

Incidencia de exacerbación moderada y severa en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y factores de riesgo asociados

Incidence of moderate and severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease and related risk factors

Alejandra Jazmín Velázquez–Ordoñez¹, Jorge Escobedo–de la Peña²

RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en América Latina y las exacerbaciones incrementan su carga. **Objetivo:** Medir la incidencia acumulada de exacerbaciones moderadas y graves y los factores de riesgo asociados. **Material Métodos:** Se realizó un estudio de seguimiento a un año en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las exacerbaciones se evaluaron en el servicio de urgencias. Se midieron variables clínicas

relacionadas con la exacerbación. Se estimó la incidencia acumulada con intervalos de confianza al 95 %. Se evaluó la participación independiente de cada factor de riesgo en un modelo multivariado de regresión logística, estimando la razón de momios con intervalos de confianza al 95 %. **Resultados:** Se incluyeron 633 pacientes. La incidencia de exacerbación fue de 23,1 % (IC95 % 19,8-26,3). Los principales factores de riesgo fueron las enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica, la exposición actual al humo del tabaco y el consumo de alcohol, la obesidad y valores plasmáticos elevados de glucosa y hemoglobina. **Conclusiones:** La incidencia de exacerbación moderada y severa es elevada y se identifica un fenotipo de pacientes en riesgo. La prevención de las exacerbaciones debe ser una estrategia de atención a la salud.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.2.4>

ORCID: 0000-0002-1234-9977¹

ORCID: 0000-0003-1942-7402²

¹Servicio de Urgencias. Hospital Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Autor de correspondencia: Jorge Escobedo de la Peña, jorgeep@unam.mx

Gabriel Mancera 222; Col. del Valle; 03100 Benito Juárez, Ciudad de México

Recibido: 13 de febrero 2022

Aceptación: 13 de abril 2022

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación, factores de riesgo, incidencia acumulada.

SUMMARY

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease is a major cause of morbidity and mortality in Latin America, and exacerbations increase its burden. **Objective:** To measure the cumulative incidence of moderate and severe exacerbations and related risk factors. **Material Methods:** A one-year follow-up study was conducted on patients with chronic obstructive pulmonary disease. Exacerbations were assessed in the emergency department. Clinical

variables related to exacerbation were measured and the cumulative incidence with 95 % confidence intervals was obtained. The independent contribution of each risk factor was assessed with a multivariate logistic regression model, estimating odds ratios with 95 % confidence intervals. Results: 633 patients were included. The incidence of exacerbation was 23.1 % (95 % CI 19.8-26.3). The main risk factors were chronic diseases such as diabetes hypertension and chronic kidney disease, current exposure to tobacco smoke and alcohol consumption, obesity, and raised glucose and hemoglobin plasmatic values. Conclusions: The incidence of moderate and severe exacerbations is high, and a phenotype of patients at risk was identified. Prevention of exacerbations should be a health care strategy.

Keywords: *Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, risk factors, cumulative incidence.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ocupa a nivel mundial el sexto lugar en años de vida saludable perdidos (AVISA) (1). La prevalencia a nivel mundial de EPOC creció 44 % de 1990 a 2015 (2). En la región de las Américas la EPOC ocupa el noveno lugar en AVISA, con un incremento en la mortalidad de más del 56 % en los últimos 30 años (3). Se ha señalado que en México la mortalidad ha mostrado una tendencia descendente (4), aunque se han duplicado el número de defunciones y ocupa actualmente el décimo lugar en mortalidad (5). En algunos países como Venezuela, la tasa de AVISA por EPOC ha crecido en 136 % y la mortalidad en 173 % desde 1990 (3).

La historia natural de la EPOC se caracteriza por la presencia de exacerbaciones, las cuales deterioran la función pulmonar, afectan la calidad de vida, incrementan la discapacidad y elevan considerablemente el riesgo de muerte (6,7). La meta en la evaluación del paciente con EPOC se centra en las limitaciones del flujo de aire, el impacto en el estado de salud y el riesgo de futuros eventos (6). El mejor predictor de exacerbaciones es justo la presencia de eventos previos tratados. La clasificación GOLD toma en cuenta la presencia de exacerbaciones por ser predictores de mayor gravedad (6). La prevención

de exacerbaciones es clave en el manejo, por lo que la identificación de sujetos susceptibles es fundamental. Se ha propuesto que existe un fenotipo de susceptibilidad que es conveniente identificar (8).

El presente estudio se realizó para conocer la incidencia de exacerbaciones graves que ameritan consulta en un servicio de urgencias en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento por el servicio de neumología en un hospital regional de la ciudad de México, durante un año de observación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EPOC, atendidos en el servicio de neumología del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México, registrados al 1 de enero de 2009.

Exacerbación de la EPOC

Se definió como exacerbación el incremento en la inflamación de la vía aérea, aumento en la producción de moco y marcado atrapamiento aéreo, traducido clínicamente como incremento en la disnea, mayor cantidad y purulencia de la expectoración, aumento de la tos y sibilancias (6). Las exacerbaciones se clasificaron como leves (tratadas con broncodilatadores de acción corta), moderadas (tratadas con broncodilatadores de acción corta y antibióticos o corticosteroides orales) y severas (paciente hospitalizado o que acude al servicio de urgencias) (6). Las exacerbaciones se documentaron en el servicio de urgencias, por lo que solo se incluyeron las exacerbaciones severas y algunas moderadas.

Factores de riesgo

A los pacientes se les aplicó un cuestionario sobre variables sociodemográficas, tabaquismo, consumo de alcohol, diagnóstico y tiempo de evolución de diabetes, hipertensión e insuficiencia renal crónica. Se revisó el expediente clínico

para corroborar los antecedentes patológicos mencionados, se registraron los valores de peso y talla y se calculó el índice de masa corporal. A su vez se consignaron los últimos valores plasmáticos de hemoglobina, hematocrito y glucosa en ayuno.

Análisis estadístico

Se estimó la incidencia acumulada de exacerbación, con intervalos de confianza al 95 %. Se consideró en el numerador el número de individuos que tuvieron al menos una exacerbación durante el año de seguimiento y en el denominador el número de sujetos libres del evento al inicio del período de seguimiento.

Para controlar por posibles variables de confusión, se realizó un análisis multivariado de regresión logística, incluyendo la edad en escala continua, así como las variables consideradas como factores de riesgo en escala categórica nominal u ordinal, en un modelo saturado, que permitiera evaluar las variables fenotípicas que incrementarían el riesgo de exacerbación. Como medida de efecto se obtuvo la razón de momios, con intervalos de confianza al 95 %.

RESULTADOS

Se incluyeron 633 pacientes entre los cuales 146 presentaron al menos un cuadro de exacerbación, para una incidencia acumulada de 23,1 % (IC95 % 19,8-26,3). La incidencia fue un poco mayor en hombres (23,8 %) que en mujeres (22,4 %) y fue muy similar por edad, salvo un poco mayor en los de 80 años o más (Cuadro 1).

El 45,33 % de los pacientes tenían diabetes y la incidencia de exacerbación en ellos fue mayor (45,3 % vs. 4,6 %). El 36,33 % de los participantes tenían hipertensión y en ellos la incidencia fue más elevada (38,7 % vs. 14,1 %). A su vez el 13,43 % cursaban con insuficiencia renal crónica y mostraron una incidencia mayor (55,3 % vs. 18,1 %).

Pocos sujetos fumaban al momento del estudio o acostumbraban el consumo de bebidas alcohólicas y en ellos la incidencia de exacerbación fue sensiblemente más elevada. Quienes habían consumido bebidas alcohólicas en el pasado, pero suspendieron el hábito, su incidencia fue alta. Por su parte, los sujetos que habían suspendido el tabaquismo tuvieron una incidencia similar a la de los que nunca habían

Cuadro 1				
Incidencia acumulada de exacerbación según características basales				
Variable	Número	Exacerbación	Incidencia (%)	IC95 %
Sexo				
Hombre	307	73	23,8	19,0 - 28,5
Mujer	326	73	22,4	17,9 - 26,9
Total	633	146	23,1	19,8 - 26,3
Edad (años)				
40 - 59	126	26	20,6	13,6 - 27,7
60 - 69	183	40	21,9	15,9 - 27,8
70 - 79	190	42	22,1	16,2 - 28,0
≥80	134	38	28,4	20,7 - 36,0
Diabetes				
Si	287	130	45,3	39,5 - 51,1
No	346	16	4,6	2,7 - 7,4
Hipertensión arterial				
Si	230	89	38,7	32,4 - 45,0
No	403	57	14,1	10,7 - 17,5
Insuficiencia renal crónica				
Si	85	47	55,3	44,1 - 66,1
No	548	99	18,1	14,8 - 21,3

Continúa en la pág. 239...

INCIDENCIA DE EXACERBACIÓN MODERADA Y SEVERA EN ENFERMEDAD PULMONAR

...continuación del Cuadro 1.

Variable	Número	Exacerbación	Incidencia (%)	IC95 %
GOLD				
1 y 2	409	13	3,2	1,7 - 5,4
3	169	112	66,3	59,1 - 73,4
4	55	21	38,2	25,4 - 52,3
Tabaquismo				
Nunca	139	30	21,6	14,7 - 28,4
Fumó y suspendió	487	110	22,6	18,9 - 26,3
Actual	7	6	85,7	42,1 - 99,6
Consumo de bebidas alcohólicas				
Nunca	434	65	15,0	11,6 - 18,3
Sí y suspendió	195	78	40,0	33,1 - 46,9
Actual	4	3	75,0	19,4 - 99,4
Índice de masa corporal				
< 25 kg/m ²	374	68	18,2	14,3 - 22,1
25 - 29,9 kg/m ²	220	57	25,9	20,1 - 31,7
≥ 30,0 kg/m ²	39	21	53,8	37,2 - 69,9
Glucosa (mg/dL)				
80 - 126	489	32	6,5	4,5 - 9,1
127 - 140	73	43	58,9	46,8 - 70,3
>140	71	71	100,0	94,9 - 100
Hemoglobina (g/dL)				
< 13,0	167	4	2,4	0,7 - 6,0
13 - 16	368	94	25,5	21,1 - 30,0
>16	98	48	49,0	38,7 - 59,3

IC95 % - Intervalo de confianza al 95 %

fumado. La incidencia de exacerbación mostró un gradiente con el índice de masa corporal, los valores de glucosa en ayuno y los de hemoglobina (Cuadro 1).

El Cuadro 2 muestra el riesgo relativo de manera independiente, de cada uno de los factores

de riesgo estudiados. Los principales factores de riesgo que caracterizan las exacerbaciones son las comorbilidades, la severidad de la EPOC, la obesidad, la hiperglucemia y la policitemia. El antecedente de consumo habitual de alcohol también incrementa el riesgo.

Cuadro 2

Riesgo relativo de exacerbación según variables de riesgo

Variable	Razón de momios	IC95 %	Valor de p
Sexo			
Hombre	1,0		
Mujer	0,92	0,63 - 1,30	0,67
Diabetes	17,07	9,82 - 29,69	<0,001
Hipertensión arterial	3,83	2,61 - 5,64	< 0,001
Insuficiencia renal crónica	5,61	3,47 - 9,06	<0,001
GOLD			
1 y 2	1,0		
3	59,80	31,60 - 113,30	<0,001
4	18,80	8,70 - 40,90	<0,001

Continúa en la pág. 241

...continuación del Cuadro 2.

Variable	Razón de momios	IC95 %	Valor de p
Tabaquismo			
Nunca	1,0		
Fumó y suspendió	1,06	0,67 - 1,67	0,80
Actual	21,8	2,50 - 188,00	<0,001
Consumo de bebidas alcohólicas			
Nunca	1,0		
Si y suspendió	3,7	2,56 - 5,58	<0,001
Actual	17,0	1,74 - 166,2	0,001
Índice de masa corporal			
< 25 kg/m ²	1,0		
25 - 29,9 kg/m ²	1,57	1,05 - 2,34	0,026
≥ 30,0 kg/m ²	5,20	2,65 - 10,38	<0,001
Glucosa (mg/dL)			
80 - 126	1,0		
127 - 140	20,4	11,36 - 36,85	<0,001
>140			
Hemoglobina (g/dL)			
< 13,0	1,0		
13 - 16	13,9	5,04 - 38,7	<0,001
>16	39,12	13,40 - 113,80	<0,001

IC95 % - Intervalo de confianza al 95 %

DISCUSIÓN

La incidencia de exacerbaciones en EPOC varía sensiblemente entre diferentes poblaciones. Japón muestra una de las incidencias más bajas (9). La incidencia de al menos una exacerbación se ha notificado en 47 %, oscilando del 39 % en GOLD 2 hasta el 62 % en GOLD 4, mientras que la incidencia de hospitalización varía del 7 % en GOLD 2 al 33 % en GOLD 4 (8). La incidencia observada en el presente estudio se encuentra en el promedio bajo, pero si se considera que los pacientes incluidos corresponden a exacerbación moderada a severa, tal vez sea mayor que la incidencia de hospitalización observada en otras poblaciones (8).

La clasificación GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) basada en la severidad por espirometría (10), fue útil para predecir la mortalidad en EPOC (11), pero se requirieron de revisiones posteriores que han proporcionado clasificaciones basadas en la sintomatología y exacerbaciones, con mayor utilidad para guiar la terapia (6). En la población

aquí estudiada, el mayor riesgo de exacerbación se encontró en aquellos con GOLD 3. El 64,61 % fueron clasificados en la categoría GOLD 1 ó 2, que mostraron una muy baja incidencia acumulada de exacerbación (3,2 %).

Uno de los factores de riesgo que mostraron mayor fuerza de asociación fue la diabetes, así como los valores de glucosa en sangre. Se ha observado que la diabetes es un factor de riesgo para la presencia de EPOC (12). De hecho, la variabilidad glucémica es un predictor de la ocurrencia de EPOC (13). El paciente con diabetes ve progresivamente reducida su capacidad pulmonar, lo que se ha postulado debido a reducción de la elasticidad pulmonar por glicosilación no enzimática de la elastina y colágeno pulmonar, así como engrosamiento de la lámina basal epitelial del alvéolo y cambios microvasculares de los capilares pulmonares (14). El aumento de la glucosa en el líquido de la superficie de la vía aérea debido a la hiperglucemia sirve como combustible para las bacterias y favorece el incremento de bacterias patógenas en el esputo, lo que incrementa el riesgo de exacerbación de

la EPOC (14). La diabetes no solo incrementa el riesgo de exacerbación (15), sino también la letalidad después de una exacerbación (16). La hipertensión también incrementó el riesgo de exacerbación. La hipertensión arterial está frecuentemente asociada con EPOC (17, 18). En otras poblaciones se ha observado una fuerza de asociación con el riesgo de exacerbación similar a lo aquí observado (19).

El aumento en el riesgo de exacerbación en pacientes con enfermedad renal crónica no ha sido replicado por otros autores, quienes han observado un menor riesgo en sujetos con daño renal crónico (19,20). La asociación de EPOC con insuficiencia renal crónica es frecuente (18,21), ya que comparten condiciones fisiopatológicas, como inflamación sistémica o disfunción endotelial. La hipertensión pulmonar que acompaña a la EPOC puede disminuir el gasto cardíaco y afectar la perfusión renal. La hipoxia asociada a la EPOC también puede afectar la función renal (21).

Es interesante señalar que el riesgo de exacerbación en los fumadores que dejaron de fumar es igual al de los no fumadores. La exposición al humo del tabaco es una de las principales causas de EPOC. El humo del tabaco incrementa la permeabilidad de la barrera endotelial pulmonar y la inflamación pulmonar. La exposición al humo del tabaco causa apoptosis de las células del endotelio lo que puede iniciar y promover el desarrollo de la destrucción pulmonar. La exposición al humo de tabaco es causa de disfunción endotelial, remodelación vascular y vasoconstricción (22). No obstante, después de suspender el tabaquismo, la tos crónica, la producción de moco y las sibilancias en la EPOC disminuyen rápidamente en función de meses, mientras que la tasa de pérdida de la función pulmonar se asemeja a la de los no fumadores, después de cinco años de suspender el tabaquismo. En EPOC leve a moderada hay un aumento de la FEV₁ al año de suspender el tabaquismo (23). Con el consumo de alcohol se observa una situación diferente. La suspensión del consumo de alcohol no iguala el riesgo al que nunca ha tomado alcohol. El riesgo de exacerbación se incrementa en aquellos que acostumbraban el consumo de alcohol y lo suspendieron al igual que en los que siguen consumiéndolo. El consumo crónico de alcohol desensibiliza la respuesta ciliar, con

la consecuente pérdida de este mecanismo de defensa primaria innato. Ello altera la respuesta adaptativa inmune a los patógenos y produce una respuesta inflamatoria. El consumo de alcohol altera la función respiratoria y la EPOC es más frecuente y severa en los consumidores (24).

Si bien la prevalencia de sobrepeso (34,8 %) y obesidad (6,2 %) no fue tan alta en la población aquí estudiada, lo cierto es que se observó un gradiente en el riesgo de presentar exacerbación en estos pacientes, de forma tal que a mayor índice de masa corporal mayor riesgo. La obesidad es un factor de riesgo para exacerbaciones (25) y para la gravedad de estas (26). Los valores de hemoglobina en sangre también mostraron un gradiente en el riesgo de exacerbación, de forma tal que aquellos con más de 16 g/dL tuvieron un riesgo importante de presentar exacerbación. La policitemia en la EPOC traduce una adecuada compensación del organismo a la hipoxemia y los sujetos con policitemia tienen una mejor sobrevida en la EPOC (27). Su prevalencia, sin embargo, fue baja en esta población (7,6 %). La policitemia contribuye al *cor pulmonale* y a la hipertensión pulmonar, lo que pudiera explicar su papel como factor de riesgo para la exacerbación.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica significa una carga importante para los servicios de salud en América Latina y una importante causa de años vividos con discapacidad. La elevada exposición al humo por la combustión de biomasa en el siglo pasado y aún en la actualidad, hace que, junto con el tabaquismo, sea una causa frecuente de EPOC en los países de la región (28, 29). Indudablemente deben establecerse medidas para evitar la exposición a estos agentes causales que incrementan las exacerbaciones de la EPOC, las cuales constituyen el principal factor de riesgo de agravamiento, discapacidad, pérdida de la calidad de vida y letalidad. Es interesante señalar que los pacientes con EPOC en América Latina tienen un mayor riesgo de muerte y exacerbaciones moderadas a graves, que probablemente se asocien a una mayor carga de tabaquismo (30). En el estudio PUMA (*Prevalence Study and Regular Practice, Diagnosis and Treatment, Among General Practitioners in Populations at Risk of COPD in Latin America*) realizado en Argentina, Colombia, Venezuela y Uruguay, se demostró que los pacientes con antecedente de exposición al humo de biomasa tuvieron

una mayor frecuencia de exacerbaciones (31). Algunas estrategias como centros de atención integrada de la EPOC (32), o unidades específicas de observación de pacientes con EPOC en los servicios de urgencias, pudieran ser alternativas de solución para reducir las exacerbaciones, las visitas al hospital y la mortalidad en esta población (33).

Una de las limitaciones de este estudio es no haber medido la adherencia al tratamiento de los participantes. No obstante, todos ellos pertenecían al servicio de Neumología del hospital, por lo que habían recibido tratamiento específico para la enfermedad. No obstante, la medición periódica de la incidencia de exacerbaciones es la única forma de evaluar el impacto del cuidado médico en la salud de estos enfermos. Desafortunadamente pocos son los estudios recientes realizados en América Latina que miden la incidencia de exacerbaciones de EPOC y menos aún que evalúan los factores de riesgo. La identificación de fenotipos específicos que favorezcan las exacerbaciones en la EPOC, como los presentados en este trabajo, seguramente propiciarán el desarrollo de estrategias y políticas de salud para la adecuada identificación de los sujetos susceptibles y las correctas acciones preventivas que se identifiquen.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los doctores Eleazar Lara Padilla, Noé Pérez Ortiz, Juan Manuel Lozano Nuevo, Irma Isordia Salas y María del Carmen Sánchez, por su apoyo y consejos para la realización de este trabajo. La responsabilidad de las opiniones expresadas en este trabajo es exclusivamente de los autores.

Responsabilidades éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación Local en Salud No. 3609 del Hospital Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México y todos los participantes firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Financiación

El estudio no recibió financiamiento para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS

1. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1859-1922.
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691-706.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
4. Hernández-Garduño E, Ocaña-Servín HL. Temporal trends in chronic obstructive pulmonary disease mortality in Mexico, 1999-2014. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):357-362.
5. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
6. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582.
7. Schmidt SAJ, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, Molfino NA, et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: A registry-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e006720.

8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-1138.
9. Ishii T, Nishimura M, Akimoto A, James MH, Jones P. Understanding low COPD exacerbation rates in Japan: A review and comparison with other countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3459-3471.
10. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-555.
11. Plutinsky M, Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, Popelkova P, Koblizek V. Prognostic accuracy of three COPD classification systems in relation to long-term mortality of COPD patients: A prospective multicenter study. *Lung.* 2019;197:173-179.
12. Hsu I-L, Lu C-L, Li C-C, Tsai S-H, Chen C-Z, Hua SC, et al. Population-based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract.* 2018;138:66-74.
13. Chiu H-T, Li T-C, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Lin C-C. Visit-to-visit glycemic variability is a strong predictor of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Competing risk analysis using a national cohort from the Taiwan diabetes study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177184.
14. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, Make B, Regan E, Lutz S, et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care.* 2014;37:389-395.
15. Cerezo Lajas AS, Gutiérrez González E, Llorente Parrado C, Puente Maestu L, de Miguel-Díez J. Readmission due to exacerbation of COPD: associated factors. *Lung.* 2018;196:185-193.
16. Koskela HO, Salonen PH, Romppanen J, Niskanen L. A history of diabetes but not hyperglycaemia during exacerbation of obstructive lung disease has impact on long-term mortality: A prospective, observational cohort study. *BMJ Open.* 2015;5:e006794.
17. Kim S-H, Park J-H, Lee J-K, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men. A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine.* 2017;96:19 (e6826).
18. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, Janciauskiene S, Klemmer A, Lux W, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med.* 2017;132:132-138.
19. Pothirat C, Pothirat T, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Deesomchok A, Theerakittikul T, et al. Risk factors of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease among patients regularly managed by pulmonologists. *J Med Assoc Thai.* 2017;100(2):142-148.
20. Annavarapu S, Goldfarb S, Gelb M, Moretz C, Renda A, Kaila S. Development, and validation of a predictive model to identify patients at risk of severe COPD exacerbations using administrative claims data. *Int J COPD.* 2018;13:2121-2130.
21. Corsonello A, Aucella F, Pedone C, Antonelli-Incalzi R. Chronic kidney disease: A likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:1770-1788.
22. Lu Q, Gottlieb E, Rounds S. Effects of cigarette smoke on pulmonary endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314:L743-L756.
23. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of risk after quitting smoking. 2007. Lyon, Francia.
24. Arvers Ph. Alcool et poumon: Des liaisons dangereuses. *Rev Mal Respir.* 2018;35(10):1039-1049.
25. Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, Boriek AM, Hanania NA, Kim V, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest.* 2017;151(1):68-77.
26. Goto T, Hirayama A, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Obesity and severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):184-191.
27. Kollert F, Tippelt A, Müller C, Jörres RA, Porzelius C, Pfeifer M, et al. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. *Respir Care.* 2013;58(7):1204-1212.
28. Perez-Padilla R, Menezes AMB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Latin America. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):7,1-11.
29. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Pérez-Hernández R, Guzmán-Bouilloud NE, Falfán-Valencia R, Mayar-Maya ME, et al, Sansores RH. Prevalence of COPD and respiratory symptoms associated with biomass smoke exposure in a suburban area. *Int J COPD.* 2018;13:1727-1734.
30. Anzueto A, Calverley PMA, Mueller A, Metzendorf N, Haensel M, Jardim JR, et al. Demographic characteristics and clinical outcomes in patients from Latin America versus the rest of the world: A TIOSPIR post-hoc analysis. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(3):140-148.
31. Montes de Oca M, Aguirre C, Lopez Varela MV, Lacho-Contreras ME, Casas A, Surmont F. Exacerbations and health care resource utilization in patients with airflow limitation diseases attending a

- primary care setting: The PUMA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:3059-3067.
32. Alí A, Giraldo-Cadavid LF, Karpf E, Quintero LA, Aguirre CE, Rincón E, et al. Frequency of emergency department visits and hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in patients included in two models of care. *Biomédica.* 2019;39:748-758.
33. Budde J, Agarwal P, Mazumdar M, Yeo J, Braman SS. Can an emergency department observation unit reduce hospital admissions for COPD exacerbation? *Lung.* 2018;196:267-270.