

DIFERENCIACION ENTRE GOLD 2023 Y GESEPOC 2021 EN LOS COMPONENTES SISTÉMICO, VASCULAR Y DE LA VÍA AÉREA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

A. Menéndez-Lobo¹, A. Romero-Linares¹, A. Hammadi¹, M. Iñigo Ramos¹, D. Romeral Alonso¹, C. Hoyas Sánchez¹, L. Álvarez Muros¹, P. Mengíbar Vallejo¹, P.J. Romero Palacios², B. Alcázar Navarrete¹.

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

Proyecto Financiado con la Beca Neumosur nº 11/2017.

RESUMEN

Introducción: GOLD (Global Obstructive Lung Disease) 2023 y GesEPOC (Guía Española de la EPOC) estratifican a los pacientes en función de la presencia de exacerbaciones y control de síntomas. Se desconoce si estos sistemas identifican diferencias en la afectación vascular, inflamación sistémica y afectación de la vía aérea en pacientes con EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).

Material y métodos: estudio observacional transversal realizado en consultas externas de Neumología, incluyendo a pacientes con diagnóstico de EPOC a los que se les realizó una valoración del compartimento vascular mediante la medición de la relación PAA (relación arteria pulmonar/ arteria aorta), sistémico mediante la medición de fibrinógeno y PCR (proteína C reactiva) y de afectación de la vía aérea mediante el índice IC/TLC (relación capacidad inspiratoria/ capacidad pulmonar total) y C_{ANO} (óxido nítrico alveolar).

Conclusiones: la caracterización mediante el sistema de GesEPOC 2021 ofrece mayor discriminación de la afectación vascular pulmonar, de la inflamación sistémica y de la afectación de la vía aérea que la que ofrece GOLD 2023.

Palabras clave: EPOC, hipertensión pulmonar, C_{ANO} , hiperinsuflación pulmonar, inflamación.

DIFFERENTIATION BETWEEN GOLD 2023 AND GESEPOC 2021 IN THE SYSTEMIC, VASCULAR AND AIRWAY COMPONENTS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ABSTRACT

Introduction: GOLD (Global Obstructive Lung Disease) 2023 and GesEPOC (Spanish COPD Guide) stratify patients based on the presence of exacerbations and symptom control. It is unknown if these systems identify differences in vascular involvement, systemic inflammation and airway involvement in patients with COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease).

Material and Methods: cross-sectional observational study carried out in outpatient pulmonology clinics, including patients with a diagnosis of COPD who underwent an assessment of the vascular compartment by measuring the PAA ratio (artery/aorta artery ratio), systemic (measurement of fibrinogen and CRP C-reactive protein) and airway involvement using the IC/TLC index (inspiratory capacity/total lung capacity ratio) and C_{ANO} (alveolar nitric oxide).

Results: 103 patients were included, with a mean FEV1 of 47% and 29.1% active smokers. When the patients were classified using GesEPOC we found differences for the ABP ratio, fibrinogen, C_{ANO} values and IC/TLC. When we classified patients according to GOLD 2023, we only found differences between groups for IC/TLC and PAA ratio, but not for fibrinogen or C_{ANO} .

Conclusions: characterization using the GesEPOC 2021 system offers greater discrimination of pulmonary vascular involvement, systemic inflammation and airway involvement than that offered by GOLD 2023.

Keywords: COPD, pulmonary hypertension, C_{ANO} , pulmonary hyperinflation, inflammation.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define como la presencia de limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo, que es habitualmente progresiva, asociada a una reacción inflamatoria anómala, debida principalmente al humo del tabaco^{1, 2}. Esta respuesta inflamatoria característica de la EPOC está mediada por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+), y se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento de la luz en las vías aéreas y las arterias, y enfisema en el parénquima pulmonar³. Por tanto,

es frecuente encontrar en estos pacientes afectación vascular, inflamación sistémica y afectación de la vía aérea en mayor o menor medida⁴.

La afectación vascular de la EPOC aparece en un grupo determinado de los pacientes, con mecanismos no del todo bien conocidos pero que implican la disfunción endotelial, factores relacionados con la hipoxia y mecanismos oxidativos⁵⁻⁷. La aparición de afectación vascular en la EPOC suele asociarse a un incremento del riesgo de desarrollo de exacerbaciones así como a una mayor mortalidad⁸⁻¹⁰.

Recibido: 01.09.2023 Aceptado: 01.11.2023

Dr. Bernardino Alcázar Navarrete.
balcazar@telefonica.net

La afectación de la vía aérea es fundamental en la EPOC, con procesos que conllevan la destrucción de los bronquiolos respiratorios y pérdida de tejido, y que se manifiesta finalmente por pérdida de función pulmonar acelerada. Además de la valoración mediante espirometría, en los últimos años ha ganado mucha relevancia las alteraciones que llevan al atrapamiento aéreo¹.

La inflamación sistémica de la EPOC es un proceso que ha sido bien caracterizado en pacientes con EPOC y que se asocia a peores resultados de salud, tanto en términos de mortalidad como de exacerbaciones. Esta inflamación sistémica suele estar mediada por vías inflamatorias T1 con la proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno como principales biomarcadores^{12, 13}.

La publicación de dos sistemas de estratificación de la EPOC diferentes en los últimos años como los que recomienda GesEPOC (Guía Española de la EPOC) y GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) ha supuesto un cambio en la forma de aproximación al paciente, en la que ahora prima más la presencia de exacerbaciones y el nivel de síntomas frente a la función pulmonar o la detección de procesos subyacentes. Sin embargo, se desconoce si emplear estos sistemas de estratificación puede ayudar a diferenciar la afectación en los compartimentos vascular, sistémico y de la vía aérea de los pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar si existen diferencias entre los distintos grupos de GOLD y GesEPOC en los compartimentos de inflamación sistémica, afectación de la vía aérea y afectación vascular de pacientes con EPOC atendidos en una consulta de Neumología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio observacional, transversal, enfocado a valorar la capacidad de la estratificación según la guía GesEPOC 2021 y las recomendaciones GOLD 2023 para encontrar diferencias en el compartimento vascular, sistémico y de la vía aérea en pacientes con EPOC atendidos en una consulta externa de Neumología. El periodo de realización del estudio fue de Marzo de 2018 a Mayo de 2021.

Población de estudio: la población de estudio estaba formada por pacientes adultos, mayores de 40 años, fumadores o exfumadores con un consumo acumulado de al menos 10 paq/año, con diagnóstico de EPOC de acuerdo a las normativas y recomendaciones nacionales e internacionales^{1, 2}. Como criterios de exclusión se encontraban la presencia del diagnóstico de otra enfermedad respiratoria diferente a la EPOC que pueda alterar significativamente la exploración (incluyendo el antecedente de asma bronquial), el antecedente de exacerbación de la EPOC en las 4 semanas previas a la

realización de la prueba, la patología vascular previa aórtica, la incapacidad para realizar las mediciones de estudio o para contestar a los cuestionarios y la participación en un ensayo clínico u otro estudio de investigación.

Variables de estudio:

Variables clínicas: para cada paciente, se recogieron datos acerca de su enfermedad respiratoria: tiempo de evolución, hábitos tóxicos, comorbilidades asociadas, disnea basal medida mediante la escala mMRC (escala modificada de disnea del Medical Research Council), cuestionario de síntomas CAT® (COPD Assessment Test)¹⁴, y el historial de exacerbaciones en el año anterior.

Análisis sanguínea: previo a la realización de las pruebas de función respiratoria, a los pacientes se les realizó una extracción de sangre periférica para la determinación del recuento de eosinófilos y porcentaje de eosinófilos así como para la medición de la PCR (*proteína C reactiva*) y fibrinógeno.

Caracterización del componente de la vía aérea: los pacientes realizaron una espirometría basal y después de inhalar 400 µg de salbutamol de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales^{15, 16}. Además se realizó una medición de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono de acuerdo con las normativas vigentes^{17, 18}. Todas las mediciones se realizaron en la misma estación de función pulmonar (*MasterLab, Jaeger GmbH, Germany*). Para valorar el componente de hiperinsuflación pulmonar medimos los valores de TLC (*total lung capacity*) y de IC (*inspiratory capacity*) y calculamos el índice IC/TLC¹¹.

Medición del componente alveolar (C_{ANO}) del óxido nítrico en aire exhalado: previa a la determinación de la función pulmonar, los pacientes realizaron tres maniobras de determinación del $FeNO$ a 50 mL/s ($FENO_{50}$) y posteriormente se realizaron al menos dos determinaciones adicionales a flujos de 100 mL/s, 200 mL/s y 350 mL/s, para poder obtener los datos de C_{ANO} , de acuerdo con las recomendaciones internacionales^{19, 20}, mediante un medidor de quimioluminiscencia de NO (HypAir_{FENO}® Medisoft, Belgium).

Caracterización del componente vascular: todos los pacientes fueron sometidos a un TC (tomografía computarizada) torácico sin contraste (Siemens Healthcare). Para analizar el componente vascular, se analizó la relación entre el diámetro de la arteria pulmonar pulmonar a nivel de su bifurcación (Ap) en mm comparando con el de la aorta torácica ascendente (Ao), obteniendo la relación Ap/Ao (relación PAA) de acuerdo con estudios previos¹⁰.

Aspectos éticos: el proyecto se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Los pacientes invitados a participar en el estudio firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el mismo. El estudio fue aprobado por el CEIC de referencia. Todos los registros de la base de datos de pacientes que se generaron eran confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 7/2021, de 26 de mayo, de Protección de Datos de Carácter Personal.

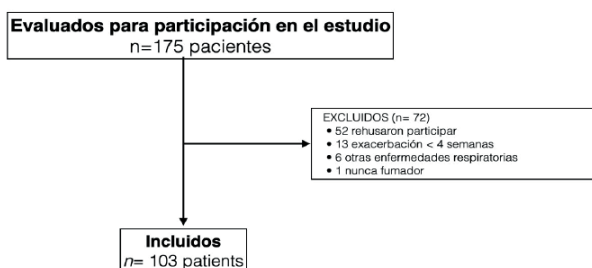
Análisis estadístico: se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio, usando frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas según sigan o no una distribución normal (aplicando los tests de normalidad adecuados al tamaño muestral) son resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente. Análisis estadístico: se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio, usando frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas según sigan o no una distribución normal (aplicando los tests de normalidad adecuados al tamaño muestral) son resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

La comparación de las variables cuantitativas según los grupos de estudio, se efectuó mediante un análisis de Kruskal- Wallis utilizando la corrección de Bonferroni. Se usó el ajuste para comparaciones múltiples. El nivel de significación estadística, se estableció en $p = 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa Jamovi (versión 1.6).

RESULTADOS

Características de la población de estudio: 175 pacientes fueron invitados a participar, siendo finalmente 103 los pacientes en los que se pudieron completar todos los procedimientos. La figura 1 muestra el diagrama STROBE de los participantes en el estudio.

Figura 1: Diagrama STROBE de los participantes en el estudio.



Las características basales de los pacientes se exponen en la **Tabla 1**. En resumen, se trata de una muestra de pacientes con EPOC predominantemente graves, con un FEV1 medio inferior al 50% , fumadores activos casi un tercio de la población de estudio y con una elevada carga de síntomas y de exacerbaciones en el año previo. El tratamiento farmacológico de los paciente incluía principalmente doble broncodilatación (LAMA/LABA) y triple terapia (LAMA/LABA/CI), estando un 63% en tratamiento con corticoides inhalados. Además, presentaban un elevado número de comorbilidades, siendo las principales las referidas a la esfera cardiovascular.

Tabla 1: Características de la población de estudio.

Variable	Valor (n = 103)
Edad, años	67,5 ± 10,6
Sexo (H/M) n (%)	88/15 (85,4%/14,6%)
Tabaquismo activo, n (%)	30 (29,1%)
Función pulmonar	
FEV1 % teórico	47,3 ± 15,9
FVC% teórico	77,0 ± 16,9
TLC, % teórico	128,9 ± 19,2
RV, % teórico	230,9 ± 58,0
IC/TLC	16,1 ± 6,0
DLCO, % teórico	42,3 ± 16,3
Gravedad (BODE)	
Mediana (RIQ)	4 (2-5)
BODE >2, n (%)	74 (71,8%)
Reversibilidad media, %	9,2 ± 8,0
Exacerbaciones, año anterior	
Exacerbaciones moderadas/año	2,0 ± 1,4
Exacerbaciones graves /año	0,2 ± 0,4
Tratamiento habitual	
LAMA, n (%)	94 (96,8%)
LABA, n (%)	101 (98,0%)
CI, n (%)	65 (63,1%)
Comorbilidades	
Cardiopatía isquémica, n (%)	19 (18,4%)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	11 (10,7%)
DM tipo 2, n (%)	9 (8,7%)
Índice COTE, mediana (RIQ)	1 (0-6)
Puntuación CAT	20,9 ± 7,1
Análítica sanguínea	
Eosinófilos totales, 10 ³ /µL	0,20 ± 0,1
PCR, mg/L	0,7 ± 0,1
Fibrinógeno, mg/ dL	437,7 ± 138,9

FEV1 % teórico: flujo espiratorio máximo en el primer segundo (expresado como porcentaje sobre el teórico). FVC: capacidad vital forzada (expresado como porcentaje sobre el teórico). TLC: capacidad pulmonar total (expresado como porcentaje sobre el teórico). RV: volumen residual (expresado como porcentaje sobre el teórico). IC: capacidad inspiratoria. DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono (expresado como porcentaje sobre el teórico). BODE: índice de masa corporal, obstrucción, disnea y tolerancia al ejercicio. RIQ: rango intercuartílico. LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada. LABA: agonistas β -adrenérgicos de acción prolongada. CI: corticoides inhalados. DM: diabetes mellitus. CAT: Test de evaluación de la EPOC. PCR: proteína C reactiva.

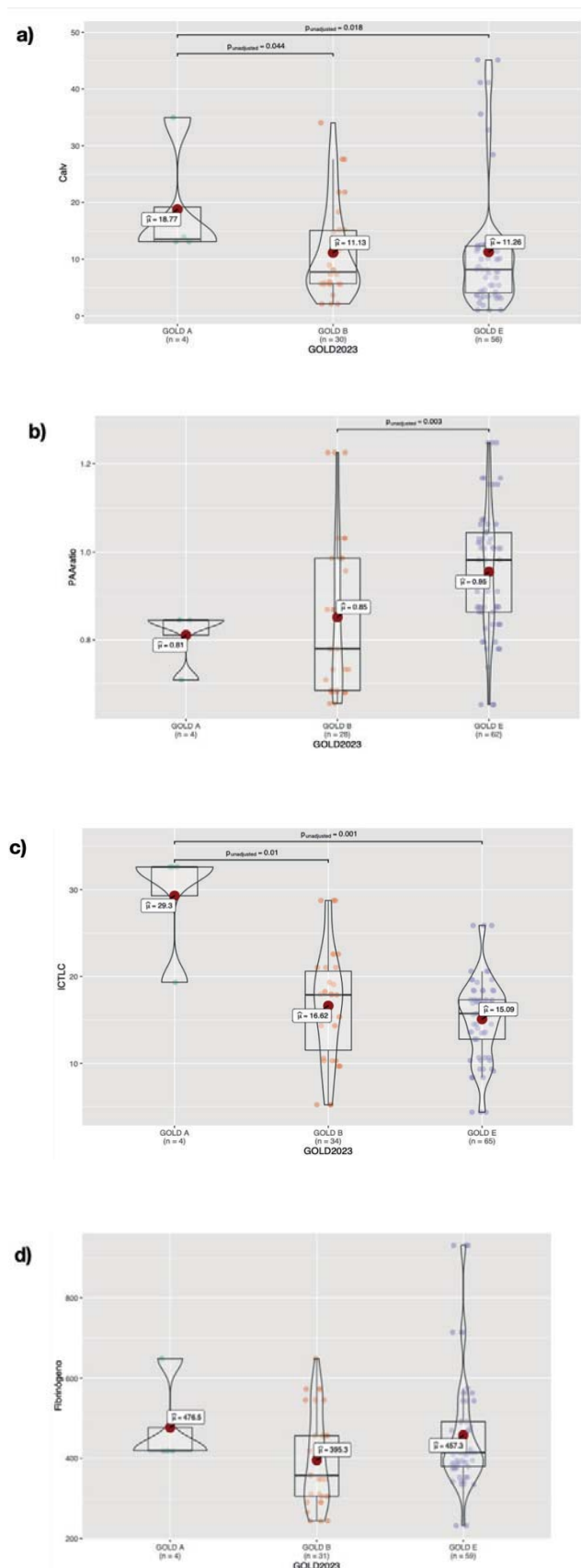
La **tabla 2** muestra la distribución de los pacientes entre los sistemas de estratificación de GOLD 2023 y GesEPOC 2021. Un 63% de los pacientes se encontraban en el grupo E de GOLD y un 96.1% de los pacientes estaban incluidos dentro del grupo de alto riesgo de GesEPOC.

Tabla 2: Clasificación de los pacientes de acuerdo con la guía GesEPOC 2021 y las recomendaciones GOLD 2023.

GesEPOC2021	N=103	GOLD 2023	N = 103
Bajo Riesgo	4 (3,9%)	GOLD A	4 (3,9%)
Alto Riesgo No Agudizador	34 (33,0%)	GOLD B	34 (33,0%)
Alto Riesgo Agudizador No Eos	56 (54,4%)	GOLD E	65 (63,1%)
Alto Riesgo Agudizador Eos	9 (8,7%)		

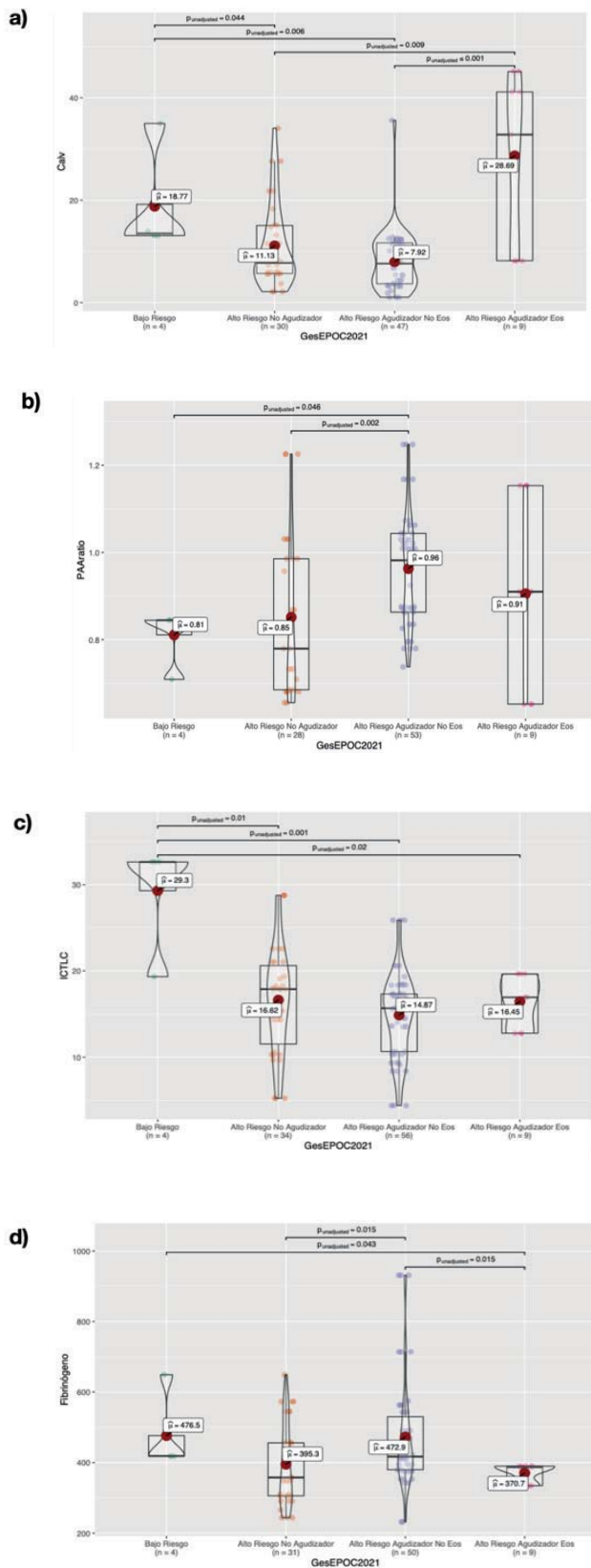
La **figura 2** muestra las diferencias en los valores de fibrinógeno, PAA ratio, relación IC/TLC y C_{ANO} de los pacientes según la estratificación de GOLD 2023. La **figura 3** muestra las diferencias de los mismos valores según la estratificación de GesEPOC 2021. Existían diferencias en los valores de IC/TLC y PAA ratio para los distintos grados de GOLD 2023 y en todas las variables para la estratificación recomendada por GesEPOC 2021.

Figura 2: Diferencias en los valores de a) C_{ANO} , b) PAA ratio, c) IC/TLC y d) Fibrinógeno entre los participantes del estudio de acuerdo con la clasificación GOLD 2023.



Las líneas horizontales muestran el valor medio, las figuras los valores individuales observados, la caja el rango IQ y los bigotes el error estándar de la media.

Figura 3: Diferencias en los valores de a) C_{ANO} b) PAA ratio, c) IC/TLC y d) Fibrinógeno entre los participantes del estudio de acuerdo con la clasificación GesEPOC 2021.



Las líneas horizontales muestran el valor medio, las figuras los valores individuales observados, la caja el rango IQ y los bigotes el error estándar de la media.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la estratificación recomendada por GesEPOC 2021 diferencia mejor la afectación vascular, sistémica y de la vía aérea que la propuesta por GOLD 2023.

Los resultados que observamos muestran que la clasificación mediante GesEPOC presenta diferencias entre los grupos en los compartimentos vascular, afectación de vía aérea e inflamación sistémica, al mostrar diferencias en la relación PAA y fibrinógeno entre los pacientes de alto riesgo exacerbadores y en los valores de C_{ANO} en los pacientes agudizadores eosinofílicos. Además, los pacientes de bajo riesgo tenían un cociente IC/TLC superior, sugiriendo la presencia de una enfermedad de vía aérea de menor intensidad. En cambios al clasificar a los pacientes según GOLD 2023 no se apreciaban diferencias en los valores de fibrinógeno y sólo muy leves diferencias en los valores de C_{ANO} . Por otro lado, al igual que hacía GesEPOC, los valores de IC/TLC están más conservados en los pacientes del grupo A con respecto a los del grupo B y E.

Este estudio tiene la fortaleza de haber sido realizado en una consulta de Neumología con una exhaustiva valoración de los diferentes compartimentos que pueden ser afectados por la EPOC, incluyendo muchas determinaciones que no se hacen de forma rutinaria. Sin embargo, también tenemos que reconocer que tiene limitaciones, principalmente debido al bajo número de pacientes en los grupos A de GOLD 2023 y de bajo riesgo de GesEPOC 2021, lo que podría limitar la generalización de los resultados. De igual modo, es posible que este análisis esté sometido a sesgos por la presencia de tratamientos inhalados de base o por características de la propia población de estudio.

Nuestro trabajo está en línea con otros previos que han evaluado diferentes compartimentos de la EPOC. Por ejemplo, la determinación de la relación PAA en TC torácico ha demostrado ser un predictor de exacerbaciones en la EPOC de forma constante en la literatura, especialmente de aquellos episodios graves^{8, 10}, algo que también observamos nosotros en el grupo de pacientes exacerbadores no eosinofílico de GesEPOC 2021 o grupo E de GOLD 2023. No hemos visto ese efecto en exacerbadores eosinofílicos, no pudiendo descartar que sea un efecto del bajo número de pacientes incluidos en ese grupo. Por otra parte, la determinación del C_{ANO} se ha asociado a la presencia de inflamación eosinofílica y un mayor riesgo de exacerbaciones, algo que observamos en el grupo de exacerbadores eosinofílicos²¹⁻²³. Por último, la determinación de fibrinógeno ha demostrado una asociación con la presencia de un mayor riesgo de exacerbaciones en diferentes estudios poblacionales, así como ser un indicador de la progresión de la enfermedad²⁴⁻²⁶.

En nuestro estudio, el fibrinógeno se encontraba elevado especialmente en el grupo de exacerbadores no eosinofílicos, no encontrando diferencias entre los grupos de GOLD 2023.

En resumen, este trabajo demuestra que GesEPOC 2021 captura mejor las diferencias en los compartimentos vascular, sistémico y de la vía aérea que GOLD 2023, ofreciendo una nueva visión a la valoración de la EPOC que va más allá de la valoración mediante la presencia de síntomas y el historial de exacerbaciones que ambos sistemas de estratificación ofrecen.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés relativo a esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol* 2023; 59: 232–48.
- 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. *Arch Bronconeumol* 2022; 58: 69–81.
- Cosio MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2.445–54.
- Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *European Respiratory Journal* 2019; 54: 1900651.
- Song Q, Chen P, Liu X-M. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD. *Respir Res* 2021; 22: 39.
- Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 1.315–24.
- Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-16.
- LaFon DC, Bhatt SP, Labaki WW, Rahaghi FN, Moll M, Bowler RP et al. Pulmonary artery enlargement and mortality risk in moderate to severe COPD: results from COPDGene. *Eur Respir J* 2020; 55.
- Chaudhary MFA, Hoffman EA, Guo J, Comellas AP, Newell JD, Nagpal P et al. Predicting severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using quantitative CT: a retrospective model development and external validation study. *Lancet Digit Health* 2023; 5: e83–92.
- Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 913–21.
- Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–7.
- Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7: 1–10.
- Stolz D, Leeming DJ, Edfort Kristensen JH, Karsdal MA, Boersma W, Louis R et al. Systemic biomarkers of collagen and elastin turnover are associated with clinically relevant outcomes in COPD. *Chest* 2016; 151: 47–59.
- Agustí A, Soler JJ, Molina J, Muñoz MJ, García-Losa M, Roset M et al. Is The CAT Questionnaire Sensitive To Changes In Health Status In Patients With Severe COPD Exacerbations? COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012; 9: 492–8.
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:e70–88.
- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 388–401.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal* 2005; 26.
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016.
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–30.
- Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högman M, Olin A-C et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *European Respiratory Journal* 2017; 49: 1600965.
- Alcázar-Navarrete B, Castellano Miñán F, Santiago Díaz P, Ruiz Rodríguez O, Romero Palacios PJ. Alveolar and Bronchial Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-COPD Overlap. *Arch Bronconeumol* 2018; 54: 414–9.
- Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 52–9.
- Bazeghi N, Gerds TA, Budtz-Jørgensen E, Hove J, Vestbo J. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1.338–44.
- Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res* 2017; 18: 117.
- Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM et al. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 473–81.
- Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J et al. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2013; 309: 2.353.