

Para dar comienzo a la prueba de DLCO, se le pedirá al paciente que respire por la boquilla con normalidad. Una vez se haya familiarizado con el equipo, le pediremos que exhale sin forzar todo lo que pueda hasta alcanzar el volumen residual. En este momento, el equipo cerrará la válvula y la boquilla se pondrá en contacto con el gas de la prueba. Ahora, se le pedirá al paciente que efectúe una inhalación máxima con el fin de llegar a su capacidad pulmonar total. Es importante recalcar que la inspiración forzada del paciente debe alcanzar al menos el 90 % de su capacidad vital. Seguidamente, el paciente deberá realizar una apnea durante 10 segundos, tiempo

suficiente para cuantificar la cantidad de CO que logra unirse a la hemoglobina. Por último, el paciente deberá realizar una espiración forzada y se finalizará la prueba desconectando al paciente de la boquilla.

Mediante esta prueba respiratoria, vamos a obtener los volúmenes pulmonares estimados en la difusión (TLC, IC, RV y RV/TLC) y los valores de difusión pulmonar para CO (DLCO, KCO, VA).

Según las guías ATS/ERS se recomienda realizar mínimo dos pruebas de DLCO por paciente, dejando un margen de cuatro minutos entre cada una (64).

La prueba de DLNO tiene el mismo mecanismo, no obstante, el periodo de apnea es únicamente de 8 segundos. Con este tiempo se estima bien la DLCO, ya que se ha visto que no difiere de la convencional de forma significativa y se optimiza el resultado de la DLNO que difunde más rápido. Los valores de difusión pulmonar obtenidos serán la DLCO, KCO, VA, DLNO, KNO, Dm y Vc.

Las tasas de exacerbación se determinan en función del número de episodios autoinformados. Es decir, pacientes que hayan referido aumento de los síntomas con requerimiento de antibióticos o corticoesteroides 12 meses previos al estudio.

Es importante mencionar que aquellos pacientes cuyos DLCO expresados como porcentaje del valor de referencia presentaron una diferencia de más de 10 puntos entre la prueba convencional (solo DLCO) y la prueba combinada DLCO y DLNO, fueron excluidos para analizar una parte del estudio.

8.9 Análisis estadísticos

El análisis estadístico se ha efectuado mediante la aplicación informática: IBM-SPSS Statistics versión 25 (referencia: IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics v 25.0 for Windows; Armonk. NY. USA).

Las técnicas y test estadísticos empleados han sido:



1. Las variables cuantitativas han sido descritas mediante las herramientas habituales (a) de centralidad: media y mediana; y (b) de variabilidad: rango observado, desviación estándar y amplitud intercuartil. A la par se ha empleado el diagrama de cajas (*boxplot*) para visualizar la dispersión de los datos y determinar la existencia o no de algún valor atípico debido a su lejanía con respecto a los demás de la muestra (los denominados *outlier* de tipo *far out*).
2. Previo al contraste de correlación, las variables de tipo cuantitativo han sido exploradas con el objetivo principal de verificar su ajuste, o no, a la distribución normal. Para esta exploración se han empleado: (a) índices de asimetría y curtosis y (b) el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de significación de Lilliefors. En los casos en los que se han usado los test de bondad de ajuste a la normalidad, solo un desvío muy grave ($p < .01$) hará considerar que la variable no se distribuye normalmente.
3. Para el contraste de correlación entre las variables analizadas, se ha realizado una representación de los gráficos de dispersión y se han calculado los coeficientes de Pearson y Spearman, dependiendo de si las variables se distribuyen, o no, normalmente.

En todas estas pruebas estadísticas inferenciales, se considera significación cuando $p < .05$ (n.c. 5%). Se puede considerar casi significación, o tendencia hacia ella, cuando $p < .10$ (<10%).



9 Consideraciones éticas

Esta investigación tiene como objetivo realizarse de acuerdo con los principios éticos contenidos en la “Declaración de Helsinki” (versión Fortaleza).

La participación de este estudio es voluntaria, así pues, antes de iniciar la recogida de datos, los investigadores informarán en detalle y responderán a las dudas que se les planteen a los pacientes para que puedan decidir libremente si están dispuestos a participar. Asimismo, se les anunciará que pueden derogar su consentimiento en cualquier momento sin ningún impacto negativo.

Los investigadores vinculados con este estudio se responsabilizan de garantizar la confidencialidad de los datos y velar por el cumplimiento de las recomendaciones sobre protección de datos personales contenidas en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de 2018, emitida el 6 de diciembre de 2018 en el BOE nº 294, con el fin de proteger la confidencialidad y la privacidad de los pacientes.

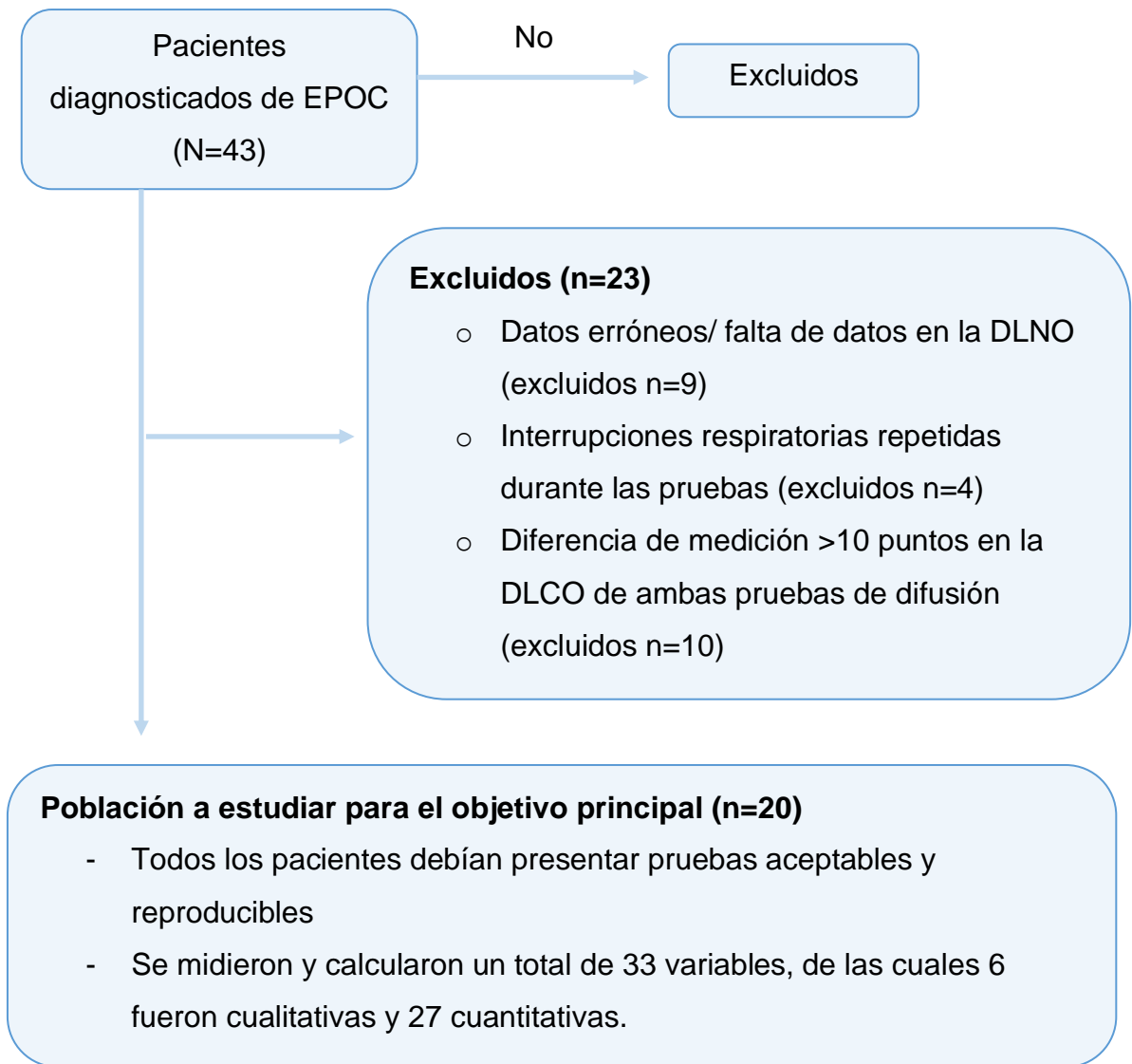
10 Resultados

10.1 Descripción general de la muestra

Se dispone de un total de 43 sujetos de estudio diagnosticados con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En todos ellos se ha realizado un estudio exhaustivo midiendo diferentes variables cualitativas y cuantitativas. En el total de los pacientes se ha realizado la prueba convencional de la DLCO, determinando en tiempo real la técnica de respiración única (single breath). Mediante esta prueba se han obtenido datos sobre los volúmenes pulmonares estimados en la difusión (TLC, IC y RV/TLC) y los valores de difusión pulmonar para CO (DLCO, KCO, VA). De forma similar, se ha realizado en los 43 pacientes la prueba de DLNO, en la que los valores difusión pulmonar obtenidos han sido la DLCO, KCO, VA, DLNO, KNO, Dm y Vc. No obstante, este nuevo método de prueba de difusión solo permitió obtener valores reproducibles en 20 pacientes (46,5% de la muestra total). Esto implica que para analizar estas últimas variables no se podrá tener en cuenta la totalidad de la muestra.

En un análisis previo se consideró los índices BODEx y FEV1% como variables cualitativas para tener una aproximación del pronóstico EPOC clasificando a cada paciente según los valores que muestran para estas variables como leve, moderado, grave o muy grave. Sin embargo, en este caso se plantea usar estos índices como variables cuantitativas y analizar su relación con las pruebas de difusión pulmonar convencionales (DLCO y KCO) y nuevas (DLNO, KNO y DLNO/DLCO).

Figura 1- Diagrama de flujo de la selección de la muestra para el objetivo principal



10.2 Descripción de la muestra según los índices BODEx y FEV1

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de los valores de los índices BODEx y FEV1% (Tabla 3). El valor medio del índice Bodex para los 43 pacientes incluidos en el estudio de 3,14 y una desviación estándar de $\pm 8,07$. Los valores que toma el índice varían entre 0 y 7. Por otro lado, el valor medio del índice FEV1% es de 52,68 y la desviación estándar de $\pm 22,08$. En este caso, el rango de valores que toma la variable es más amplio, con un valor mínimo de 19 y máximo de 102. Asimismo, cabe mencionar que la proporción total de mujeres (16,3%) es muy inferior a la de hombres (83,7%).

Tabla 3- Análisis exploratorio y descriptivo de índices de severidad, BODEX y FEV1%, medidos en los pacientes con EPOC.

	Media	Intervalo de confianza		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil
		Límite inferior	Límite superior						
BODEx	3,14	2,50	3,78	3,00	2,07	0,00	7,00	7,00	4,00
FEV1%	52,68	45,89	59,48	49,00	22,08	19,00	102,00	83,00	39,00

La distribución de los valores que toman ambos los índices se han representado en forma de histogramas (Figura 2) y de boxplots (Figura 3). En ninguno de los histogramas se ve una distribución normal de forma clara (Figura 2). Del mismo modo, en los boxplots, puede observarse una distribución asimétrica, con colas a la derecha (Figura 3).

Figura 2- Histograma de la distribución del índice BODEx en los 43 pacientes con EPOC objeto de estudio.

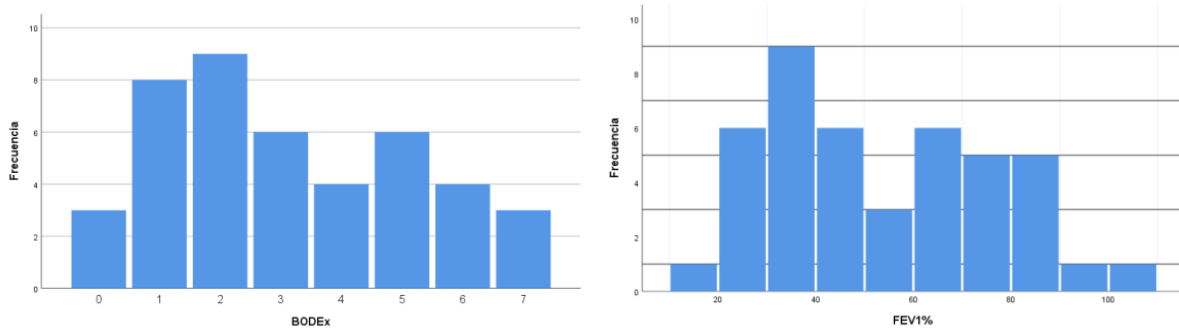
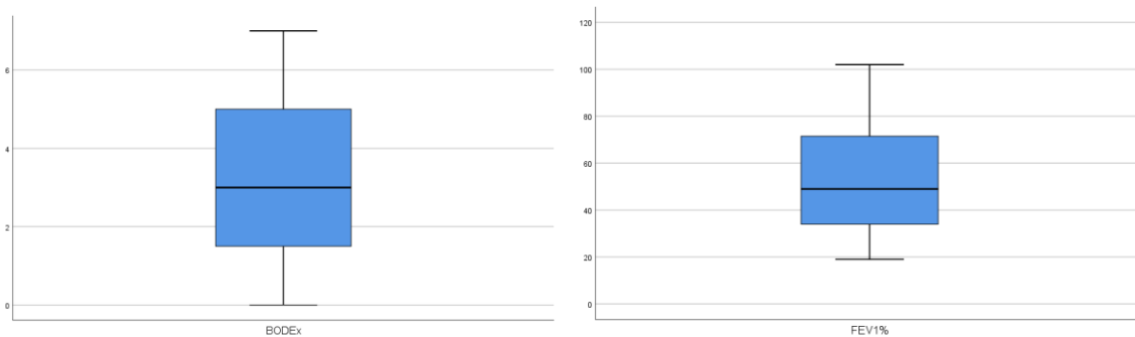


Figura 3- Boxplots del índice BODEx en los 43 pacientes con EPOC objeto de estudio



Se ha comprobado si los índices de gravedad se ajustan a la normalidad (Tabla 4), ya que dependiendo de eso se usará un test paramétrico o no para el test de correlaciones. Para ello, en primer lugar, se han calculado parámetros de forma de asimetría y curtosis. En ambos casos el valor de asimetría es pequeño, pero mayor que cero, lo que implica que hay cierto grado de asimetría a la derecha. Los valores de curtosis son negativos, lo que supone un sesgo de distribución que la hace más plana de lo esperado para una normal. Además, se ha realizado el test de Kolmogorov-Smirnov, para el índice BODEx que rechaza la normalidad (pvalor de ,002), mientras que se puede aceptar para el índice FEV1% (pvalor de ,138).



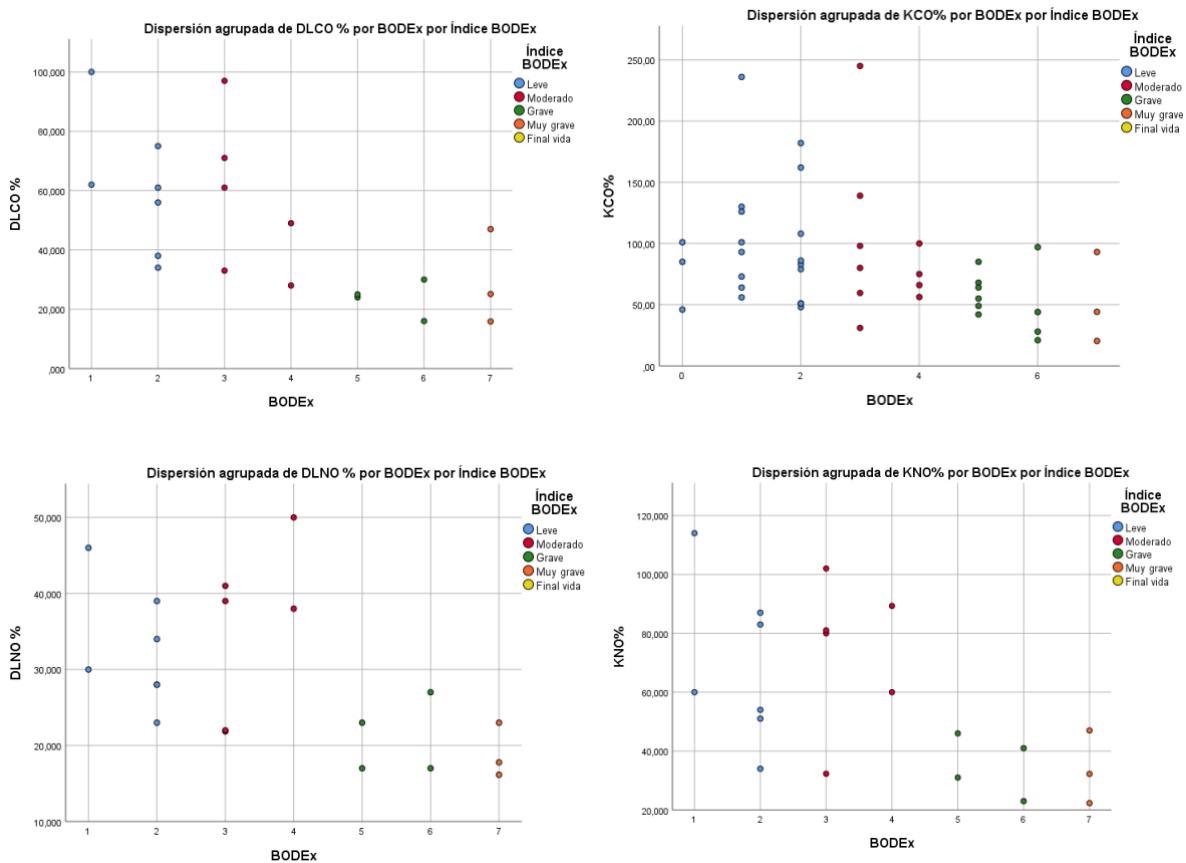
Tabla 4- Análisis exploratorio, Ajuste a la normalidad estadística de los índices Bodex y FEV1%.

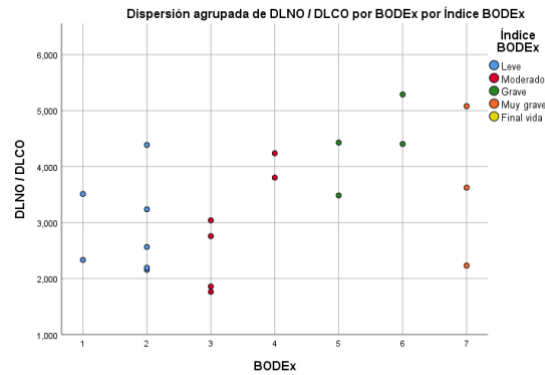
	Forma		Test de normalidad: KS	
	Asimetría	Curtosis	Estadístico	pvalor
BODEx	0,35	-0,99	0,17	,002
FEV1%	0,39	-0,96	0,12	,138

10.3 Relación entre el índice BODEx y las pruebas de difusión pulmonar

Se ha determinado la relación entre el índice Bodex y las variables de difusión pulmonar convencionales (DLCO y KCO) y nuevas (DLNO, KNO y DLNO/DLCO) comprobando la linealidad de las posibles relaciones mediante diagramas de dispersión (Figura 4) y mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal de Spearman, ya que los datos no son normales (Tabla 5).

Figura 4- Gráficos de dispersión del índice Bodex y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio. Los colores se corresponden con los grupos de gravedad establecidos.





En cuanto a los gráficos de dispersión (Figura 3), cada uno de los puntos se corresponde con cada uno de los pacientes y se han coloreado en base a los grupos de gravedad leve, moderado, grave y muy grave. En la mayor parte de los casos se observa una tendencia en la dispersión. Si no hubiese relación entre las variables y el índice Bodex se vería una nube de puntos.

Los coeficientes de Spearman calculados (Tabla 5) muestran correlaciones significativas con DLNO/DLCO (p valor $< ,05$) y con los parámetros DLCO, KCO, DLNO y KNO (p valor $< ,01$). Por lo que se puede asumir con suficiente relevancia estadística que existe relación entre los parámetros medidos y el índice Bodex. En todos los casos, la relación es negativa (coeficiente < 0) excepto par DNCO/DCNO que es positiva (coeficiente > 0).

Tabla 5- Análisis correlacional: Coeficientes de Spearman. Relaciones entre el índice Bodex y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio.

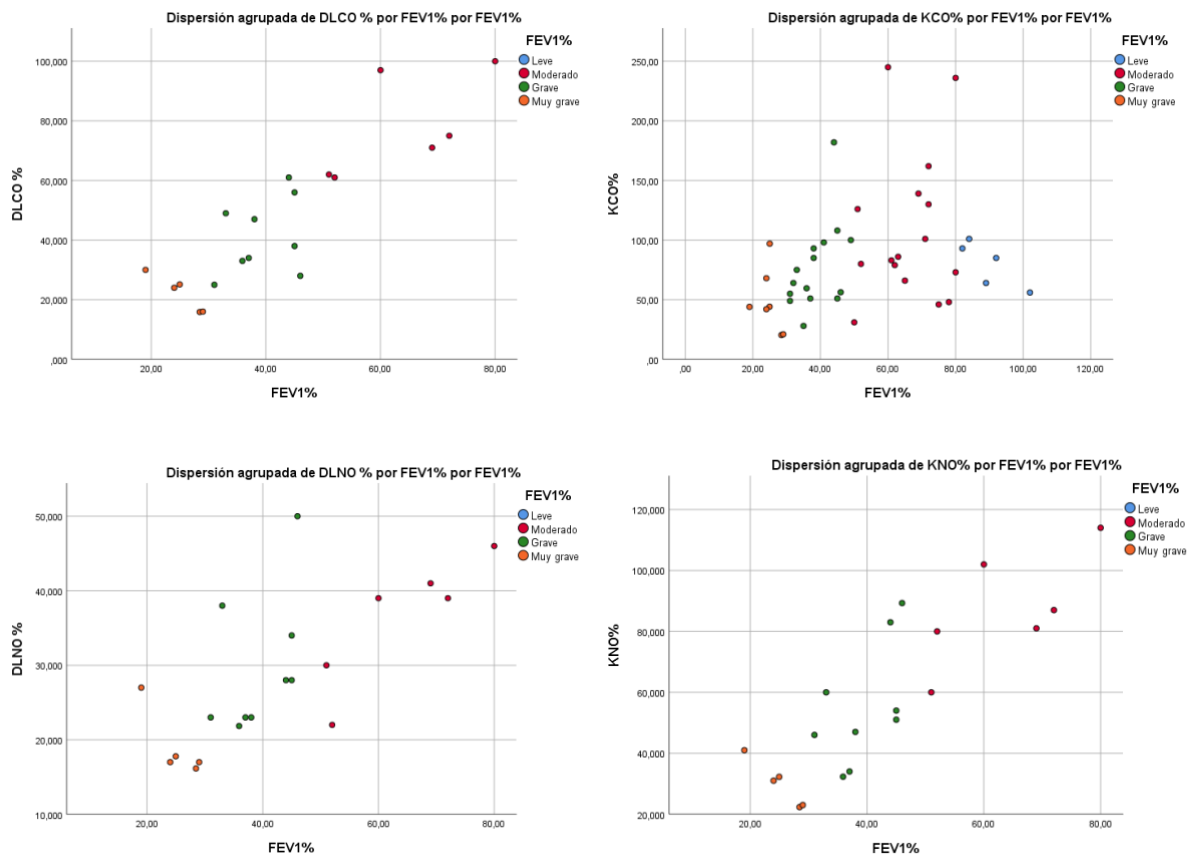
	DLCO	KCO	DLNO	KNO	DLNO/DLCO
Coefficiente de correlación	-0,73**	-0,43**	-0,57**	-0,61**	0,47*
Sig. (bilateral)	-	,004	,008	,005	,036
N	43	20	43	20	20

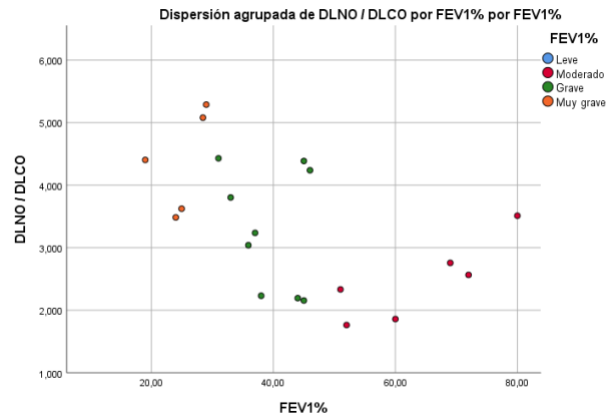
10.4 Relaciones entre el índice FEV1 y las pruebas de difusión pulmonar

Se ha determinado la relación entre el índice FEV1% y las variables de difusión pulmonar convencionales (DLCO y KCO) y nuevas (DLNO, KNO y DLNO/DLCO) comprobando la linealidad de las posibles relaciones mediante diagramas de dispersión (Figura 5) y mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal de Pearson (Tabla 6).

De forma similar a lo que ocurría con el índice Bodex, cada uno de los puntos se corresponde con cada uno de los pacientes y se han coloreado en base a los grupos de gravedad que se consideraron en el análisis anterior. Los gráficos de dispersión del índice FEV1% muestran tendencias entre las variables consideradas (Figura 5).

Figura 5- Gráficos de dispersión del índice FEV1% y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio. Los colores se corresponden con los grupos de gravedad establecidos.





Además, los coeficientes de Correlación de Pearson (Tabla 6) son significativos en todos los casos (p valor < ,05). Por lo que, nuevamente, se puede asumir con suficiente relevancia estadística que existe relación entre los parámetros medidos y el índice FEV1%. En todos los casos la relación es positiva ($r > 0$) excepto para DLNO/DLCO ($r < 0$)

Tabla 6- Análisis correlacional: Coeficientes de Pearson. Relaciones entre el índice FEV1% y los parámetros de difusión pulmonar incluido en el estudio.

	DLCO	KCO	DLNO	KNO	DLNO/DLCO
Correlación de Pearson (r)	0,88**	0,33*	0,72**	0,85**	-0,50*
Sig. (bilateral)	-	,031	-	-	,024
N	20	43	20	20	20

Los resultados presentados muestran que existe relación estadísticamente significativa entre los índices de gravedad considerados y pruebas de difusión pulmonar realizadas en los pacientes. Las relaciones entre el índice Bodex y FEV con las variables son inversas. Las que son negativas para uno, son positivas para el otro.

10.5 Relación entre la difusión de los pacientes agudizadores y los no agudizadores tanto con la DLCO como con la DLNO

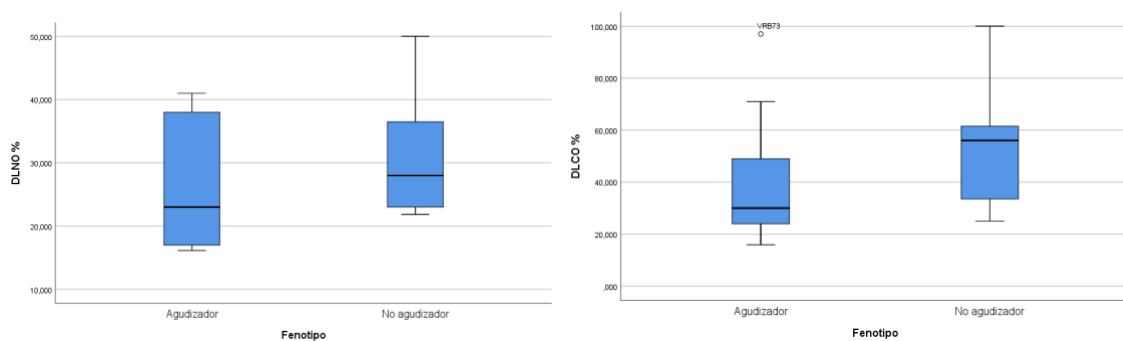
El segundo objetivo específico es analizar si la DLNO es más sensible que la DLCO en el diagnóstico de pacientes agudizadores. Para este objetivo, se han agrupado en una única categoría los tres grupos de fenotipo agudizador y solo se han analizado los 20 pacientes en los que se ha medido la DLNO.

Se ha comprobado si ambas variables permiten hallar una relación y diferenciar bien entre ambos tipos de fenotipos. Tras comprobar la normalidad de las variables en el total de la muestra y en las dos categorías fenotípicas ($p > .01$) se ha realizado un contraste t-student para comparar si hay diferencias significativas entre ambas categorías fenotípicas en los valores que toman las variables DLNO y DLCO. Tal y como muestra la Tabla 7 y la Figura 6 ninguna de las variables permite diferenciar entre ambos grupos.

Tabla 7- Análisis comparativo de diferencias entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores de la DLNO y de la DLCO. N=20

	t	gl	Sig. (bilateral)	Dif. medias	Dif. error est.	95% de IC dif	
						Inferior	Superior
DLNO	-1,13	18	,274	-5,14	4,55	-14,70	4,42
DLCO	-,92	18	,368	-5,14	4,58	-14,80	4,53

Figura 6- Diagrama de cajas de las variables DLNO y DLCO en relación con las categorías fenotípicas



10.6 Relación entre el cociente DLNO/DLCO y el fenotipo diferencial en un paciente de EPOC.

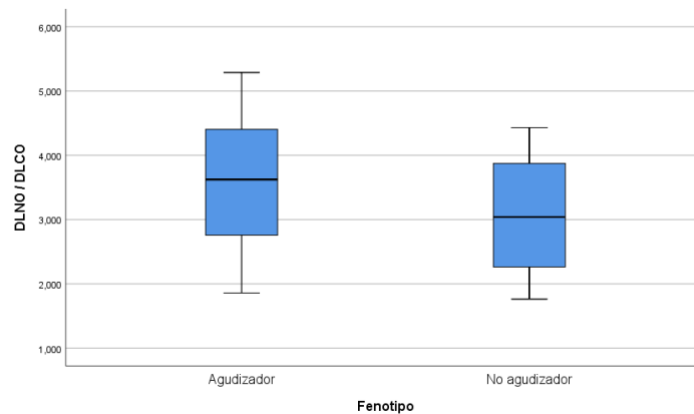
El cuarto objetivo específico es analizar si el cociente DLNO/DLCO aporta información sobre el fenotipo diferencial en un paciente de EPOC. Para ello se ha realizado un análisis similar al anterior, pero usado los datos de la variable DLNO/DLCO, utilizando los datos correspondientes a los 23 pacientes en los que se ha medido la DLNO.

Tras contrastar la normalidad de la distribución de la variable DLNO/DLCO en las categorías fenotípicas ($p = ,754$) y se ha realizado una comparación t-student entre los grupos (Tabla 26), donde se ha comprobado que la variable analizada no permite ver diferencias significativas entre las categorías fenotípicas establecidas ($p = ,279$) tal y como se muestra en la Figura 7.

Tabla 8- Análisis diferencial entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores de DLNO/DLCO

t	gl	Sig. (bilateral)	Dif. medias	Dif. error estándar	95% intervalo de confianza	
1,116	18	,279	,54	,48	-,47	1,55

Figura 7- Diagrama de cajas de los valores DLNO/DLCO en las categorías fenotípicas



10.7 Capacidad del cociente RV/TLC para diferenciar los fenotipos agudizador y no agudizador

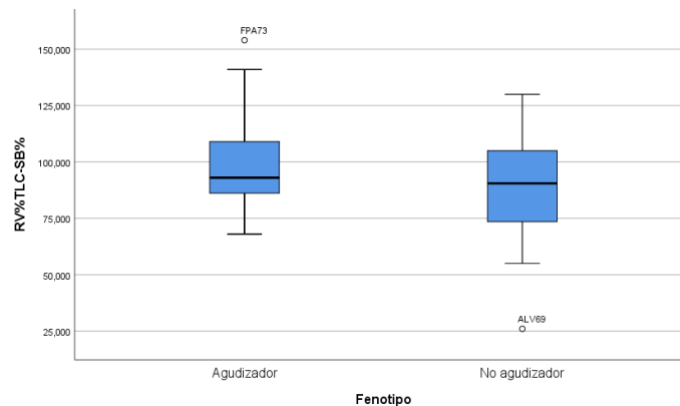
El tercer objetivo específico es analizar si la RV/TLC ayuda a diferenciar mejor los fenotipos agudizador y no agudizador. En este caso se pueden utilizar la totalidad de los pacientes, porque no se ha considerado la DLNO para estimar esta variable.

De forma similar al objetivo anterior, se ha comprobado si hay diferencias significativas entre ambos grupos fenotípicos. Para ello, se ha analizado la normalidad de la variable RV/TLC ($p = ,712$) y se ha realizado una comparación t-student en la que no se han encontrado diferencias significativas entre las variables (Tabla 9), algo que se observa en la representación en forma de *boxplot* de la Figura 8.

Tabla 9- Análisis comparativo de medias entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores de RV/TLC. N=43

t	gl	Sig. (bilateral)	Dif. medias	Dif. de error estándar	95% intervalo de confianza	
					Inferior	Superior
1,78	41	,082	13,47	7,55	-1,78	,08

Figura 8- Diagrama de cajas de los valores de RV/TLC en las categorías fenotípicas



Estos resultados permiten concluir que la variable RV/TLC no muestra diferencias significativas entre los grupos fenotípicos agudizador y no agudizador.

11 Discusión:

La capacidad de difusión del monóxido de carbono es una prueba pulmonar muy empleada en neumología, ya que, junto con la determinación de los gases respiratorios en sangre arterial, permite completar el estudio de intercambio pulmonar de gases. La DLNO depende de los mismos componentes que la DLCO, pero en diferentes proporciones, por lo que se podría plantear su utilidad clínica en la práctica diaria.

11.1 Descripción de la muestra según las variables BODEx y FEV1%

Primero de todo, es relevante recalcar el pequeño tamaño de la muestra, principalmente debido a problemas técnicos que se escapan de nuestro alcance. Por esta razón, puede haber un tamaño del efecto, es decir, aceptar que hay diferencias a pesar de no tener una muestra suficientemente representativa.

La proporción de mujeres en el estudio es muy inferior a la de hombres, esto se debe a que la EPOC tiene una prevalencia de 3,9% en mujeres respecto a un 14,3% en el sexo masculino en España (7). Asimismo, cabe mencionar que los pacientes que han participado en el estudio presentan una mediana de 3 respecto al índice BODEx, lo que corresponde a un grado moderado. Esto se debe, principalmente, a que la mayoría de los pacientes con índices más elevados que fueron citados estaban ingresados o en malas condiciones físicas para acudir al hospital a realizarse las pruebas. Esto se puede aplicar también a los pacientes con fenotipos agudizadores.

En el metaanálisis de Vermaghani, en el cual se seleccionaron 60 artículos con un tamaño de muestra de 127.598 sujetos, se analizó el porcentaje de pacientes correspondientes a cada grado de índice FEV1. Se mostró que un 44,16 % de todos los pacientes se clasificaban en grado leve, mientras que el 44,22% de los pacientes sufrían de EPOC moderada y el 11,62% eran clasificados como graves o muy graves (65). En nuestro estudio, la media de los pacientes presenta un índice FEV1% de 52,68, considerándose este valor como grado moderado. Esto concuerda parcialmente con el metaanálisis de Vermaghani, dado que los datos obtenidos para el estudio no

están extraídos de la población general de EPOC, sino de las consultas especializadas hospitalaria, donde podemos observar que la mayoría de los pacientes corresponden al grado moderado y grave.

11.2 Relación entre el índice BODEx y las pruebas de difusión pulmonar

En la literatura se pueden encontrar estudios sobre el papel del índice BODEx y la DLCO como factores independientes para predecir el pronóstico y la gravedad de la enfermedad de la EPOC. No obstante, no se han encontrado estudios previos que relacionen directamente el índice BODEx con la DLCO. Sí existen artículos que analizan la relación entre la DLCO y el índice BODE como determinante principal de severidad. Este índice comparte todos los ítems del BODEx, excepto las exacerbaciones, ya que tiene en cuenta la prueba de la marcha de los 6 minutos.

En el estudio del Dr. Muneeb Mohammed se estudió la relación del índice BODE no categorizado con el valor de la DLCO mediante la prueba de correlación de Pearson, hallándose una correlación significativa con un valor p de 0,005 (66). Por otro lado, el estudio de Takashi Motegi, el cual analiza qué sistema de evaluación multidimensional (BODE, BODEx o ADO) es superior para predecir las exacerbaciones, estudió una correlación significativa de la DLCO con la tasa de exacerbación de la EPOC ($p=0,021$) (67). Esto puede tener congruencia parcial con los resultados de nuestro estudio, puesto que el índice BODEx, el cual tiene en cuenta dichas exacerbaciones, muestra una correlación significativa ($p\text{valor} = -0,73$) con relación a la DLCO. La relación negativa nos indica que cuando la variable BODEx aumenta, la variable DLCO disminuye con la misma magnitud (y viceversa). Esto sugiere, como ya se ha nombrado, que sí existe una relación entre el índice BODEx y la DLCO.

Por otro lado, antes de pasar a analizar los siguientes resultados, es relevante mencionar que la DLCO no puede ser analizada aisladamente, sin considerar el KCO y el VA (volumen alveolar). La primera variable medida por el método de difusión es la KCO, la cual representa el promedio de todos los KCO de los alvéolos individuales que están ventilados y perfundidos. De este modo, la KCO calcula cuán eficientes son las

unidades alveolares para realizar la transferencia del CO. La segunda variable calculada por la prueba de difusión es el VA, el cual representa una estimación de la distribución del CO y el volumen de gas pulmonar diluido, y desde donde luego se transfiere a través de la membrana alvéolo-capilar. Estudios recientes sugieren que, en las personas que no presenten trastornos parenquimatosos ni trastornos de perfusión pulmonar, a medida que el VA va reduciendo, el KCO aumenta y la DLCO disminuye.

Por ende, el siguiente punto a discutir es la posible relación entre el índice BODEx y la KCO. Tras observar los resultados podemos concluir que KCO presenta una correlación significativa con el índice BODEx (pvalor= - 0,43). Esta relación es menor a la calculada con el DLCO, esto puede deberse a que el VA es estimado mal cuando hay atrapamiento aéreo.

Por otro lado, tras realizar el test de Spearman para contrastar la significancia estadística del índice BODEx en relación con la DLNO, también se han podido hallar diferencias significativas. Esto concuerda con lo mencionado anteriormente, donde hemos encontrado una significancia estadística parecida entre el índice BODEx y la DLCO. Podemos concluir, por ende, que existe una relación entre dichas variables y que las pruebas de difusión pulmonar DLNO y DLCO tienen un comportamiento similar.

Este test estadístico muestra, además, la existencia de una correlación significativa de pvalor=-0,61 para la KNO y el índice BODEx. Esta relación es mayor a la de la KCO, por lo que se podría razonar que, aunque ambas variables muestran una relación significativa con el BODEx, la KNO es preferible para establecer dicha relación.

El siguiente paso es discutir la correlación significativa que se ha calculado entre el cociente DLNO/DLCO y la variable BODEx. En comparación con los resultados anteriores, la relación hallada es positiva, es decir, cuando el cociente DLNO/DLCO se mueva más alto o más bajo, la variable BODEx se moverá en la misma dirección con la misma magnitud. Esto es coherente, ya que las variables DLNO y DLCO muestran independientemente una relación con la variable BODEx.

Por último, hay que tener en cuenta que el estudio está limitado por su carácter transversal. Además, existen varios factores que han podido afectar a la medición de la DLNO. Estas variables dependen del sexo, la edad y la talla de cada paciente, por lo que los valores obtenidos deben ser comparados con unos valores de referencia. Cambios en el volumen alveolar, en la concentración de la hemoglobina o cambios debidos a alteraciones hemodinámicas y a la postura han podido influir en la evaluación de las pruebas.

11.3 Relación entre el índice FEV1% y las pruebas de difusión pulmonar

El valor de FEV1% es una parte muy relevante en la evaluación y el seguimiento de la progresión de la EPOC, ya que su puntuación puede ayudar a determinar en qué etapa de la enfermedad se encuentra el paciente. Puesto que el índice FEV1% y la DLCO miden dos aspectos completamente diferentes en la función pulmonar, se podría plantear la hipótesis de que no existe correlación entre estos dos parámetros. Sin embargo, tras realizar la clasificación de los pacientes según el índice FEV1% en relación con la DLCO, hemos analizado diferencias significativas entre las variables ($p_{\text{valor}}=0,88$). Este dato sugiere que existe una fuerte relación entre ambas, lo cual se puede observar también en el estudio de Brunelli, el cual justifica la medición rutinaria de la DLCO junto a la FEV1% para mejorar la estratificación del riesgo quirúrgico en candidatos a la resección pulmonar (68).

La relación hallada entre el FEV1% y el KCO es igualmente significativa. No obstante, como pasaba en el punto 10.3, el p_{valor} es más bajo que las demás variables calculadas. Esto puede deberse, como ya se ha comentado anteriormente, a que el VA es estimado mal cuando hay atrapamiento aéreo.

Por otro lado, el cálculo del coeficiente de correlación lineal de Pearson nos muestra que existen diferencias significativas en el siguiente grupo analizado, es decir, confirma la relación entre el FEV1% y la DLCO en nuestros pacientes ($p_{\text{valor}}=0,72$). Varios estudios han sugerido que la DLNO podría reemplazar la DLCO como función pulmonar prueba en el futuro, ya que presenta ciertas ventajas respecto a la DLCO al

verse poco afectada por la concentración de carboxihemoglobina y por la concentración de oxígeno inspirado. No obstante, tras analizar los resultados, no se puede concluir que la DLNO esté más relacionada con la FEV1% que la DLCO, ya que su significancia es ligeramente menor.

Para continuar, cabe mencionar la correlación significativa hallada entre el KNO y el índice FEV1%. Esta relación es, después de la DLCO, la más grande en este apartado. Llama la atención que, aunque la KCO y la KNO tengan un comportamiento similar, el KNO sea más óptimo para establecer una relación con el FEV1%.

Por último, la relación obtenidos entre el cociente DLNO/DLCO y el FEV1% es estadísticamente significativa. En este caso, se ha obtenido un pvalor de -0,50. Esto nos hace pensar que, para hallar la relación entre las pruebas de difusión pulmonar y el índice de gravedad FEV1%, es mejor emplear el DLCO, puesto que presenta la significancia más alta.

11.4 Relación entre las pruebas de difusión en los pacientes agudizadores y no agudizadores tanto con la DLCO como con la DLNO

La evaluación actual de los fenotipos sugiere que la espirometría es insuficiente para predecir los síntomas, la calidad de vida, la frecuencia de exacerbaciones y las agudizaciones de los pacientes. No obstante, tras comprobar si las variables DLCO y DLNO permiten diferenciar bien entre los fenotipos agudizadores y no agudizadores, podemos concluir que ninguna de las dos es adecuada para este fin. Como ya se ha mencionado, debido a la pequeña muestra del estudio, los tres grupos de fenotipo agudizador se han agrupado en una única categoría. Esto podría estar sesgando el estudio, ya que no se tiene en cuenta las características fenotípicas individuales de cada paciente. Asimismo, es importante mencionar que el número de pacientes pertenecientes a cada grupo no es equitativo.

Por otro lado, cabe destacar que existen estudios radiográficos, patológicos y fisiológicos que han demostrado una correlación entre la existencia de enfisema y una

reducción de la DLCO, lo que propone que la DLCO sí podría proporcionar información sobre el estado funcional e identificar subgrupos de pacientes con frecuentes exacerbaciones (69). Ante un DLNO pequeño con un KCO normal, también se aceptaría la presencia de un enfisema. No obstante, es importante recalcar que nuestro estudio es el primero en evaluar el papel potencial de la DLNO y la DLCO sobre el diagnóstico fenotípico de la EPOC. Teniendo en cuenta que nuestro trabajo se basa en una muestra relativamente pequeña, los resultados obtenidos pueden indicar que, si realmente existiera una relación entre dichas variables y los diferentes fenotipos, habría que incluir a cientos de pacientes para revelarlo.

11.5 Aportación de la DLNO/DLCO sobre el fenotipo diferencial

Tras realizar una comparación con la prueba t-Student entre los grupos DLNO y DLCO, se ha comprobado que el cociente no aporta información sobre el fenotipo diferencial en un paciente de EPOC. Esto concuerda con el punto 10.5, el cual alude que ninguna de las variables es óptima para establecer un diagnóstico sobre los diferentes fenotipos.

11.6 Capacidad de la RV/TLC para diferenciar los fenotipos

Tras comprender la importancia del atrapamiento aéreo en la EPOC y el papel que desempeña el volumen residual y la capacidad pulmonar total, se podría plantear que el RV/TLC puede aportar información y clasificar a los pacientes en diferentes subgrupos. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas, lo que rechaza nuestra hipótesis. De este modo, el resultado sugiere que la variable RV/TLC se ve aumentada independientemente del fenotipo diferencial de cada paciente en la EPOC.

Por otro lado, es importante contrastar nuestro resultado con los del autor Shi-Zhen He. Éste estudió la correlación entre tres fenotipos según la tomografía computarizada de alta resolución y la función pulmonar en pacientes con EPOC. El autor diferenció los fenotipos según la presencia de enfisema, presentando el fenotipo A enfisema leve

independientemente de la presencia de engrosamiento de la pared bronquial; el fenotipo E un enfisema evidente sin engrosamiento de la pared bronquial y el fenotipo M, el cual mostraba simultáneamente enfisema con engrosamiento de la pared bronquial. Se halló que pacientes con un FEV1/FVC mayor y un RV/TLC menor presentaban un enfisema menos grave en los pacientes con fenotipo A en comparación con los fenotipos E y M. Asimismo, el grado de limitación al flujo aéreo era más grave en los pacientes que presentaban tanto enfisema como engrosamiento de la pared bronquial (70). Esto concuerda con el estudio de Tea Rim Shin, el cual sugiere que un mayor índice de enfisema y un menor FEV1% se asocian de forma independiente con la hiperinflación pulmonar en reposo medida por la RV/TLC (71). Por esta razón, se podría deducir que la variable RV/TLC podría ayudar a diferenciar los fenotipos enfisematosos.

11.7 Futuras investigaciones

Los resultados presentados ofrecen pruebas para apoyar futuras investigaciones sobre la utilidad clínica de la DLNO. Se podría plantear el análisis de la sensibilidad de la DLNO para diagnosticar a los pacientes según los cuatro fenotipos diferenciales. De este modo, con una muestra más representativa, se podría reevaluar también la aportación del cociente DLNO/DLCO sobre los fenotipos. Por otro lado, se podría estudiar la relación entre la severidad de la EPOC determinada por el RV/TLC y las pruebas de difusión pulmonar. Otra área que debería ser investigado a fondo es la DLCO y la DLNO en relación con las interacciones de la fisiología vascular y pulmonar. Además, sería interesante comparar los valores de la DLNO con los pacientes diagnosticados de Cor Pulmonare y con los datos de presión arterial pulmonar, empleando la DLNO como detector de alteraciones vasculares o fibróticas.



12 Conclusiones

12.1 Conclusión principal

- Tras clasificar a los pacientes según su gravedad con las pruebas de difusión pulmonar convencionales y nuevas, se puede confirmar la relación entre estas variables y el índice BODEx y el FEV1%.
- Ni la DLNO ni la DLCO han permitido clasificar a los pacientes según su fenotipo, por lo que ninguna de estas variables es sensible para este fin.
- El cociente DLNO/DLCO no aporta información sobre el fenotipo diferencial en un paciente con EPOC.

12.2 Conclusiones secundarias

- EL RV/TLC no ayuda a diferenciar mejor los fenotipos.

13 Anexos

Anexo 1: Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO EN LA EPOC Y LA DLNO

Distinguido Sr./Sra., se le está invitando a participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar o no, es importante que comprenda por qué se va a realizar esta investigación, y qué le supondrá a usted participar en la misma. Por favor, tómese todo el tiempo que considere necesario para leer esta información y discútala, con familiares, con el médico encargado del estudio o con su médico habitual, si lo desea. Si desea más información, o hay algo que no está claro, por favor, pregúntenos.

1. El objetivo del estudio es determinar la relación entre el fenotipo (variante) de la ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA y el resultado de la prueba de difusión pulmonar al CO (monóxido de carbono) con el añadido de la difusión al NO (óxido nítrico) que es otro gas añadido al tradicional. Añadir este segundo gas a la prueba nos permite determinar si hay problemas en la difusión tanto a nivel intersticial como vascular. Actualmente esta prueba se realiza de forma rutinaria en la EPOC pero solo al CO.
2. En este estudio NO se van a realizar pruebas agresivas o diferentes a las que se le haría en el manejo de su enfermedad. Estas pruebas son habituales en los enfermos respiratorios.
3. Si usted desea participar en el estudio, le realizaremos las pruebas funcionales respiratorias completas que usted ya venía realizando solicitadas por su neumólogo con el añadido de que la prueba de difusión contendrá dos gases el NO y el CO.



La prueba es TOTALMENTE INOCUA y se trata de realizar las pruebas de función respiratorias llamadas espirometría, volúmenes pulmonares estáticos y difusión pulmonar. El tiempo total de la prueba es de unos 30 minutos.

4. Este procedimiento ya es solicitado habitualmente por su neumólogo y habitualmente usted ya lo conoce.
5. El conocimiento de los datos obtenidos de este y otros estudios es muy importante para poder ofrecer a los pacientes con EPOC un mejor ajuste de su tratamiento y mejorar su estado de salud.

El participar en este estudio no modifica en nada la actuación habitual en el manejo de su enfermedad. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos recogidos y usted podrá revocar este permiso cuando lo considere oportuno.

El equipo de investigación de este estudio, le agradece su buena voluntad para participar en el mismo.

Si necesita mayor información, contacte con el Dr. en el teléfono:
.....

Muchas gracias.

Valencia, Septiembre de 2021.



Anexo 2: Consentimiento informado por escrito del estudio

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO EN LA EPOC Y LA DLNO

Yo, _____

- He leído la hoja de información del estudio que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

Doy mi consentimiento, tras haber sido informado por el médico Dr/Dra _____ a que los datos que se recojan de mi historia clínica sean utilizados para este proyecto de investigación.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
4. Y presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Asimismo se me ha informado de que no se realizará en el manejo de mi enfermedad ningún tipo de procedimiento terapéutico diferente al normalmente empleado.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador



Anexo 3: Dictamen del comité de ética



CEIm: 27/2021

Dr. Fernando Sanchez-Toril López, presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud Arnau-Lliria.

INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria de **25 de Noviembre de 2021 (acta 27/2021)**, y una vez estudiada la documentación presentada por el Dr. **JOSE BELDA RAMIREZ** en calidad de Investigador Principal, del Servicio de Neumología del Departamento Arnau de Vilanova-Lliria; y como miembro del equipo tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: **“APORTACION DE LA DLNO EN LA VALORACION DE LA GRAVEDAD Y EL FENOTIPO EN LA EPOC” según protocolo: v1 de 3 de Noviembre de 2021;** se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto en el servicio de Neumología del Hospital Arnau de Vilanova-Lliria.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 25 de Noviembre de 2021.



Fdo. Dr. Fernando Sánchez-Toril López
Presidente del CEIm.

14 Bibliografía:

1. Watson RA, Pride NB. Early History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1808–1980. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016 Mar 3;13(2).
2. Warren CPW. The Nature and Causes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Historical Perspective. *Canadian Respiratory Journal*. 2009;16(1).
3. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):3.
4. Hutchinson J. On the Capacity of the Lungs, and on the Respiratory Functions, with a View of Establishing a Precise and Easy Method of Detecting Disease by the Spirometer. *J R Soc Med*. 1846 Jan 1;MCT-29(1):137–252.
5. DEFINITION IN GPOF. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*. 1959;14:286.
6. Briscoe WA, Nash ES. THE SLOW SPACE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec 16;121(3).
7. GOLD Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2020 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2020; Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf%0Ahttps://goldcopd.org/gold-reports/>
8. Martínez-Aguilar NE, Vargas-Camaño ME, Hernández-Pliego RR, Chaia-Semerena GM, Pérez-Chavira M del R. Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Alergia México*. 2017;64(3):327–46.
9. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(1):16–27.
10. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The lancet*. 2009;374(9691):733–43.
11. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1179–84.

12. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44(5):271–81.
13. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie. 2018;72(04):253–308.
14. Río FG. Importancia del atrapamiento aéreo en la EPOC. Archivos de bronconeumología. 2005;41:1–8.
15. Miravittles M, Worth H, Cataluña JJS, Price D, de Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. Respir Res. 2014;15(1):122.
16. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. Respir Res. 2017;18(1):67.
17. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. Annals of internal Medicine. 1997;127(12):1072–9.
18. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. European Respiratory Journal. 2004;23(6):932–46.
19. de GesEPOC G de T, of GesEPOC TF. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Archivos de Bronconeumología. 2012;48:2.
20. BALDINI M, CHIAPELLA MN, FERNANDEZ A, GUARDIA S, de VITO EL, SALA H. CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO, PAUTAS PARA SU INTERPRETACIÓN. Revista Medicina. 2020;80(4).
21. Schulz A, Langwieler S, Riedel S, Schreiber J. Pulmonales kapilläres Blutvolumen und Membrankomponente der pulmonalen Diffusionskapazität bei

- Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD). *Pneumologie*. 2014;68(04):266–9.
22. Zavorsky GS, van der Lee I. Can the measurement of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide? *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;241:9–16.
 23. Villaescusa MCG. MESA EPoc GOLD 0-DLCO 1. Una mirada mas allá de la obstrucción. ¿ Es suficiente la espirometría en el screening de EPOC? *REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA*. 2018;21(SUPL 1):S101.
 24. Marín JM, Alonso JE. Evaluación del paciente con EPOC: más allá del FEV1. *RESPIRATORIA*. 2005;244.
 25. Kang M-Y, Sapoval B. Time-based understanding of DLCO and DLNO. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2016;225:48–59.
 26. Borland CD, Higenbottam TW. A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *European Respiratory Journal*. 1989;2(1):56–63.
 27. van der Lee I, Zanen P, Biesma DH, van den Bosch JMM. The effect of red cell transfusion on nitric oxide diffusing capacity. *Respiration*. 2005;72(5):512–6.
 28. van der Lee I, Gietema HA, Zanen P, van Klaveren RJ, Prokop M, Lammers J-W, et al. Nitric oxide diffusing capacity versus spirometry in the early diagnosis of emphysema in smokers. *Respir Med*. 2009;103(12):1892–7.
 29. Hughes JMB, Dinh-Xuan AT. The DLNO/DLCO ratio: Physiological significance and clinical implications. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;241:17–22.
 30. Harris RS, Hadian M, Hess DR, Chang Y, Venegas JG. Pulmonary artery occlusion increases the ratio of diffusing capacity for nitric oxide to carbon monoxide in prone sheep. *Chest*. 2004;126(2):559–65.
 31. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología*. 2012;48(7):247–57.

32. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. Archivos de Bronconeumología. 2012;48(3):86–98.
33. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Archivos de bronconeumologia. 2014;50:1–16.
34. Sobradillo P, Agustí A. Fenotipos en la EPOC: presente y futuro. Med Resp. 2010;3(3):61–9.
35. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. European Respiratory Journal. 2012;40(1):28–36.
36. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. Archivos de Bronconeumología. 2012;48(9):331–7.
37. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax. 2009;64(8):728–35.
38. Lajas AC, Puente Maestu L, De J, Díez M. Relevancia de la comorbilidad en la EPOC. Revista de Patología Respiratoria. 2019;22(3):81–3.
39. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Recent advances. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013 Mar;131(3).
40. de Miguel Díez J, García TG, Maestu LP. Comorbilidades de la EPOC. Archivos de Bronconeumología. 2010;46:20–5.
41. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. European Respiratory Journal. 2008;32(5):1371–85.
42. Sin DD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. Proc Am Thorac Soc. 2005 Apr 1;2(1):8–11.
43. Tillie-Leblond I, Marquette C-H, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel A-B, et al. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk Factors. *Annals of Internal Medicine*. 2006 Mar 21;144(6):390.
44. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908–17.
 45. Barreiro E. EPOC y cáncer de pulmón. Elsevier Doyma; 2008.
 46. Amado Diago CA, Abascal Bolado B, Agüero Calvo J. Comorbilidades de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 2015;
 47. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, Lue F, Zamel N, Moldofsky H, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;131(6):835–9.
 48. Regvat J, Žmitek A, Vegnuti M, Košnik M, Šuškovič S. Anxiety and Depression during Hospital Treatment of Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of International Medical Research*. 2011 Jun 1;39(3):1028–38.
 49. Martinez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martínez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a Mortality Predictor in Hospitalized Patients for COPD Exacerbation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012 May 23;9(3):243–50.
 50. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care*. 2011;56(5):644–52.
 51. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1824–8.
 52. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *Jama*. 1994;272(19):1497–505.
 53. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic

- Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017 Mar;195(5):557–82.
54. Pires N, Pinto P, Marçal N, Ferreira AJ, Rodrigues C, Bárbara C. Pharmacological treatment of COPD—New evidence. Pulmonology. 2019;25(2):90–6.
 55. Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, Inoue M, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist+ long-acting beta agonist versus long-acting beta agonist+ inhaled corticosteroid for COPD: a systematic review and meta-analysis. Respirology. 2015;20(8):1153–9.
 56. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013 Feb 15;187(4):347–65.
 57. Han MK, Agusti 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(5):598–604.
 58. Conduras A, del LLano J. La Sanidad española en cifras 2018. Círculo de la Sanidad. 2019. 5-334 p p.
 59. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2059–73.
 60. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. The Lancet. 2008 Mar;371(9614):744–51.
 61. Pavlov N, Haynes A, Stucki A, Jüni P, Ott SR. Long-term oxygen therapy in COPD patients: population-based cohort study on mortality. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Mar;Volume 13:979–88.

62. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013 Dec 1;22(130):454–75.
63. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología*. 2012 Jul;48(7):247–57.
64. Caviedes I, Borzone G, Briceño C, Mercado G, SCHÖNFFELDT P, Cespedes J. Estandarización de la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono: Chilean Society of Respiratory Diseases guidelines. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2014;30(3):145–55.
65. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019;25(1):47–57.
66. Muneeb M, Sundaramurthy A, Ajeesh K p. Correlation of BODE Index with Diffusing Capacity of Lung for Carbon Monoxide in Assessing Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2019 May;8(5).
67. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:259.
68. Brunelli A, Refai M al, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006 Apr;29(4):567–70.
69. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD. *Chest*. 2019;156(6):1111–9.
70. He S-Z, He Q, Su Y-S, Wang P, Xiang S-T, Su W, et al. Analysis of high-resolution computed tomography phenotypes and pulmonary function in chronic



obstructive pulmonary disease. Journal of International Medical Research. 2020 Jan 15;48(1):030006051988945.

71. Shin TR, Oh Y-M, Park JH, Lee KS, Oh S, Kang DR, et al. The Prognostic Value of Residual Volume/Total Lung Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of Korean Medical Science. 2015;30(10):1459.

Relación entre la gravedad y el fenotipo diferencial y la difusión pulmonar en pacientes con EPOC

➤ INTRODUCCIÓN

Hoy en día existen varios métodos que permiten valorar la EPOC. Una prueba pulmonar muy empleada es la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La DLNO es una modificación de ésta que depende de los mismos componentes que la prueba anterior, presentando además varias ventajas respecto a la DLCO.

➤ OBJETIVOS

1. Hallar la relación entre la gravedad de la EPOC determinada por el FEV1 postbroncodilatador y el BODEX y las pruebas de difusión pulmonar DLCO y DLNO.
2. Estudiar la relación entre la difusión de los pacientes agudizadores y los no agudizadores tanto con la DLCO y la DLNO como con la DLNO/DLCO.
3. Establecer la relación entre el cociente RV/TLC y el fenotipo agudizador.

➤ HIPÓTESIS

- Una DLNO y una DLCO más baja se asocia con una EPOC de mayor gravedad, peor calidad de vida y aumento de los síntomas y de las exacerbaciones.
- La relación DLNO/DLCO difiere y clasifica de forma objetiva los distintos fenotipos de EPOC grave, permitiendo de este modo una categorización de los mismos y detectar las complicaciones en los pacientes agudizadores.

➤ METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal de 43 sujetos diagnosticados de EPOC. En el total de los pacientes se ha realizado la prueba DLCO, mediante la que se han obtenido datos sobre los volúmenes pulmonares estimados en la difusión (TLC-SB, IC-SB y RV%TLC-SB) y los valores de difusión pulmonar para CO (DLCO-SB, KCO, VA-SB). De forma similar, se ha realizado la prueba DLNO, en la que los valores de difusión pulmonar obtenidos han sido la DLCOc, KCOc, VA-SB, DLNO-SB, KNO, Dm y Vc.

Para obtener estos datos, se emplea la técnica simple breath, pidiéndole al paciente que efectúe una inhalación máxima seguida de una apnea de 10 segundos. Para finalizar, el paciente debe realizar una espiración forzada. En el caso de la DLNO, la apnea es únicamente de 8 segundos.

➤ CONCLUSIONES

1. Tras clasificar a los pacientes según su gravedad con las pruebas de difusión pulmonar convencionales y nuevas, se puede confirmar la relación entre estas variables y el índice BODEX y el FEV1%.
2. Las pruebas de difusión pulmonar DLNO, DLCO y DLNO/DLCO no aportan información sobre el fenotipo agudizador en un paciente con EPOC.
3. EL RV/TLC no ayuda a diferenciar mejor los fenotipos.

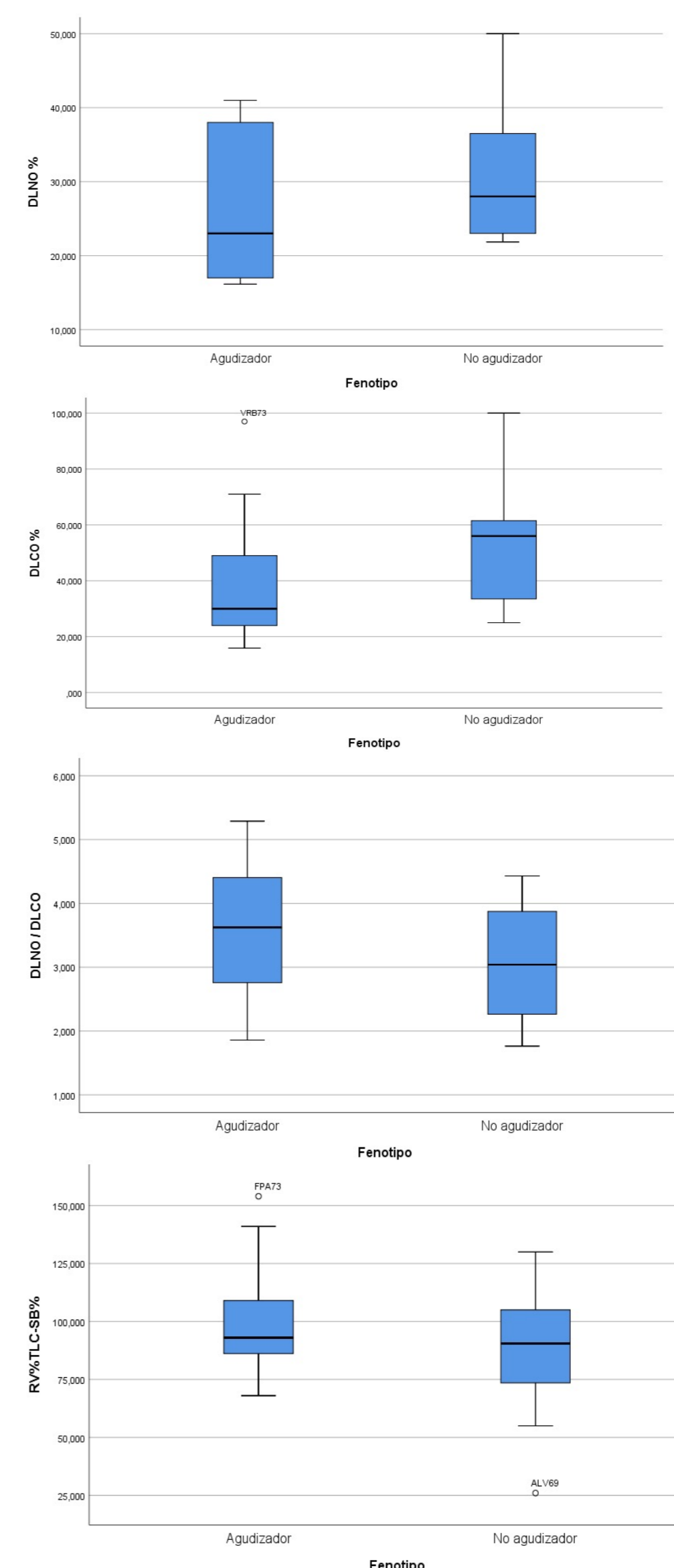
➤ RESULTADOS

Los coeficientes de Spearman calculados para el índice BODEX muestran correlaciones significativas con DLNO/DLCO y con los parámetros DLCO, KCO, DLNO y KNO. Las pvalor están descritas en la segunda línea.

	DLCO	KCO	DLNO	KNO	DLNO/DLCO
Coefficiente de correlación	-0,73**	-0,43**	-0,57**	-0,61**	0,47*
Sig. (bilateral)	-	,004	,008	,005	,036
N	43	20	43	20	20

Los coeficientes de Correlación de Pearson para el índice FEV1% son significativos en todos los casos.

	DLCO	KCO	DLNO	KNO	DLNO/DLCO
Correlación de Pearson (r)	0,88**	0,33*	0,72**	0,85**	-0,50*
Sig. (bilateral)	-	,031	-	-	,024
N	20	43	20	20	20



Se ha realizado un contraste t-student para comparar si hay diferencias significativas entre las categorías fenotípicas agudizador y no agudizador en los valores que toman las variables DLNO, DLCO y DLNO/DLCO. Como se ve en las siguientes figuras, ninguna de las variables permite diferencias entre ambos fenotipos.

Para valorar la relación entre el cociente RV/TLC y el fenotipo agudizador se ha empleado, asimismo, una comparación t-student. Los resultados obtenidos permiten confirmar que la variable RV/TLC no muestra diferencias significativas entre los grupos fenotípicos agudizador y no agudizador.