



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Papel de ancho de distribución de los monocitos
(MDW) como factor pronóstico en las
agudizaciones de la EPOC**

**The role of monocyte distribution width (MDW) as
a prognostic factor in exacerbations COPD**

Autor/a: Helena España Dos Santos

Director/es: Carlos Antonio Amado Diago

Santander, junio 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUCCIÓN	8
3.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	8
3.1.1. Definición	8
3.1.2. Epidemiología	8
3.1.3. Etiología	8
3.1.4. Patogenia	9
3.1.5. Clínica	10
3.1.6. Diagnóstico y evaluación	11
3.1.7. Tratamiento	12
3.1.8. Pronóstico	13
3.2. Síndrome de agudización de la EPOC (SAE)	14
3.2.1. Definición	14
3.2.2. Etiología y fisiopatología	14
3.2.3. Diagnóstico	15
3.2.4. Valoración de la gravedad	15
3.2.5. Tratamiento	17
3.2.6. Pronóstico	18
3.3. MDW	18
3.3.1. ¿Qué es el MDW?	18
3.3.2. Aplicaciones	19
3.3.3. Comparación del MDW con otros marcadores de sepsis	20
4. HIPÓTESIS	21
5. OBJETIVOS	21
5.1. Objetivo principal	21

5.2.	Objetivos secundarios	21
6.	METODOLOGÍA	21
6.1.	Selección de pacientes	21
6.2.	Recogida de datos	22
6.3.	Cálculo de las escalas	22
6.4.	MDW	23
6.5.	Análisis estadístico	23
7.	RESULTADOS	23
7.1.	Descripción de la muestra y diferencias entre ambos grupos	23
7.2.	Correlaciones entre niveles de MDW y diferentes variables	25
7.3.	Valor pronóstico de las distintas variables	26
7.4.	Utilidad diagnóstica de diferentes parámetros para mal pronóstico	26
8.	DISCUSIÓN	28
8.1.	Principales hallazgos	28
8.2.	Comparación con otros estudios	28
8.3.	Fortalezas y limitaciones	29
9.	CONCLUSIONES	29
10.	BIBLIOGRAFÍA	30

AGRADECIMIENTOS

A Carlos, tutor de este TFG, por su ayuda constante, por estar siempre dispuesto a resolver mis dudas y contagiarme el entusiasmo por la investigación.

A mi familia, especialmente a mis padres y a mis hermanos, por ser mi mayor punto de apoyo y confiar en mí.

A mi madrina y su familia por escucharme y darme siempre buenos consejos. Habéis hecho de Cantabria mi segunda casa.

A mis amigas por escucharme y entenderme sin juzgar. A mis compañeras de entrenamiento por hacerme desconectar cuando ni siquiera yo sabía que lo necesitaba. A mis amigas y amigos de la carrera por todo lo que hemos compartido juntos y haber hecho más sencillo llegar hasta aquí. A María, por haber sido una hermana más durante estos 6 años.

Muchas gracias a todos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CAT: COPD Assessment Test

CI: corticoides inhalados

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DECAF Score: Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidaemia and atrial Fibrillation Score

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

GesEPOC: guía española de la EPOC

GOLD: Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IMC: índice de masa corporal

LABA: β 2-adrenérgicos de larga duración

LAMA: antimuscarínicos o anticolinérgicos de larga duración

MDW: Ancho de distribución de los monocitos/Monocyte Distribution Width

mMRC: modified Medical Research Council

PCR: proteína C reactiva

SABA: β 2-adrenérgicos de corta duración

SAE: síndrome de agudización de la EPOC

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

UCI: unidad de cuidados intensivos

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una de las enfermedades con mayor prevalencia y morbilidad en el mundo y en nuestro entorno. Las exacerbaciones de esta enfermedad contribuyen a su gravedad. En el momento actual, existen escasos factores pronósticos en las agudizaciones de la EPOC.

OBJETIVO. Evaluar el papel del MDW como predictor en las agudizaciones de la EPOC de mal desenlace (mortalidad y/o ingreso en UCI) en una cohorte de pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC. Comparar el valor pronóstico de MDW con los de la proteína C reactiva y el índice DECAF.

METODOLOGÍA. Se realiza un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes ingresados por agudización de la EPOC. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes recogiendo variables demográficas y clínicas que caracterizaban la EPOC y la agudización.

RESULTADOS. Se estudiaron 127 pacientes ingresados por síndrome de agudización de la EPOC (SAE). Los niveles de MDW fueron mayores en los pacientes con desenlace malo ($p<0,001$).

Al estudiar las correlaciones entre los niveles de MDW y diferentes variables clínicas del SAE comprobamos que los niveles de eosinófilos se relacionan negativamente con los niveles de MDW elevados ($\rho = -0,239$ $p=0,008$) y que los niveles de PCR presentan una correlación positiva ($\rho = 0,516$ $p<0,001$).

De los 127 pacientes estudiados, 13 de ellos tuvieron un mal desenlace. De estos 13 pacientes, 9 tenían altos niveles de MDW. De acuerdo con el modelo de regresión logística de Cox se revela que un MDW mayor de 21,5 ($p=0,024$) se asoció a un peor pronóstico de la enfermedad.

Para evaluar la capacidad diagnóstica de los niveles de MDW lo comparamos con parámetros utilizados de forma habitual en la práctica clínica, PCR y DECAF siendo respectivamente el AUC de 0,800, 0,755 y 0,745. Al utilizar un nuevo índice creado a partir de la asociación del MDW y DECAF el AUC es aún superior (0,854 $p<0,001$).

CONCLUSIÓN. El MDW constituye un buen predictor de mal pronóstico en las agudizaciones de la EPOC.

PALABRAS CLAVE. EPOC, SAE, MDW, PCR, DECAF.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the diseases with the highest prevalence and morbi-mortality in the world and in our environment. Exacerbations of this disease contribute to its severity. At present, there are few prognostic factors in COPD exacerbations.

OBJECTIVE. To evaluate the role of MDW as a predictor of COPD exacerbations with a poor outcome (mortality and/or ICU admission) in a cohort of patients hospitalized for COPD exacerbation. Compare the prognostic value of MDW with those of C-reactive protein and the DECAF index.

METHODOLOGY. A retrospective observational study is carried out in a cohort of patients admitted for COPD exacerbation. The medical records of the patients were reviewed, collecting demographic and clinical variables for the characterization of COPD and exacerbation.

RESULTS. 127 patients admitted for COPD exacerbation syndrome (SAE) were studied. MDW levels were higher in patients with a poor outcome ($p < 0.001$).

When studying the correlations between MDW levels and different clinical variables of SAE, we found that eosinophil levels are negatively related to elevated MDW levels ($\rho = -0.239$ $p = 0.008$) and that CRP levels present a positive correlation ($\rho = 0.516$ $p < 0.001$).

Of the 127 patients studied, 13 of them had a bad outcome. Of these 13 patients, 9 had high levels of MDW. According to the Cox logistic regression model, it is revealed that an MDW greater than 21.5 ($p = 0.024$) was associated with a worse prognosis of the disease.

To observe the diagnostic capacity of MDW levels, we compared it with parameters commonly used in clinical practice, PCR and DECAF, with the AUC being 0.800, 0.755 and 0.745, respectively. When using a new index created from the association of MDW and DECAF, the AUC is even higher, reaching a value of 0.854 with a $p < 0.001$.

CONCLUSION. The MDW is a good predictor of poor prognosis in COPD exacerbations.

KEYWORDS. COPD, SAE, MDW, CRP, DECAF.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

3.1.1. Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar heterogénea debida a anomalías en las vías respiratorias y/o en los alveolos pulmonares. La EPOC se caracteriza por una inflamación crónica que produce obstrucción crónica al flujo aéreo, frecuentemente progresiva, y asocia una serie de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y expectoración. Además, suele presentar agudizaciones que junto con las comorbilidades de los pacientes contribuyen a la gravedad de la enfermedad. ^(1,2)

3.1.2. Epidemiología

La EPOC es una de las enfermedades con mayor prevalencia y morbimortalidad en el mundo. Actualmente, es la tercera causa mundial de muerte, llegando a causar más de 3 millones de muertes en 2019. ⁽¹⁾ Se prevé que en los próximos años aumente aún más su prevalencia debido a la continua exposición a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población. ⁽³⁾

El factor de riesgo principal para el desarrollo de la enfermedad es el consumo de tabaco, sobre todo en los países desarrollados, por tanto, es prevenible ⁽²⁾. Sin embargo, es un gran desafío para la salud pública porque además de suponer una carga importante de discapacidad, es una enfermedad muy infradiagnosticada, por tanto, aunque tiene tratamiento, no llega a una alta proporción de los pacientes. Se ha estimado que solo entre un tercio y un medio de los pacientes con EPOC está diagnosticado. ⁽⁴⁾

En España, la prevalencia de EPOC en personas entre los 40 y 80 años en 2017 era de aproximadamente un 10%. El estudio EPI-SCAN-II puso de manifiesto que un 25% de estos pacientes eran mujeres y que un 73% del total de pacientes desconocía padecer la enfermedad, siendo la mayoría de infradiagnósticos en mujeres. ⁽⁵⁾

3.1.3. Etiología

Consumo de tabaco

El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC. El riesgo de desarrollar EPOC es 9-10 veces mayor en personas fumadoras que en no fumadoras, aunque, de todas formas, solo el 50% de los fumadores desarrollarán esta enfermedad. Además, el consumo acumulado de tabaco es proporcional al riesgo de desarrollar EPOC, de tal manera que los pacientes con un consumo de 15-30 paquetes-año presentan la enfermedad en aproximadamente un 25% de los casos y los pacientes con un consumo mayor de 30 paquetes-año en alrededor de un 50%. ⁽²⁾

Tabaquismo pasivo

Aunque la fuerza de asociación no es tan fuerte como en el caso del tabaquismo activo, sí que se ha demostrado que la exposición ambiental a humo de tabaco supone un mayor riesgo de desarrollar EPOC que en personas no fumadoras. ⁽⁶⁾

Quema de combustible de biomasa

En los países en desarrollo, la exposición a quema de combustible de biomasa en personas no fumadoras se ha observado que es el factor principal para el desarrollo de EPOC. Por ello, es importante hacer una buena historia clínica preguntando acerca de la exposición al humo de combustible de biomasa (carbón, madera, estiércol, etc.) sobre todo en pacientes de áreas rurales. ⁽¹⁾

En España se ha observado como mujeres no fumadoras expuestas a humo de leña y carbón en su infancia y juventud tienen más riesgo de ingreso por EPOC. ⁽⁷⁾

Otras causas

- **Déficit de α -1-antitripsina:** es el único factor genético relacionado con la EPOC dado que produce enfisema. La lesión pulmonar se produce porque en condiciones normales la función de la α -1-antitripsina es contrarrestar el efecto proteolítico de las elastasas, de tal manera que cuando hay un déficit de esta, se produce una destrucción pulmonar. Sin embargo, se ha demostrado que, si los pacientes con este déficit no fuman, la probabilidad de desarrollar enfisema disminuye en gran medida y la esperanza de vida prácticamente se iguala a la de la población sin el déficit. También se ha demostrado que aquellos pacientes con esta alteración y EPOC establecido que fuman presentan un empeoramiento de la función pulmonar mucho más acelerada. ⁽⁸⁾
- **Contaminación atmosférica:** aunque se han realizado varios estudios de contaminantes específicos (ozono, monóxido de carbono, etc.) no existen claras evidencias de que aumenten el riesgo de desarrollar EPOC. Sin embargo, sí que se ha demostrado que, sobre todo, la contaminación automovilística, es un factor desencadenante de exacerbaciones de la EPOC. ^(2,9)
- **Exposición ocupacional:** trabajos en los que hay exposición a polvos, gases y humos tóxicos, por ejemplo, la industria metalúrgica. ⁽²⁾
- **Infecciones respiratorias:** la tuberculosis y las infecciones repetidas del aparato respiratorio en niños y adultos jóvenes predisponen al desarrollo de EPOC de manera independiente a otros factores de riesgo como, por ejemplo, el tabaquismo.
- **Datos demográficos:** la edad, el sexo, factores socioeconómicos. Se ha visto que la EPOC es más frecuente en hombres y en clases sociales desfavorecidas, y que en mujeres se produce un mayor número de exacerbaciones. ^(2,10)

3.1.4. Patogenia

El mecanismo patogénico fundamental de la EPOC se basa en una reacción inflamatoria exagerada debida a la exposición de partículas o gases, principalmente el tabaco, que generan daño pulmonar en sujetos susceptibles. Los linfocitos T, principalmente los CD8+, los macrófagos y los neutrófilos son las células con mayor implicación en este proceso dado que se ha visto que son las que mayoritariamente se encuentran en la mucosa bronquial de los pacientes con EPOC. ⁽¹¹⁾

Según un estudio en el que se analizaron muestras quirúrgicas de tejido pulmonar, además de las células mencionadas anteriormente, también se observó un incremento de folículos linfoides y células B. Este hecho junto con el aumento de volumen de la pared y la acumulación de mucosidad en las vías respiratorias de pequeño tamaño favorecen la progresión de la enfermedad. ⁽¹²⁾

Las células, sobre todo los macrófagos, en respuesta a los irritantes producen mediadores inflamatorios tales como interleucina 8 (IL-8), proteasas, especies reactivas de oxígeno entre otras que dan lugar a estrés oxidativo. Uno de los principales factores para que se produzca este proceso es el tabaco. ⁽¹¹⁾

3.1.5. Clínica

La sintomatología de la EPOC se va estableciendo de forma progresiva con el paso de los años y puede variar de unos días a otros. ⁽¹⁾ Las manifestaciones no son específicas de esta patología y, de hecho, son comunes a distintas enfermedades, por lo tanto, no son suficientes para establecer un diagnóstico de EPOC; se deben descartar siempre otras causas ⁽¹³⁾. Los síntomas más frecuentes son:

- **Disnea:** es un síntoma cardinal de la EPOC, característicamente es progresiva, persistente y empeora con el ejercicio. ⁽¹⁾ El grado de disnea se valora mediante la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) puntuando del 0 al 4 siendo el grado 0 una disnea de grandes esfuerzos, el grado 1 disnea al subir escaleras, el grado 2 no ser capaz de seguir el paso a personas de la misma edad, el grado 3 parar antes de recorrer 100 metros o tras unos minutos caminando en llano y, por último, el grado 4 es disnea de mínimos esfuerzos como, por ejemplo, al vestirse o salir de casa. Es uno de los síntomas que más ansiedad y discapacidad produce en los pacientes con EPOC. ⁽¹⁴⁾
- **Tos crónica:** frecuentemente es el primer síntoma de la EPOC. Al principio suele ser intermitente, pero con el paso del tiempo tiende a aparecer a diario. Puede ser productiva o no. Un dato importante es que se puede desarrollar una obstrucción al flujo aéreo significativa y no producirse tos ⁽¹⁾.
- **Expectoración:** habitualmente los pacientes con EPOC al toser expectoran. Sin embargo, es difícil de evaluar porque algunos pacientes inconscientemente lo tragan. Además, la producción de esputo es variable dado que hay periodos de exacerbación junto con otros de remisión. Ante la presencia de esputo purulento se debe sospechar exacerbación de causa bacteriana.
- **Sibilancias y opresión en el pecho:** son síntomas que varían a lo largo de los días y en el mismo día. Las sibilancias se pueden escuchar en la auscultación pulmonar. La opresión en el pecho por su parte puede desencadenarse con los esfuerzos, es de carácter muscular y suele ser mal localizada.
- **Fatiga:** es una sensación subjetiva muy común y que genera mucha ansiedad en los pacientes con EPOC. Influye negativamente en la realización de actividades diarias y en la calidad de vida.
- **Síntomas adicionales en la enfermedad grave:** pérdida de peso, pérdida de masa muscular y anorexia. Cuando estos síntomas aparecen es importante hacer un

diagnóstico diferencial con otras patologías como, por ejemplo, cáncer de pulmón o tuberculosis. Además, son importantes marcadores pronósticos de la enfermedad. ^(15,16) Es importante valorar durante la realización de la historia clínica signos y síntomas de depresión y/o ansiedad ya que son frecuentes en estos pacientes y se han relacionado con un peor estado de salud, un aumento del riesgo de exacerbaciones e ingresos hospitalarios. ⁽¹⁷⁾

3.1.6. Diagnóstico y evaluación ⁽¹⁾

El diagnóstico de EPOC debe ser considerado en cualquier paciente que presente los síntomas mencionados anteriormente. Sin embargo, solo aquellos con espirometría con patrón obstructivo, es decir, $FEV_1/FVC < 70$ que no revierta tras test broncodilatador serán diagnosticados de EPOC.

Según las guías GOLD ⁽¹⁾, tras el diagnóstico se debe evaluar la gravedad de la EPOC. En primer lugar, es importante valorar el grado de la obstrucción del flujo aéreo medida mediante la espirometría clasificándose de la siguiente manera:

GRADO	FEV ₁ (% del predicho)	Clasificación
GOLD 1	FEV ₁ ≥ 80	Leve
GOLD 2	50 ≤ FEV ₁ < 80	Moderada
GOLD 3	30 ≤ FEV ₁ < 50	Grave
GOLD 4	FEV ₁ < 30	Muy grave

Otro aspecto muy importante que debe ser evaluado es la naturaleza y la magnitud de los síntomas, para ello se utiliza la clasificación de la mMRC mencionada anteriormente y el CAT (COPD Assessment Test) que consiste en un cuestionario de 8 preguntas en el que los pacientes puntúan del 0 al 5 el impacto que tienen los síntomas respiratorios y generales sobre su calidad de vida. Si a esto se le añade la historia de exacerbaciones estableciendo como moderadas aquellas en las que se precise el uso antibioterapia o corticoterapia se obtiene la siguiente clasificación de los pacientes:

Historia de las exacerbaciones		
≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 exacerbación que requiere ingreso hospitalario	E	
0 o 1 exacerbación moderada que no haya requerido ingreso hospitalario	A	B
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Por lo tanto, la clasificación final de los pacientes con EPOC incluye un número, que corresponde al grado de obstrucción de la vía aérea, y una letra en función de la tabla anterior.

3.1.7. Tratamiento

El tratamiento de la EPOC es muy amplio, consecuentemente se mencionarán a continuación las medidas que han demostrado reducir la mortalidad de forma significativa en los pacientes con EPOC. ⁽¹⁾

Tratamiento no farmacológico:

- **Deshabitación tabáquica:** esta estrategia es la más efectiva para frenar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia de los pacientes. Se ha demostrado que tanto la intervención conductual como la farmacoterapia son eficaces por separado, pero la eficacia es mucho mayor si se combinan ambas. ⁽¹⁸⁾ Respecto al tratamiento se utiliza la terapia de reemplazo de la nicotina (hay diversos métodos, chicles, caramelos, parches, sprays, etc.) y el bupropion o la citisina. ⁽¹⁹⁾
- **Rehabilitación pulmonar:** es una intervención multidisciplinar que debe adaptarse a las necesidades de cada paciente y tener en cuenta sus comorbilidades que incluye la realización de ejercicio físico, educación y cambios en el estilo de vida cuyos objetivos son mejorar el estado físico y mental de manera sostenida en el tiempo. ⁽²⁰⁾

Si bien se debe incluir a todos los pacientes con diagnóstico de EPOC en programas de rehabilitación pulmonar, donde más evidencia se ha demostrado es en aquellos con EPOC moderada-grave. Además, ha demostrado ser una medida eficaz en la reducción de reingresos hospitalarios cuando se empieza a realizar 4 semanas después del alta hospitalaria. ⁽²¹⁾

- **Oxigenoterapia crónica domiciliaria:** aumenta la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con EPOC que presenten insuficiencia respiratoria. ⁽²¹⁾ En cuanto a la reducción de exacerbaciones e ingresos hospitalarios los estudios no han sido consistentes. ⁽²²⁾
- **Técnicas quirúrgicas de reducción de volumen pulmonar:** consiste en eliminar las zonas del pulmón con enfisema que no contribuyen al intercambio gaseoso. Se ha demostrado una mejora de los síntomas, la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y un aumento de supervivencia en un grupo concreto de pacientes enfisematosos. ^(1,21)
- **Trasplante pulmonar:** es una opción que según la Sociedad Internacional del Trasplante de Corazón y Pulmón se debe considerar en pacientes bien tratados con un riesgo de muerte a 2 años superior al 50% y con altas posibilidades de sobrevivir al postoperatorio y 5 años tras el trasplante. ⁽²³⁾

Tratamiento farmacológico:

La base del tratamiento de los pacientes con EPOC consiste en terapia inhalada que incluye principalmente broncodilatadores y corticoides. Sin embargo, las pautas de tratamiento deben ajustarse a cada paciente dada la heterogeneidad de la enfermedad y sus distintos fenotipos clínicos. Además, dependiendo de lo mencionado, a la base del tratamiento se le pueden añadir otros fármacos específicos.

Los objetivos principales del tratamiento consisten en reducir la sintomatología, la frecuencia y la gravedad de las agudizaciones y mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida. ⁽²⁴⁾

Respecto a los broncodilatadores inhalados, son los fármacos de primera elección en la mayoría de los pacientes. Los que se usan principalmente en pacientes con EPOC con síntomas persistentes son los agonistas de los receptores muscarínicos de acción larga (LAMA) o agonistas de los receptores β 2-adrenérgicos de acción larga (LABA). En pacientes con síntomas ocasionales o en pacientes con síntomas persistentes que precisen medicación de rescate, los fármacos utilizados son broncodilatadores de acción corta (SABA) debido a su rápido mecanismo de acción. ^(24,25)

En relación con los corticoides inhalados (CI), su utilidad en el tratamiento a largo plazo de la EPOC ha sido y sigue siendo un tema de controversia. De acuerdo con la evidencia actual, no están indicados en monoterapia, pero sí se recomiendan en combinación con broncodilatadores de acción prolongada en pacientes sintomáticos con antecedentes de exacerbaciones frecuentes. Sin embargo, la heterogeneidad de los pacientes, en cuanto a características biológicas, funcionalidad, sintomatología, y los diferentes tipos de agudizaciones hacen que esta recomendación sea muy cuestionable. ⁽²⁶⁾

Según los estudios IMPACT y ETHOS se ha demostrado que la triple terapia con LABA+LAMA+CI reduce la mortalidad en pacientes sintomáticos (CAT ≥ 10) con historia en el año previo de ≥ 2 exacerbaciones moderadas y/o ≥ 1 exacerbación con ingreso. ⁽¹⁾

Aparte de este tratamiento de base, en pacientes del grupo E (pacientes con ≥ 2 agudizaciones moderadas en el año previo y/o con ≥ 1 ingreso en el año previo) se pueden asociar otros fármacos como roflumilast, azitromicina y mucolíticos como la acetilcisteína. Estos han demostrado ser eficaces en la reducción de agudizaciones. ⁽²⁷⁾

3.1.8. Pronóstico

La EPOC es una enfermedad con una evolución indeterminada y un pronóstico muy variable que depende de varios factores.

Tradicionalmente, el FEV₁ ha sido el valor pronóstico fundamental de la EPOC. ⁽²⁸⁾ Sin embargo, hay otra serie de factores que han demostrado tener un peso importante en el pronóstico de la EPOC, de aquí surge el índice BODE que incluye el IMC, la obstrucción al flujo aéreo (FEV₁), la prueba de la marcha de 6 minutos y la disnea. Con este índice se puede obtener información sobre la supervivencia a 1 año, 2 años y 4 años. ⁽²⁹⁾

En la actualidad, el índice CODEX está ganando importancia debido a que ha demostrado ser un mejor predictor pronóstico que el índice BODE. El índice CODEX incluye las comorbilidades y exacerbaciones previas, además del FEV₁ y la disnea. ⁽³⁰⁾

3.2. SÍNDROME DE AGUDIZACIÓN DE LA EPOC (SAE)

3.2.1. Definición

El síndrome de agudización de la EPOC (SAE) es un concepto nuevo. En las guías GesEPOC se define el término de agudización o exacerbación como empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios (disnea, tos y/o expectoración que puede acompañarse de taquipnea y/o taquicardia) que requiere tratamiento adicional. ⁽²⁾ Sin embargo, esta definición solo se basa en los síntomas y, por ello, tiene una serie de limitaciones entre las que destacan: su inespecificidad, los pacientes con EPOC suelen presentar enfermedades concomitantes cuya expresión clínica es muy similar a la que sufren los pacientes con agudizaciones en la EPOC (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, etc.). Además, el mecanismo fisiopatológico subyacente y la heterogeneidad del cuadro no se tiene en cuenta en la definición y es importante de cara al tratamiento y pronóstico de la exacerbación. ⁽³¹⁾

Debido a estas limitaciones surge el concepto de síndrome de agudización de la EPOC que, según la guía española de la EPOC, se define como un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo. ⁽³²⁾

El SAE es un cuadro complejo y heterogéneo que, aunque incluye alteraciones distintas, en el paciente con EPOC se expresa clínicamente de una manera similar. Se considera un factor de riesgo importante para la progresión de la enfermedad. ⁽³³⁾

3.2.2. Etiología y fisiopatología

Los factores desencadenantes del SAE pueden ser infecciosos o no infecciosos. Sin embargo, en un 30% de los casos son de etiología desconocida.

La mayoría de SAE se producen por infecciones respiratorias, tanto de causa bacteriana (50% del total de SAE) donde predominan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa* principalmente, como de causa vírica (rinovirus, influenzae, parainfluenzae, coronavirus (incluyendo el SARS-CoV-2), adenovirus y virus respiratorio sincitial).

En cuanto a las causas no infecciosas, aunque originan un bajo porcentaje de SAE, se deben considerar la contaminación ambiental con gases como el dióxido de azufre (SO₂), el dióxido de nitrógeno (NO₂), ozono (O₃) y partículas en suspensión ≤ 10 µm de diámetro (PM₁₀). ^(31, 33, 34)

Respecto a la fisiopatología, el SAE se produce por una inflamación local y sistémica como respuesta a los factores desencadenantes mencionados que produce un aumento de la obstrucción al flujo aéreo, así como una hiperinsuflación pulmonar que desemboca principalmente en un aumento de la disnea y de la limitación funcional de los pacientes. ⁽³³⁾ Con que se cumpla uno de los requisitos (inflamación y/o limitación al flujo aéreo) es suficiente para considerar SAE, debido a que algunos pacientes pueden sufrir este cuadro sin un claro aumento de la inflamación o con inflamación, pero sin obstrucción. ⁽³¹⁾

3.2.3. Diagnóstico

La sospecha clínica de SAE se establecerá por el empeoramiento agudo (en < 14 días), mantenido y significativo de la sintomatología del paciente en comparación a la situación basal del mismo. ^(1,31) Los síntomas característicos son un aumento de disnea (síntoma cardinal), aparición o aumento de la tos y cambios en la expectoración (volumen y/o cantidad).

En varios estudios se ha demostrado que aproximadamente un 20% de los pacientes presentan en la radiografía de tórax infiltrados pulmonares y más de un tercio en la TAC. Con el nuevo concepto de síndrome de agudización de la EPOC, las neumonías se pueden encuadrar dentro de este, siendo antes categorizadas como una enfermedad concomitante. ^(35, 36)

Para intentar realizar un diagnóstico etiológico, como la mayor parte de los SAE se deben a una infección bacteriana, se utilizan los criterios de Anthonisen para guiar el uso de antibióticos. Estos criterios se basan en un incremento de la disnea (medida mediante la mMRC), aumento de la cantidad de esputo y la presencia de un esputo purulento. ^(37, 38) El mejor predictor de infección bacteriana y, por tanto, del éxito en el uso de tratamiento antibiótico, es la purulencia de esputo. ⁽³⁹⁾

3.2.4. Valoración de la gravedad

Una vez establecido el diagnóstico de SAE es muy importante valorar la gravedad del cuadro. Para ello, según las guías GesEPOC será evaluada en función del nivel de disnea, el nivel de consciencia, la frecuencia respiratoria y el intercambio gaseoso. ⁽³²⁾

Es importante mencionar que también se tendrá en cuenta la gravedad de la enfermedad de base que presenta el paciente, se divide en dos: riesgo bajo ($FEV_1 \geq 50\%$, disnea 0-1, 0-1 exacerbaciones sin ingreso en el año previo) y alto riesgo ($FEV_1 < 50\%$, disnea 2-4, 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso o más). ⁽²⁴⁾

Teniendo en cuenta la situación basal del paciente junto con la valoración del episodio agudo obtenemos la gravedad del SAE que es importante para el manejo y tratamiento de los pacientes.

VALORACIÓN DEL SAE				
Disnea	Alteración del nivel de consciencia	Frecuencia respiratoria	Intercambio gaseoso	GRAVEDAD
≤ 2	Ausente	< 24	Sat O ₂ ≥ 95%	Leve
		24-30	Sat O ₂ 90-94%	Moderada
≥ 3	Somnolencia	≥ 30	Pa O ₂ < 60 mmHg o Sat O ₂ < 90	Grave
	Estupor/coma		pH < 7,30 o Pa CO ₂ ≥ 60 mmHg	Muy grave

La gravedad del SAE se divide en:

- Leve: se deben cumplir todos los criterios que aparecen en color verde y, además, debe tener una enfermedad basal de bajo riesgo.
- Moderada: debe cumplir cualquier criterio que aparece de color amarillo y/o tener de base una enfermedad de alto riesgo.
- Grave: cualquier criterio naranja independientemente del riesgo de la enfermedad de base.
- Muy grave: cualquier criterio morado con independencia del riesgo basal.

Con esta valoración, podemos aproximarnos al grado de nivel asistencial que necesitan los pacientes, aquellos con SAE categorizado como leve-moderado pueden seguir un tratamiento ambulatorio por parte de atención primaria; aproximadamente el 80% de los SAE son tratados de esta manera. En cambio, los pacientes con SAE grave-muy grave cumplen criterios de hospitalización. ^(1,32)

Además, para predecir el riesgo en pacientes hospitalizados por SAE (graves o muy graves) se ha creado el índice DECAF. Este índice incluye: disnea basal, eosinopenia, consolidación (neumonía), acidemia y fibrilación auricular. La escala de disnea que se utiliza es una extendida en la cual, aparece el grado de disnea 5a definida como disnea que impide salir de casa, pero el paciente puede vestirse/asearse y 5b definida como disnea que impide al paciente salir de casa y, además, necesita ayuda para lavarse y vestirse. Por otro lado, la eosinopenia viene definida por una cifra de eosinófilos en sangre periférica $<0,05 \times 10^9/L$ y la acidemia por un pH $<7,30$. La máxima puntuación son 6 puntos. ^(32, 40)

ÍNDICE DECAF	
Variables	Puntuación
Disnea mMRC 5a	1
Disnea mMRC 5b	2
Eosinopenia ($<0,05 \times 10^9/L$)	1
Consolidación	1
Acidemia (pH $<7,30$)	1
Fibrilación auricular	1

El índice DECAF es un predictor efectivo y factible de mortalidad a corto plazo, incluso más preciso que otros predictores clínicos. Se ha estudiado la utilidad del DECAF en la predicción de mortalidad durante el ingreso hospitalario y a los 30 días, obteniendo que los pacientes diagnosticados de bajo riesgo (0-1 punto) tuvieron una mortalidad intrahospitalaria del 0,5% al 2% y a los 30 días osciló entre aproximadamente 1,5-4%, para los de riesgo intermedio (2 puntos), la mortalidad intrahospitalaria fue aproximadamente un 8,5% y a los 30 días en torno al 12%. Por su parte, los pacientes de alto riesgo (≥ 3 puntos) presentaron una mortalidad intrahospitalaria que oscilaba entre 25-70% y a los 30 días se observaron valores similares, 27-70%. ^(40, 41)

Además, el índice DECAF ha demostrado eficacia en la identificación de pacientes con bajo riesgo (0-1 punto) que son aptos para hospitalización domiciliaria o en la unidad de alta resolución hospitalaria, mientras que los pacientes de alto riesgo (3-6 puntos) deben estar hospitalizados. ⁽⁴²⁾

En la actualidad, hay una búsqueda intensa de biomarcadores pronósticos del SAE. Se ha demostrado que la proteína C reactiva (PCR), y en menor medida la procalcitonina (por su mayor coste y menor disponibilidad), es un biomarcador importante de infección bacteriana. Cuando los niveles de PCR son elevados ≥ 20 mg/L está indicado el uso de antibióticos, disminuyendo así su uso para evitar la aparición de resistencias. ⁽³²⁾

3.2.5. Tratamiento

Dependiendo de la gravedad del SAE y de los factores desencadenantes del cuadro el tratamiento varía pudiendo añadirse antibiótico, corticoides sistémicos, oxigenoterapia y ventilación asistida. Sin embargo, el tratamiento broncodilatador para el alivio de los síntomas se considera indispensable en todos los pacientes. ^(32, 34)

Tratamiento farmacológico:

Los **broncodilatadores** de elección en el SAE son los **de acción corta**, sobre todo los β_2 -agonistas (salbutamol y terbutalina) a los que se les puede añadir si es necesario un anticolinérgico de acción corta como el ipratropio. Para optimizar el tratamiento se puede o bien subir la dosis o aumentar la frecuencia.

En función de la situación del paciente, se pueden usar los inhaladores con cámara presurizada o nebulizados. Sin embargo, se ha demostrado que, si el paciente puede realizar la técnica inhalatoria de manera adecuada, no hay mejoras significativas en el FEV₁ al utilizar los métodos mencionados. ⁽⁴³⁾ Además, en el caso de nebulizadores se debe tener especial cuidado ya que se ha comprobado que generan aerosoles que pueden ser importantes en la transmisión de infecciones. ⁽³⁴⁾

En cuanto a los **broncodilatadores de larga duración** utilizados en el manejo de la EPOC estable, estos deben mantenerse durante el SAE ambulatorio.

Los **antibióticos** se utilizan tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados y especialmente en aquellos con esputo purulento, PCR elevada y en los que requieren ventilación invasiva. Además, el tratamiento antibiótico está indicado en todos los pacientes que ingresan en la UCI. ⁽⁴⁵⁾

Los **corticoides sistémicos** reducen la inflamación sistémica y de la vía respiratoria, por lo tanto, en aquellos SAE en los que se produce este mecanismo ha demostrado mejorar la sintomatología y la función pulmonar. Para evaluar el grado de inflamación se utilizan los eosinófilos, en la actualidad, si el número de eosinófilos es ≥ 300 , la tendencia es a tratar con corticoides. Por el contrario, en pacientes con un número de eosinófilos bajos el tratamiento con corticoides muestra peores resultados que si no se tratan. ^(32, 46)

Tratamiento no farmacológico:

En caso de que los pacientes presenten insuficiencia respiratoria la **oxigenoterapia** es clave en el tratamiento. El objetivo es alcanzar una saturación de oxígeno entre un 88-92%. Hay que tener especial cuidado con la administración de oxígeno porque en los pacientes con EPOC, el estímulo del centro respiratorio depende de la hipoxemia más que de la hipercapnia. Por lo tanto, si se realiza oxigenoterapia de forma incontrolada se puede producir una parada respiratoria. La oxigenoterapia puede ser de bajo o alto flujo.

La **ventilación mecánica** que puede ser o no invasiva debe emplearse en sujetos con un fracaso respiratorio grave con acidosis respiratoria y alteración del nivel de consciencia que no revierte a pesar de que se esté realizando un tratamiento médico adecuado. ⁽¹⁾

Otras estrategias terapéuticas:

La **rehabilitación precoz** tras cuatro semanas del alta hospitalaria ha demostrado eficacia en la reducción de reingresos hospitalarios. ⁽²¹⁾

Los pacientes con SAE grave o muy grave, así como los pacientes con SAE moderado encamados durante tres o más días, presentan un riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa y en consecuencia se recomienda el uso de **heparinas de bajo peso molecular** de forma profiláctica. ⁽⁴⁷⁾

Además, se debe optimizar el **tratamiento de las comorbilidades** de los pacientes, como la hipertensión arterial, diabetes, etc.

Como medida preventiva de exacerbaciones, se recomienda la **vacunación** antigripal y antineumocócica en todos los pacientes con EPOC. La vacuna contra la influenza ha demostrado reducir la tasa de SAE, reduce en un 27% el riesgo de hospitalización y en aproximadamente un 50% la mortalidad. En cuanto a la vacuna antineumocócica reduce la tasa de neumonías adquiridas en la comunidad y, por tanto, el riesgo de SAE. Las guías GOLD recomiendan la vacuna 13-valente (PCV13) en pacientes mayores de 65 años y la 23-valente en menores de 65 años, con FEV₁ <40% y en pacientes con comorbilidades. ^(1, 44, 46)

3.2.6. Pronóstico

El síndrome de agudización de la EPOC influye negativamente en el estado de salud de los pacientes, aumenta la tasa de hospitalizaciones, reingresos y promueve la progresión de la EPOC. ⁽¹⁾

Se ha visto como la edad avanzada, alteraciones en el intercambio de gases y la presencia de comorbilidades son predictores de riesgo de mortalidad en pacientes con SAE. Aunque hay controversia al respecto, hay estudios que destacan la frecuencia respiratoria al ingreso como el parámetro clínico más pronóstico. ⁽⁴⁸⁾

Además, el pronóstico de los pacientes con EPOC y antecedentes de SAE que requirieron hospitalización es peor que en los que el SAE fue tratado de manera ambulatoria, es decir, cuanto mayor es la gravedad de los SAE previos, peor pronóstico del SAE actual y de la EPOC de base que presentan los pacientes. ⁽⁴⁹⁾

3.3. ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE LOS MONOCITOS (MDW)

3.3.1. ¿Qué es el MDW?

El ancho de distribución de los monocitos (MDW), que proviene de las siglas en inglés monocyte distribution width, es un parámetro morfológico de monocitos en sangre que se detecta mediante un analizador de elementos sanguíneos automatizado y

proporciona información importante sobre la variabilidad del volumen celular en las poblaciones de monocitos en sangre periférica. ⁽⁵⁰⁾

El MDW es una medida de dispersión alrededor de la media de la población del volumen de monocitos de sangre entera. Es importante destacar que no tiene unidades. ^(51, 52)

3.3.2. Aplicaciones

- **Sepsis**

La principal aplicación clínica del MDW es como biomarcador temprano de sepsis, especialmente útil en Urgencias y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad hospitalaria, contribuye de manera significativa a la carga asistencial del sistema sanitario. Un diagnóstico temprano de sepsis es fundamental para comenzar de manera rápida el tratamiento adecuado y conseguir reducir la mortalidad. Sin embargo, este diagnóstico precoz se complica porque la sepsis no tiene unos síntomas y signos específicos, por ello, la búsqueda de marcadores de sepsis es tan importante. ^(53,54) Cabe mencionar que actualmente el diagnóstico de sepsis está sujeto a una serie de criterios clínicos que lo retrasan y, por ello, es tan importante la búsqueda de marcadores precoces como el MDW. ⁽⁵⁰⁾

El MDW juega un papel fundamental en la patogenia de la sepsis desde estadios muy tempranos de esta patología. Esto se debe a que los monocitos constituyen la primera línea de defensa (forman parte de la inmunidad innata) contra las infecciones, por lo tanto, tras el estímulo infeccioso los monocitos se activan cambiando morfológica y funcionalmente. Esto conlleva un gran aumento de la heterogeneidad en la población de monocitos que podemos detectar con el MDW. ⁽⁵²⁾

En estudios realizados en pacientes que ingresan en UCI se ha observado que los pacientes con sepsis en el momento de ingreso tienen niveles más altos de MDW que aquellos que no tienen sepsis y que los que desarrollaron sepsis durante su ingreso hospitalario. ⁽⁵²⁾ Hay controversia en torno a esta última afirmación, dado que otros estudios sí que notifican un aumento de MDW en pacientes ingresados que presentan un mayor riesgo de progresión a sepsis. ^(51, 55) Además, dado que durante el ingreso les medían los niveles, en aquellos pacientes que desarrollaron sepsis, los niveles de MDW fueron subiendo. ⁽⁵²⁾

En conclusión, valores elevados de MDW deben hacer sospechar de sepsis y, por tanto, se debe investigar más a fondo la presencia de esta. Además, algunos estudios revelan que los niveles de MDW aumentan en paralelo a la gravedad de la sepsis. ^(56, 57) Por otro lado, según varios estudios los valores de MDW bajos tienen un alto valor predictivo negativo pudiéndose excluir con alta fiabilidad la sepsis. ⁽⁵⁴⁾

- **Infección por SARS-CoV-2**

El MDW ha sido estudiado como marcador en el caso de infección por COVID-19. Se ha comprobado una elevación del MDW en el contexto de infección, pero en este caso el incremento del valor de MDW es independiente de la gravedad de la enfermedad. A la vista de estos resultados, la infección por coronavirus puede ser un factor de confusión cuando se utiliza el MDW como herramienta de detección de sepsis. ⁽⁵⁸⁾

Se ha visto que el MDW tiene mayor rendimiento pronóstico en el servicio de Urgencias para la enfermedad COVID-19, es decir, altos niveles de MDW en la llegada a Urgencias predicen una mala evolución del cuadro. ⁽⁵⁹⁾

En los casos leves, funciona como buen biomarcador temprano de gravedad y, por tanto, ayuda a la hora de tomar la decisión sobre la hospitalización o no del paciente e iniciar un tratamiento de manera precoz. ^(60, 61)

En pacientes con infecciones graves, se observa que el MDW aporta información pronóstica útil a la hora de predecir que pacientes desarrollarán insuficiencia respiratoria hipoxémica. ⁽⁶²⁾ También tiene un papel relevante en la evaluación de la respuesta terapéutica tras los tratamientos inmunomoduladores utilizados en la infección por COVID-19. ⁽⁶⁰⁾

Respaldando lo anteriormente mencionado, cabe destacar que los pacientes ingresados en la UCI tienen unos niveles mucho más elevados de MDW que aquellos pacientes paucisintomáticos. ⁽⁶³⁾

Otra utilidad del MDW es en el seguimiento durante la hospitalización en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 grave, donde se ha observado que el aumento progresivo de los valores de MDW predice un desenlace y pronóstico malo en los pacientes (progresión viral y aumento de las complicaciones con aumento del riesgo de fallecimiento). Por otra parte, la disminución progresiva de los valores de MDW durante el ingreso sugieren una evolución positiva. ^(64, 65)

3.3.3. Comparación del MDW con otros marcadores de sepsis

Tradicionalmente, como biomarcadores de sepsis se han utilizado la PCR y la procalcitonina.

El MDW combinado con el recuento total de leucocitos en sangre obtuvo un resultado similar a la PCR y funcionó mejor que la procalcitonina en la detección de sepsis. ^(53, 66)

Uno de los factores favorables del uso del MDW, en contraposición a otros marcadores, es que supone un esfuerzo adicional mínimo a los procedimientos que se aplican de manera estándar en la unidad de Urgencias. Por lo tanto, la incorporación del MDW en la toma de decisiones clínicas puede mejorar la identificación temprana de sepsis sin implicar un gran esfuerzo. ⁽⁶⁷⁾

Otra de las ventajas en comparación con otros biomarcadores es que recientemente se ha descubierto que el MDW tiene un alto valor predictivo para la sepsis en recién nacidos y pacientes con COVID-19, por tanto, la sepsis en estos pacientes puede diagnosticarse de manera temprana gracias a este marcador. ⁽⁵⁰⁾

Aunque la evidencia aún es baja, algunos estudios concluyen que el MDW en pacientes sépticos, mostró valores altos no solo en la sepsis por bacterias, tanto gram negativas como gram positivas, sino también cuando la causa de la sepsis se debía a infecciones fúngicas o virales (incluido SARS-CoV-2). Por otra parte, en cuanto a los valores de procalcitonina más altos se observaron en sepsis por bacterias gram negativas, con valores bajos en hongos y sepsis viral (en particular por SARS-CoV-2). ⁽⁶⁸⁾

4. HIPÓTESIS

Los valores de MDW se alteran durante los ingresos en las agudizaciones de la EPOC. Esta alteración es un factor de mal pronóstico, pudiendo establecerse una asociación entre la alteración y el desenlace malo de los pacientes (muerte y/o UCI) y la relación con determinadas características de las agudizaciones.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el papel del MDW como predictor en las agudizaciones de la EPOC de mal desenlace, es decir, mortalidad y/o ingreso en UCI.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir los niveles de MDW en una cohorte de pacientes ingresados por agudización de EPOC.
2. Evaluar el papel pronóstico del MDW para predecir ingresos en UCI y/o muerte en pacientes ingresados por EPOC.
3. Comparar el valor pronóstico de MDW con los valores pronósticos de la proteína C reactiva y el índice DECAF.
4. Evaluar mediante curvas ROC el área bajo la curva del MDW comparándolo con la PCR y el DECAF.
5. Crear un nuevo índice que integre las variables del DECAF y el MDW y evaluar su área bajo la curva.

6. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) en España desde marzo de 2021 hasta diciembre de 2022.

6.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Para el estudio se reclutaron pacientes EPOC ingresados por síndrome de agudización de la EPOC. Los pacientes fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio simple basado en su número de historia de una base de datos obtenida a través del servicio de admisión en la que se solicitaron los números de historia de todos los pacientes ingresados por agudización de EPOC desde marzo de 2021 hasta diciembre de 2022.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con EPOC diagnosticados previamente con espirometría en Consultas Externas de Neumología.
- Pacientes con diagnóstico previo de EPOC hospitalizados por agudizaciones de EPOC y obtención de muestra sanguínea con hemograma que incluye MDW a su

llegada a Urgencias. Se estableció como agudización de EPOC un aumento de más de uno de los siguientes síntomas respiratorios: disnea, purulencia de esputo o aumento de la cantidad de esputo, debiendo estar presentes en al menos dos días consecutivos y con requerimiento de tratamiento con antibiótico y/o corticoides sistémicos.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer activo, leucemia, linfoma, enfermedades proliferativas hematológicas o SIDA.

En base a estos criterios, de los 142 pacientes que se incluyeron en el estudio, 15 fueron excluidos, quedando un total de 127 pacientes.

6.2. RECOGIDA DE DATOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que habían sido incluidos en la base de datos de agudizaciones de EPOC, recogiendo las siguientes variables clínicas:

- **Datos demográficos:** fecha de ingreso, fecha de alta, edad, sexo.
- **Variables clínicas para la caracterización de la EPOC:** FVC (%), FVC (ml), FEV₁ (%), FEV₁ (ml), FEV₁/FVC, IMC, peso, ingresos en el año previo, agudizaciones en el año previo, disnea mMRC basal e índice de Charlson (diabetes mellitus sin lesión de órgano diana, diabetes mellitus con lesión de órgano diana, neoplasia, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad renal).
- **Variables para la caracterización de la agudización:** DECAF, saturación de O₂, pH, PO₂, PCO₂, bicarbonato, disnea mMRC5a, disnea mMRC5b, eosinopenia, neumonía, fibrilación auricular, frecuencia respiratoria, taquipnea, esputo purulento, aumento cantidad de esputo, aumento de disnea, leucocitos absolutos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos, hematocrito, tiempo de protrombina, PCR y MDW.
- **Variables clínicas objetivo del estudio:** UCI, fallecimiento, fecha ingreso en UCI, fecha de alta en UCI, fecha de muerte.

6.3. CÁLCULO DE LAS ESCALAS

Se realizó la espirometría según el protocolo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en las visitas previas a las Consultas Externas de Neumología. Se calculó el DECAF en todos los pacientes con agudización de EPOC ingresados, asimismo se registraron los criterios de Anthonisen^(37,38,39) y la escala de Charlson. Las muestras de sangre de las que se recogen los datos son de las extracciones realizadas a la llegada a Urgencias de los pacientes.

Respecto al índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años en la que se evalúa la edad y diferentes comorbilidades del sujeto. Se ha utilizado en este caso porque al ser la EPOC una enfermedad crónica se asocia en su transcurso a otras comorbilidades de los pacientes.^(69, 70)

6.4. MDW

El ancho de distribución de los monocitos es una variable continua que convertimos en variable dicotómica estableciendo el punto de corte en 21,5, por tanto, los pacientes del estudio quedarán divididos en dos grupos: pacientes con MDW > 21,5 y pacientes con MDW ≤ 21,5. Este punto de corte se seleccionó teniendo en cuenta estudios previos basados en el MDW para la identificación de sepsis en el servicio de urgencias. ^(50, 66) Cabe destacar que el MDW es una medida de dispersión adimensional que no presenta unidades. ^(51,52)

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS Software versión 25.00 para PC.

En función de si las variables presentaban distribución normal o no, fueron categorizadas como paramétricas y no paramétricas respectivamente. Se evaluó la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de las variables con distribución normal la prueba utilizada para la comparación entre grupos es la T de Student. Por otra parte, para la comparación de grupos con datos no paramétricos se utilizó la U de Mann-Whitney.

Las variables paramétricas se presentan como media ± desviación estándar. Las no paramétricas se presentan como mediana (rango intercuartílico).

Las correlaciones se evaluaron con la técnica de Spearman si una de las dos variables era no paramétrica, y con la de Pearson si las dos variables eran paramétricas.

Para evaluar la utilidad pronóstica del MDW como medida para detectar el riesgo de mal desenlace se utilizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística.

Se calculó el área bajo la curva de los diferentes predictores de ingreso en UCI mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

Se consideró que las diferencias eran significativas si los valores de p eran menores de 0,05.

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y DIFERENCIAS ENTRE AMBOS GRUPOS

Tabla 1. Características de la muestra y diferencias entre los valores del grupo de pacientes con MDW alto y bajo aplicando la T de Student en las variables paramétricas y la U de Mann-Whitney en las variables no paramétricas.

VARIABLE	Total (n = 127)	MDW ≤ 21,5 (n=101)	MDW > 21,5 (n=26)	p
Años (edad)	75 (66-83)	75 (66,5-82)	77 (61-83)	0,808
Sexo (hombres) n (%)	85 (64,9%)	66 (65,3%)	16 (59,3%)	0,558
FVC (mL)	2590 (1880-3225)	2535 (1880-3235)	2670 (2179-3145)	0,726
FVC (%)	83 ± 17,3	81,56 ± 17,41	84,42 ± 17,05	0,471
FEV ₁ (mL)	1180 (845-1545)	1180 (840-1650)	1285 (1017-1710)	0,244
FEV ₁ (%)	53 (37-67)	53 (33,5-64)	62 (48-70)	0,064
FEV ₁ /FVC	53 (40,75-59)	52 (41,6-58,5)	58,5 (39,5-65)	0,121
Charlson (puntos)	2 (1-4)	2 (1-4,5)	3 (2-4)	0,182
GOLD 1/2/3/4 n (%)		5 (5)/58 (57)/ 24 (24)/14 (14)	2 (7)/17 (63)/ 5 (19)/3 (12)	0,867
≥1 ingresos en el año previo n (%)	29 (22,1%)	20 (19,8%)	9 (26%)	
PCR (mg/dL)	4,6 (1,5-12,2)	3,35 (1,4-8,53)	12 (4,6-15,7)	<0,001
DECAF (puntos)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	0,002
MDW	19,4 (17,3-21)	18,45 (17,03-20)	23,9 (22,4-25,6)	<0,001
Leucocitos (μL)	9400 (6925-13325)	9400 (7200-12750)	9400 (6800-18000)	0,755
Neutrófilos (μL)	7600 (5400-10550)	7600 (5400-10100)	7300 (5900-14900)	0,431
Monocitos (μL)	900 (600-1300)	900 (600-1300)	900 (600-1600)	0,872
Linfocitos (μL)	900 (400-1400)	900 (450-1450)	700 (300-1200)	0,261
Eosinófilos (μL)	50 (0-175)	100 (0-200)	0 (0-100)	0,008
Basófilos (μL)	0 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-100)	0,575

Variables paramétricas: FVC (%). Resto de variables no paramétricas. FVC: capacidad vital forzada. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. GOLD: Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. PCR: proteína C reactiva. MDW: ancho de distribución de los monocitos. **En negrita** lo estadísticamente significativo.

En el estudio predomina el grupo masculino con un porcentaje de 64,9% del total de participantes siendo en el grupo con MDW bajo de 65,3% y con MDW alto de 59,3 sin encontrarse diferencias en la distribución por sexo en los dos grupos. Respecto a la edad tanto en el cómputo global como en el de sujetos con MDW alto es de 75 años mientras que en los pacientes con MDW alto la edad es de 77 años. Por tanto, en ninguna de estas dos variables, edad (p=0,808) y sexo (p=0,558) se encuentran diferencias significativas.

En cuanto a las variables espirométricas tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; FVC (ml) (p=0,726), FVC (%) (p=0,471).

Tampoco en los valores de FEV₁ (ml) o FEV₁ (%), siendo p=0,244 y p=0,064 respectivamente; ni para el valor de FEV₁/FVC (p=0,121).

Tampoco se han encontrado diferencias en el índice Charlson siendo en este caso p=0,182 y el valor GOLD 1/2/3/4 (%) (p=0,867).

Sin embargo, como era esperable las variables en las que sí encontramos diferencias significativas entre los grupos son PCR (mg/dL) siendo p<0,001, DECAF con p=0,002 y para el valor de MDW con un valor de p inferior a 0,001. En el grupo de pacientes con un MDW ≤ 21,5, la PCR presenta una mediana de 3,35 mg/dL, mientras que en el grupo con un MDW > 21,5 la mediana de la PCR es de 12 mg/dL. En cuanto al DECAF, la mediana en los pacientes con MDW alto es 2 puntos, mientras que en los pacientes con MDW bajo es de 1 punto. Por otro lado, la mediana en el caso del MDW en pacientes con este valor elevado es de 18,45 y en los pacientes con MDW ≤ 21,5 la mediana es de 23,9.

En cuanto a los elementos sanguíneos cabe destacar que en la variable de los eosinófilos nos encontramos con una p de 0,008, por tanto, es estadísticamente significativo. Por otro lado, no se detectan diferencias significativas en el caso de los leucocitos (p=0,755), neutrófilos (p=0,431), monocitos (p=0,872), linfocitos (p=0,261) ni en basófilos (p=0,575).

7.2. CORRELACIONES ENTRE NIVELES DE MDW Y DIFERENTES VARIABLES

La tabla 2 representa la correlación que existe entre los valores de MDW y las diferentes variables demográficas, analíticas y pronósticas en las agudizaciones de la EPOC. En este caso fue empleado el coeficiente de correlación de Spearman, al tratarse de variables no paramétricas.

En función del estudio realizado, se objetiva que las correlaciones más relevantes de MDW se establecen con los eosinófilos siendo una correlación negativa; cuanto más bajo es el nivel de eosinófilos peor es el desenlace (rho= -0,239, p=0,008), y con el valor de PCR se correlaciona de manera positiva moderada (0,5 < rho < 0,75) constando de un coeficiente de correlación de Spearman (rho) de 0,516 y una p<0,001.

Tabla 2. Correlación de los niveles de MDW con diferentes variables

	rho	p		rho	p
Edad (años)	-0,083	0,355	Hematocrito (%)	-0,002	0,985
FVC (mL)	0,107	0,264	TP (seg.)	0,168	0,082
FEV₁ (mL)	0,136	0,146	PCR (mg/dL)	0,516	<0,001
FVC (%)	0,098	0,285	pH	0,016	0,902
FEV₁ (%)	0,134	0,134	pO₂ (mmHg)	-0,168	0,193
Leucocitos (μL)	0,002	0,979	pCO₂ (mmHg)	0,007	0,956
Neutrófilos (μL)	0,067	0,463	Bicarbonato (mmol/L)	-0,003	0,985
Monocitos (μL)	-0,034	0,707	DECAF (puntos)	0,172	0,054
Linfocitos (μL)	-0,057	0,535	Charlson (puntos)	0,128	0,151
Eosinófilos (μL)	-0,239	0,008			
Basófilos (μL)	-0,017	0,852			

Rho: coeficiente de correlación de Spearman para variables no paramétricas. TP: tiempo de protrombina. PCR: proteína C reactiva. **En negrita** lo estadísticamente significativo.

7.3. VALOR PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS VARIABLES

De los 127 pacientes del estudio, 13 de estos tuvieron un mal desenlace; falleciendo un total de 9 e ingresando en UCI 3. En cuanto a los 13 pacientes con desenlace malo, cabe destacar que 9 de ellos tenían valores de MDW superiores a 21,5.

El valor pronóstico de las distintas variables se muestra en la tabla 3 y se calculó de acuerdo con el modelo de regresión logística de Cox. Esta regresión revela que el MDW elevado y una mayor puntuación el índice de Charlson se asocian a un peor pronóstico, en el caso de nuestro estudio se asocian a un desenlace malo (muerte y/o UCI). Esto lo podemos afirmar porque el resultado de la regresión para el valor de MDW es estadísticamente significativo con $p=0,024$ y para el índice de Charlson también con un valor de $p=0,041$.

Tabla 3. Valor pronóstico de las diferentes variables de acuerdo con el modelo de regresión de Cox.

	B	p	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
MDW	1,960	0,024	7,098	1,296	38,874
Edad (años)	-0,056	0,122	0,946	0,881	1,015
Sexo	-0,082	0,918	0,921	0,192	4,415
FEV₁ (%)	-0,009	0,697	0,991	0,946	1,038
Charlson (puntos)	0,437	0,041	1,548	1,018	2,354
DECAF (puntos)	0,615	0,146	1,850	0,807	4,245
PCR (mg/dL)	0,080	0,118	1,083	0,980	1,198
Constante	-2,072	0,366	0,126		

MDW: ancho de distribución de los monocitos. PCR: proteína C reactiva. **En negrita** lo estadísticamente significativo.

7.4. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE DIFERENTES PARÁMETROS PARA MAL PRONÓSTICO

En este estudio se emplearon las curvas ROC representadas en la figura 1 para evaluar la utilidad de distintos parámetros como predictores de mala evolución en los pacientes con agudizaciones de la EPOC. En la tabla 4 podemos observar todos los valores del área debajo de la curva (AUC).

En este caso se puede observar como el AUC para DECAF y PCR es superior a 0,7, exactamente de 0,755 y 0,745 respectivamente. Mientras que para los valores de MDW y si asociamos este valor al DECAF el AUC es superior con un valor de 0,8 en el caso del MDW y de 0,845 para MDW-DECAF.

Todos los resultados son estadísticamente significativos. En el caso del MDW la $p=0,001$, para DECAF es de $p=0,004$, en el caso de la PCR la $p=0,005$ y, por último, cabe destacar la p inferior a 0,001 en el caso de la unión del MDW al DECAF.

Figura 1. Curvas ROC representativas de los distintos parámetros (MDW, DECAF, PCR, MDW-DECAF)

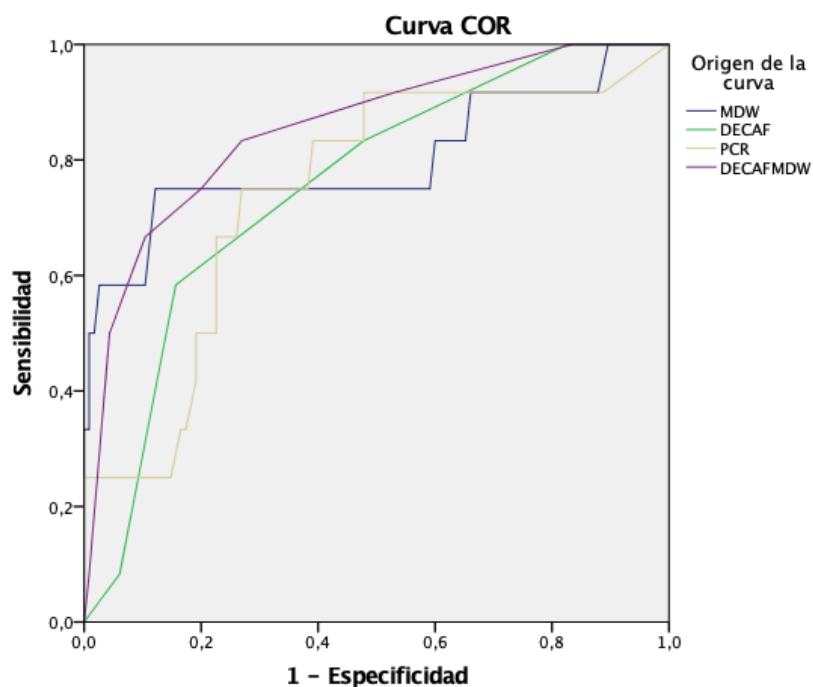


Tabla 4. Área bajo la curva de distintos parámetros para establecer el diagnóstico de mal desenlace en las agudizaciones de la EPOC.

	AUC	OR (95% CI)	p
MDW	0,800	0,625-0,974	0,001
DECAF (puntos)	0,755	0,623-0,887	0,004
PCR (mg/dL)	0,745	0,595-0,895	0,005
MDW-DECAF	0,854	0,736-0,972	<0.001

AUC: área bajo la curva. OR: odds ratio. MDW: ancho de distribución de los monocitos. PCR: proteína C reactiva. **En negrita** lo estadísticamente significativo.

8. DISCUSIÓN

En este estudio se pretende evaluar el MDW como factor pronóstico en las agudizaciones de la EPOC y compararlo con otros parámetros utilizados habitualmente en la práctica clínica como marcadores pronósticos, PCR y DECAF.

8.1. PRINCIPALES HALLAZGOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que incluimos una cohorte de pacientes ingresados por agudización de EPOC bien seleccionados mediante la revisión de sus historias clínicas. Nuestro estudio pone de manifiesto que un número importante de pacientes que ingresan por agudización de EPOC, presentan niveles elevados de MDW. Este hallazgo no se había descrito nunca en la literatura. Sí que existe una prevalencia similar a la descrita en los estudios realizados en pacientes ingresados con infección por sepsis y SARS-CoV-2. Además, nuestro estudio evidenció una asociación entre los niveles de MDW y varios parámetros relacionados con la gravedad de la EPOC tales como eosinopenia, PCR elevada y mayor puntuación en el índice DECAF.

Al realizar el estudio evidenciamos que los pacientes que habían tenido un mal desenlace (muerte y/o ingreso en UCI) durante su ingreso por síndrome de agudización de la EPOC tenían niveles más elevados de MDW que aquellos pacientes que habían hospitalizado y habían tenido una buena evolución.

Al estudiar las correlaciones entre los niveles elevados de MDW con diferentes variables, se observa una correlación negativa en el caso del número de eosinófilos y una correlación positiva en el caso del valor de la PCR.

Estableciendo como punto de corte 21,5 (punto de corte utilizado en estudios previos basados en el MDW para la identificación de sepsis) evaluamos el papel pronóstico de tener elevado el valor del MDW, evidenciando que es un factor pronóstico importante para el desarrollo de ingresos en UCI o mortalidad. En cuanto al valor pronóstico de distintas variables utilizando el modelo de regresión de Cox se evidencia que un aumento de los valores de MDW, así como una puntuación mayor en el índice de Charlson se asocian a un peor pronóstico del SAE.

En base a lo evidenciado, se decide comparar el valor diagnóstico de agudización con riesgo para mal pronóstico del MDW con la PCR y el índice DECAF. Para ello se emplearon las curvas ROC con las diferentes AUC que demostraron que el MDW es mejor para diagnosticar SAE con mal pronóstico que la PCR y el índice DECAF. Al integrar las variables MDW y DECAF y crear un nuevo índice, el AUC es superior que en el caso del valor de MDW solo. Este hallazgo es muy significativo ya que este nuevo índice demuestra ser un mejor marcador diagnóstico de agudizaciones con riesgo de mal pronóstico de la EPOC.

8.2. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Si bien no se habían realizado estudios previos al nuestro en los que se evaluase el papel del MDW como factor pronóstico en el SAE, sí que se han realizado estudios en los que se observa su aplicación como marcador de sepsis y de infección por COVID-19.

Según varios estudios, el valor de MDW ha resultado ser significativamente mayor en los pacientes con sepsis. ^(50, 52, 54) Además, el MDW se correlacionó de manera positiva con el recuento de leucocitos y con la relación neutrófilo-linfocito. ⁽⁵⁶⁾ En los estudios, se observó de manera significativa que valores elevados de MDW aumentaron la probabilidad de sepsis con una OR de 5,5, en nuestro estudio la OR fue de 7 aproximadamente. ⁽⁶⁶⁾ Como marcador temprano de sepsis, el MDW presentó un AUC de 0,79, es decir, un valor similar al que aporta como predictor de mal pronóstico en el caso de SAE (AUC=0,8). ^(50,53) En otros estudios de sepsis, se demostró que la capacidad diagnóstica de MDW (AUC=0,86) fue similar a la PCR (AUC=0,85) y funcionó mejor que la procalcitonina (AUC=0,78) con una $p<0,001$. ^(66,68)

En el caso de infección por COVID-19, los niveles de MDW fueron significativamente más altos en pacientes que dieron positivo para SARS-CoV-2 con una mediana de 23 que en aquellos que dieron negativo cuya mediana fue de 18,9 ($p<0,001$). ⁽⁵⁸⁾ Al relacionar el MDW con otros parámetros utilizados de forma rutinaria en la evaluación de pacientes con infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que el MDW se correlaciona positivamente con la PCR, fibrinógeno y ferritina. ⁽⁶⁴⁾ Cuando se estudia el valor de MDW como marcador pronóstico en el caso de pacientes COVID-19, presenta un buen rendimiento diagnóstico con un AUC de 0,89, similar también al de este estudio. ⁽⁵⁰⁾

8.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Una fortaleza del estudio importante es que se ha realizado sobre un área extensa, pero que comparte un hospital de referencia común siendo de esta manera los criterios de ingreso en el caso de agudizaciones de la EPOC uniformes, así como el análisis de laboratorio. Además, hemos recogido variables clínicas y pronósticas de la EPOC que podrían influir en los valores de MDW.

El estudio también presenta una serie de limitaciones. Una de ellas es que, al realizarse en un único centro, es posible que no pueda ser extrapolable a otros entornos. En caso de querer confirmar los resultados obtenidos sería necesario aumentar el tamaño muestral, así como hacer un estudio multicéntrico.

9. CONCLUSIONES

- El MDW constituye un buen predictor de mal pronóstico en las agudizaciones de la EPOC.
- El MDW se correlaciona negativamente con el número de eosinófilos y de manera positiva con el valor de PCR. Asimismo, una puntuación elevada en el índice de Charlson se asocia a un peor pronóstico.
- El valor pronóstico del MDW en pacientes hospitalizados por agudización de su EPOC es superior al parámetro más usado frecuentemente, la PCR y también es superior al DECAF.
- El nuevo índice MDW-DECAF es mejor predictor de mal pronóstico en el caso de los pacientes ingresados por agudización de la EPOC, superando al valor aislado de MDW.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report). Global initiative for chronic obstructive lung disease; 2022.
2. Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. Archivos de Bronconeumología. 2017; 53: 5-11.
3. McDonald CF, Khor Y. Advances in chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J. 2013; 43: 854-862.
4. Labaki, Wassim W., Meilan K. Han. Improving Detection of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Annals of the American Thoracic Society. 2018; 15: 243-248.
5. Carrión Valero, F., et al. Tabaquismo En Pacientes Con EPOC, ¿Un Nuevo Fenotipo Clínico? Archivos de Bronconeumología. 2018; 54: 249-250.
6. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009; 374: 733-43.
7. Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó J.M., Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2006; 27: 542-546.
8. Lara B. EPOC y Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Archivos de Bronconeumología. 2010; 46: 2-8.
9. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sorensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 455-461.
10. Alonso T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in Women. Is it Different? Archivos de Bronconeumología. 2017; 53(4): 222-227.
11. García Cosío B. EPOC (COPD). Archivos de Bronconeumología. 2007; 43: 15-23.
12. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine. 2004; 350: 2645-2653.
13. EPOC Síntomas. NHLBI, NIH. 2022.
14. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, 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; 15-122.
15. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, et al. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. Respiriology. 2021; 26: 62-71.
16. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? Ann Nutr Metab. 2013; 63: 239-247.
17. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 1343-1353.
18. Tashkin DP. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36 (4): 491-507.
19. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. Respir Med. 2020; 166: 105938.
20. Gloeckl R, Schneeberger T, Jarosch I, Kenn K. Pulmonary rehabilitation and

- exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115 (8): 117-123.
21. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento no farmacológico. *Archivos de Bronconeumología*. 2022; 58 (4): 345-351.
 22. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan A-YM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (10): 121-141.
 23. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 34 (1): 1-15.
 24. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez J-T, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología*. 2022; 58 (1): 69-81.
 25. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2009; 7: 2.
 26. Tantucci C, Pini L. Inhaled corticosteroids in COPD: Trying to make a long story short. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 821-829.
 27. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1602265.
 28. Zider AD, Wang X, Buhr RG, et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV1: a meta-regression analysis. *Chest*. 2017; 152 (3): 494-501.
 29. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4; 350 (10): 1005-1012.
 30. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest*. 2014; 145 (5): 972-980.
 31. Soler-Cataluña JJ, Lopez-Campos JL. COPD exacerbation syndrome: The Spanish perspective on an old dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022; 17: 3139-3149.
 32. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*. 2022; 58 (2): 159-170.
 33. Lorenz J, Bals R, Dreher M, Jany B, Koczulla R, Pfeifer M, et al. Exacerbation of COPD. *Pneumologie*. 2017; 71 (5): 269-289.
 34. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD: Hot topics on acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016; 21 (7): 1152-1165.
 35. Saleh A, López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM, European COPD Audit team. The effect of incidental consolidation on management and outcomes in COPD exacerbations: Data from the European COPD Audit. *PLoS One*. 2015; 10: 1371.

36. Williams NP, on behalf of the AERIS Study Group, Ostridge K, Devaster J-M, Kim V, Coombs NA, et al. Impact of radiologically stratified exacerbations: insights into pneumonia aetiology in COPD. *Respir Res*. 2018; 143.
37. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 196-204.
38. Cooper CB, Sirichana W, Arnold MT, Neufeld EV, Taylor M, Wang X, et al. Remote patient monitoring for the detection of COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 2005-2013.
39. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013; 144 (5): 1571-1577.
40. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012; 67 (2): 117-121.
41. Huang Q, He C, Xiong H, Shuai T, Zhang C, Zhang M, et al. DECAF score as a mortality predictor for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10 (10): e037923.
42. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 133-140.
43. Turner MO. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157 (15): 1736-1744
44. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020; 166: 105938.
45. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10.
46. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021; 26 (6): 532-551.
47. Otero R, Grau E, Jiménez D, Uresandi F, López JL, Calderón E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Archivos de Bronconeumología*. 2008; 44: 160-169.
48. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 467-475.
49. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Nordestgaard BG, Vestbo J, Ingebrigtsen TS, et al. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis. *Respir Med*. 2019; 155: 141-147.
50. Wu J, Li L, Luo J. Diagnostic and prognostic value of monocyte distribution width in sepsis. *J Inflamm Res*. 2022; 15: 4107-4117.
51. Laínez Martínez S, González Del Castillo J. Usefulness of monocyte distribution width (MDW) as a sepsis biomarker. *Rev Esp Quimioter*. 2022; 35: 2-5.
52. Agnello L, Sasso BL, Giglio RV, Bivona G, Gambino CM, Cortegiani A, et al. Monocyte distribution width as a biomarker of sepsis in the intensive care unit: A pilot study. *Ann Clin Biochem*. 2021; 58 (1): 70-73.

53. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejdor L, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest*. 2017; 152 (3): 518-526.
54. Agnello L, Vidali M, Lo Sasso B, Giglio RV, Gambino CM, Scazzone C, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for early detecting sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60 (5): 786-792.
55. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, Angus DC, Bicking K, Esguerra VG, et al. Monocyte distribution width: A novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients: A novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients. *Crit Care Med*. 2019; 47 (8): 1018-1025.
56. Malinowska A, Hinson JS, Badaki-Makun O, Hernried B, Smith A, Debraine A, et al. Monocyte distribution width as part of a broad pragmatic sepsis screen in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022; 3 (2): e12679.
57. Crouser ED, Parrillo JE, Martin GS, Huang DT, Hausfater P, Grigorov I, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA. *J Intensive Care* 2020; 8: 33.
58. Badaki-Makun O, Levin S, Debraine A, Hernried B, Malinowska A, Smith A, et al. Monocyte distribution width as a pragmatic screen for SARS-CoV-2 or influenza infection. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 21528.
59. Alsuwaidi L, Al Heialy S, Shaikh N, Al Najjar F, Seliem R, Han A, et al. Monocyte distribution width as a novel sepsis indicator in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 27.
60. Riva G, Castellano S, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 12716.
61. Kim SW, Lee H, Lee SH, Jo SJ, Lee J, Lim J. Usefulness of monocyte distribution width and presepsin for early assessment of disease severity in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (27): e29592.
62. Hossain R, Ayub S, Tarabichi Y. Monocyte distribution width adds prognostic value in detection of COVID-19 respiratory failure. *Int J Lab Hematol*. 2022; 44 (2): 64-66.
63. Ognibene A, Lorubbio M, Magliocca P, Tripodo E, Vaggelli G, Iannelli G, et al. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 22-24.
64. Lorubbio M, Tacconi D, Iannelli G, Feri M, Scala R, Montemerani S, et al. The role of Monocyte Distribution Width (MDW) in the prognosis and monitoring of COVID-19 patients. *Clin Biochem*. 2022; 103: 29-31.
65. Ligi D, Lo Sasso B, Henry BM, Ciaccio M, Lippi G, Plebani M, et al. Deciphering the role of monocyte and monocyte distribution width (MDW) in COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2023; 10: 1515.
66. Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Cancellata de Abreu M, Marin AM, Pernet J, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and

- procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 227.
67. Polilli E, Di Iorio G, Silveri C, Angelini G, Anelli MC, Esposito JE, et al. Monocyte Distribution Width as a predictor of community acquired sepsis in patients prospectively enrolled at the Emergency Department. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 849.
68. Piva E, Zuin J, Pelloso M, Tosato F, Fogar P, Plebani M. Monocyte distribution width (MDW) parameter as a sepsis indicator in intensive care units. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59 (7): 1307-1314.
69. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 373-383.
70. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom*. 2022; 91 (1): 8-35.