

Adecuación del tratamiento farmacológico. Control clínico en la EPOC

E. Márquez Martín, P. Mengíbar Vallejo, L. Román Rodríguez, B. Alcázar Navarrete

INTRODUCCIÓN

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es una enfermedad de elevada prevalencia que afecta a más del 10% de la población adulta en España⁽¹⁾, siendo la responsable de un elevado número de fallecimientos en España y en el mundo (3ª causa de muerte a nivel mundial), así como una elevada morbilidad, además de las limitaciones de la vida diaria que produce a los pacientes^(2,3).

Clásicamente, la EPOC ha sido definida como una enfermedad lentamente progresiva, en la que el curso natural de la misma, expresado mediante la pérdida acelerada de la función pulmonar medida por el FEV₁ que se produce como consecuencia fundamentalmente de la exposición al humo del tabaco, es un proceso irreversible, sin posibilidad de mejoría a lo largo del tiempo.

Durante la última década hemos asistido a un desarrollo del conocimiento de la EPOC que ha cambiado algunos aspectos considerados previamente como claves de la enfermedad. Uno de ellos es el paso del "FEV₁ centrismo", por el que todo lo que se evaluaba en la EPOC era el valor de la función pulmonar, a concebir la enfermedad en su faceta multidimensional, por la que, aparte de la función pulmonar, hay otros dominios de la enfermedad, como síntomas, estado nutricional, exacerbaciones y tolerancia al ejercicio, sobre los que los médicos podemos influir para mejorar el estado de salud de nuestros pacientes.

La muestra más evidente de este paso ha sido el desarrollo de escalas multidimensionales, como por ejemplo el BODE o el BODEx⁽⁴⁾, que nos ayudan a categorizar mejor a los pacientes.

Junto al reconocimiento del componente multidimensional de la enfermedad, se ha desarrollado el concepto de fenotipo de la EPOC, definido como "un atributo o la combinación de varios característicos de la enfermedad que describen las diferencias entre individuos con EPOC en cuanto a resultados clínicamente relevantes como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte"⁽⁵⁾.

Además de estos cambios, la visión de la enfermedad está empezando a cambiar entre la comunidad científica por hallazgos de estudios puestos en marcha en los últimos años, que nos han permitido comprobar que hay un porcentaje de pacientes cuya función pulmonar mejora a lo largo del tiempo, que no presentan exacerbaciones a lo largo del tiempo, o en los que la calidad de vida y la sintomatología mejoran o se mantienen con un bajo impacto, todos ellos objetivos principales del tratamiento de la EPOC. Estos datos son coronados finalmente por la reducción de las tasas de mortalidad por EPOC en Europa⁽⁶⁾, que también se observan en la población española. Estos datos, vistos de forma global, plantean la posibilidad de diferenciar aquellos pacientes en los que puede alcanzarse una situación de baja intensidad de la enfermedad mantenida en el tiempo.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC

Todas las guías del tratamiento de la EPOC, tanto nacionales⁽⁷⁾ como las recomendaciones internacionales⁽⁸⁾ coinciden en enumerar dos grandes objetivos del tratamiento de la EPOC, tanto farmacológico como no farmacológico, que son:

- **Reducción de síntomas:** la reducción de los síntomas de los pacientes es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento farmacológico de la EPOC. Esta reducción de síntomas va orientada a la mejoría de la tolerancia al ejercicio, la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud y la paliación de los síntomas en el día a día.
- **Reducción del riesgo:** la reducción del riesgo futuro va encaminada a disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, a reducir la mortalidad asociada a la enfermedad y la prevención de la progresión de esta.

Estos dos objetivos del tratamiento son los que idealmente pediríamos a un tratamiento para la EPOC y, por tanto, marcan la trayectoria que tenemos que buscar a la hora de indicar el tratamiento. Un paciente en el que se consiguiera alcanzar estos objetivos, al menos en su mayoría, podríamos definirlo como un paciente en el que se ha conseguido "controlar" su enfermedad.

EL SEGUIMIENTO DINÁMICO DE LA EPOC

Como se ha indicado previamente, el concepto de EPOC ha sufrido un cambio sustancial en las últimas dos décadas, pasando del de una enfermedad irreversible y progresiva a una enfermedad con diferentes trayectorias tanto en la función pulmonar⁽⁹⁾ como también en el número y gravedad de las exacerbaciones⁽¹⁰⁾. Por tanto, es fácil detectar en consulta que hay diferentes formas de evolución en la EPOC, desde aquella en la que no aparecen exacerbaciones, la función pulmonar se mantiene estable y los síntomas respiratorios derivados de esta son aliviados con medicación hasta aquella evolución en la que el paciente entra en un círculo deletéreo de deterioro de la función pulmonar, exacerbaciones frecuentes y progresión hacia síntomas discapacitantes^(11,12). Lógicamente, el manejo de una y otra situación clínica debe ser diferente, con posibilidad de desescalado en la primera y de escalado de tratamiento en la segunda. Sin embargo, hasta hace poco no hemos dispuesto de una herramienta que ayude

al clínico en esta toma de decisiones. Esta herramienta es el control clínico en EPOC.

¿CÓMO PODEMOS DEFINIR EL CONTROL EN LA EPOC?

Si nos fijamos en la definición del término control, la Real Academia de la Lengua Española lo define como "regulación, manual o automática, sobre un sistema". Llevando la definición a una enfermedad, sería alcanzar una situación de regulación sobre la enfermedad y tener la capacidad de alterar su evolución natural.

Para hablar de control de la EPOC podemos asemejarlo al concepto de control en otras enfermedades no respiratorias, como por ejemplo la diabetes mellitus. En este campo, el término control hace referencia a la situación en la que se consiguen restaurar, en la medida de lo posible, las alteraciones del metabolismo de la glucosa (hipo e hiperglucemia), disminuyendo los riesgos asociados a la enfermedad y las complicaciones a largo plazo derivadas de la misma. Por tanto, hablar de control en la EPOC nos llevaría a contemplar una situación en la que las alteraciones que produce la enfermedad (síntomas) sean aliviadas, en la medida de lo posible, y las complicaciones y riesgos a largo plazo (exacerbaciones y mortalidad) fueran reducidas, manteniendo esta situación sin cambios en el tiempo. Es decir, en el estado óptimo estaríamos contemplando una situación de baja intensidad de los síntomas (bajo impacto), mantenido en el tiempo (estabilidad), y en ese momento podríamos hablar de controlar a un paciente (Fig. 1).

En otras enfermedades de la vía aérea, como el asma, el término "control" viene utilizándose desde hace años^(13,14) y se define por la ausencia de limitación en las actividades, ausencia de síntomas nocturnos, síntomas diurnos mínimos o falta de los mismos, mínima o ninguna necesidad de tratamiento de rescate, ausencia de exacerbaciones y función pulmonar normal. La valoración del grado de control en el asma se realiza de forma transversal y estática, sin considerar su evolución longitudinal. En el caso de la EPOC, este concepto de control completo de la enfermedad es muy difícil de alcanzar, entre otras cosas porque la normalización de la función pulmonar no es posible (por definición) y muchos pacientes permanecen sintomáticos o con limitaciones en sus actividades e incluso pueden presentar agudizaciones, a pesar de un tratamiento adecuado. Sin embargo, con frecuencia se puede alcanzar

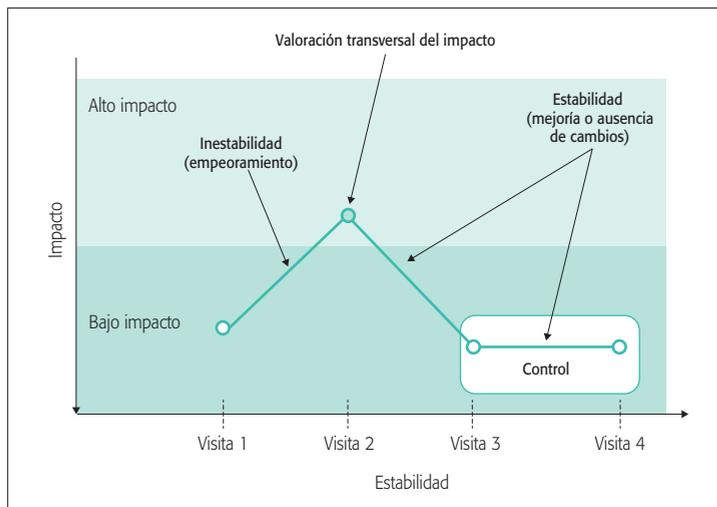


Figura 1. Representación del concepto de impacto clínico, estabilidad temporal y control clínico. Los círculos representan la medida transversal de la situación clínica en diversos momentos evolutivos (impacto clínico), el análisis de los cambios (grado de estabilidad clínica) y del control clínico, entendido este último como la situación deseable en la que se consigue mantener a lo largo del tiempo una condición de bajo impacto clínico, acorde a la gravedad de la enfermedad. (Tomado de Miravittles M, et al. *Changes in Control Status of COPD Over Time and Their Consequences: A Prospective International Study.* Arch Bronconeumol 2021; 57(2): 122-9).

una situación clínica favorable acorde a la gravedad basal de la enfermedad, y además mantenerla así a lo largo del tiempo, por lo que sí sería posible acuñar el término control en la EPOC, aun reconociendo los aspectos diferenciales con su símil en el asma.

¿CUÁL ES EL CONCEPTO DE CONTROL CLÍNICO EN LA EPOC ACTUAL?

El concepto de control clínico en la EPOC se basa en la propuesta desarrollada por Soler y cols., se basa en el concepto de bajo impacto clínico de la enfermedad (mantener una situación en la que los síntomas sean los menores posibles de acuerdo con la gravedad del paciente) mantenida de forma estable en el tiempo (con pocos cambios en el estado de salud o con cambios a mejor, y sin episodios de exacerbaciones que desestabilicen al paciente). Por tanto, para poder establecer adecuadamente el buen control clínico de la enfermedad se deberán cumplir los siguientes criterios:

- Bajo impacto clínico, acorde a la gravedad basal de la enfermedad.
- Estabilidad clínica temporal, definida por la ausencia de un empeoramiento clínico significativo y por la ausencia de exacerbaciones en los tres últimos meses.

PROPUESTA DE CONTROL CLÍNICO

Según la propuesta de Soler y cols., se define el control clínico de la EPOC como el mantenimiento a

lo largo del tiempo de una situación de bajo impacto clínico adecuada a la gravedad de la propia enfermedad⁽¹⁵⁾. Por tanto, para poder establecer adecuadamente el buen control clínico de la enfermedad se deberán cumplir los siguientes criterios: bajo impacto clínico, acorde a la gravedad basal de la enfermedad, y estabilidad clínica, definida por la ausencia de un empeoramiento clínico significativo y por la ausencia de exacerbaciones en los tres últimos meses. Este planteamiento puede ser expresado mediante un cuestionario rellenable en la consulta (Fig. 2).

Por lo anteriormente expuesto, esta nueva dimensión debería servir como ayuda al profesional sanitario para tomar decisiones terapéuticas (aumentar o disminuir el tratamiento), de tal forma que la clasificación fenotípica y de gravedad de GesEPOC nos serviría para orientar el tratamiento en la visita inicial y serviría para fijar el punto de partida, y después se debería modular el tratamiento según el grado de control clínico de la enfermedad. Así es como se ha recogido en la última actualización del tratamiento de GesEPOC publicada recientemente⁽⁷⁾.

UTILIDAD DEL CONCEPTO DE CONTROL CLÍNICO EN LA EPOC

Los pacientes que cumplan con los criterios expuestos con anterioridad deberían ser clasificados como controlados, reservando el término "mal control" para el resto de los casos. Hasta la fecha, el control clínico ha mostrado ser una herramienta que permite

Cuestionario de control clínico en la EPOC

Estabilidad	E ₁	¿Cómo se encuentra usted desde la última visita?							
	<input type="checkbox"/> Mejor <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Peor								
Impacto	E ₂	¿Ha presentado alguna agudización en los últimos 3 meses?							
	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <small>(De deben cumplir los dos criterios)</small> <small>(De se cumplir cualquiera de los criterios)</small>								
Control	I ₁	¿Cuál es el color del esputo de los últimos días?							
	<input type="checkbox"/> Blanco / limpio o sin esputo <input type="checkbox"/> Oscuro / Sucio								
	I ₂	¿Cuántas veces utilizó la medicación de rescate en la última semana? <small>(Del número que precisa la medicación de rescate, excluyéndose del número de inhalaciones que utiliza cada vez)</small>							
	<input type="checkbox"/> < 3 veces / semana <input type="checkbox"/> ≥ 3 veces / semana								
	I ₃	¿Cuánto tiempo (en promedio) ha pasado al día en la última semana?							
	<input type="checkbox"/> ≥ 30 minutos al día <input type="checkbox"/> < 30 minutos al día								
Control	I ₄	¿Cuál es el grado de disnea actual (escala mMRC)?							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">FEV₁ ≥ 50%</td> <td style="text-align: center;">FEV₁ < 50%</td> <td style="text-align: center;">FEV₁ ≥ 50%</td> <td style="text-align: center;">FEV₁ < 50%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Disnea 0 - 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Disnea 0 - 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Disnea ≥ 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Disnea ≥ 3</td> </tr> </table> <input type="checkbox"/> Bajo impacto <small>(De deben cumplir 3 de los 4 criterios)</small> <input type="checkbox"/> Alto impacto <small>(De se cumplir al menos 2 criterios)</small>		FEV ₁ ≥ 50%	FEV ₁ < 50%	FEV ₁ ≥ 50%	FEV ₁ < 50%	<input type="checkbox"/> Disnea 0 - 1	<input type="checkbox"/> Disnea 0 - 2	<input type="checkbox"/> Disnea ≥ 2
FEV ₁ ≥ 50%	FEV ₁ < 50%	FEV ₁ ≥ 50%	FEV ₁ < 50%						
<input type="checkbox"/> Disnea 0 - 1	<input type="checkbox"/> Disnea 0 - 2	<input type="checkbox"/> Disnea ≥ 2	<input type="checkbox"/> Disnea ≥ 3						
<input type="checkbox"/> Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso <input type="checkbox"/> Grado 1: Disnea al andar digna en plano, o al subir una pendiente poco pronunciada <input type="checkbox"/> Grado 2: La disnea impide mantener al paso de otros personas de la misma edad caminando en plano, o obliga a detenerse o descansar al andar en plano al propio paso <input type="checkbox"/> Grado 3: al andar en plano menos de 100 metros <input type="checkbox"/> Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Estabilidad <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> Bajo impacto</td> <td style="text-align: center;">Inestabilidad <input type="checkbox"/> o <input type="checkbox"/> Alto impacto</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Control <small>(Se deben cumplir los dos criterios)</small></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> No control <small>(Si se cumple cualquiera de los criterios)</small></td> </tr> </table>		Estabilidad <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> Bajo impacto	Inestabilidad <input type="checkbox"/> o <input type="checkbox"/> Alto impacto	<input type="checkbox"/> Control <small>(Se deben cumplir los dos criterios)</small>	<input type="checkbox"/> No control <small>(Si se cumple cualquiera de los criterios)</small>				
Estabilidad <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> Bajo impacto	Inestabilidad <input type="checkbox"/> o <input type="checkbox"/> Alto impacto								
<input type="checkbox"/> Control <small>(Se deben cumplir los dos criterios)</small>	<input type="checkbox"/> No control <small>(Si se cumple cualquiera de los criterios)</small>								

Figura 2. Cuestionario de control clínico en la EPOC. Este cuestionario está pensado para ser realizado en la consulta interrogando al paciente sobre la estabilidad y sobre el impacto de la enfermedad en su día a día. El control clínico se habría alcanzado si el paciente presenta bajo impacto y estabilidad en el tiempo. (Tomado de Miravittles M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2021; 58: 69-81).

diferenciar a los pacientes y ayudar al clínico en la toma de decisiones acerca del seguimiento de estos (Fig. 3).

- En un estudio realizado en centros españoles, el control clínico fue alcanzado tanto en pacien-

tes leves-moderados como en graves-muy graves, representando cerca del 50% de ambos grupos, utilizando la herramienta anteriormente expuesta⁽¹⁶⁾.

- En otro trabajo multicéntrico de carácter nacional, el control clínico también se asociaba a una mayor frecuencia de cambios en la evolución que la gravedad de la enfermedad (medida por índices multidimensionales), el fenotipo clínico y el grado GOLD⁽¹⁷⁾.
- En otro trabajo multicéntrico español, los pacientes controlados tenían un mayor número de síntomas (recogidos mediante un cuestionario de síntomas validado como es el e-RS) y una peor calidad de vida (evaluada mediante el cuestionario EQ-5D)⁽¹⁸⁾.
- En un estudio observacional prospectivo, realizado en diferentes centros de todo el mundo, la presencia de control clínico podía ser objetivada en un número de pacientes cercanos al 50% igualmente, y los pacientes no controlados tenían un mayor riesgo de exacerbaciones moderadas/graves y mortalidad que los pacientes no controlados⁽¹⁹⁾.
- Además, el efecto del control a corto y medio plazo también ha sido estudiado, demostrando que los pacientes no controlados tienen un mayor riesgo de eventos adversos en el medio plazo, con un incremento del riesgo de presentar una exacerbación moderada o grave de hasta el 240% con respecto a los pacientes controlados⁽²⁰⁾.
- El control puede ser estudiado como objetivo de ensayos clínicos de intervención farmacéutica. En un análisis pos-hoc del estudio SPARK, los pacientes controlados tenían un menor riesgo de exacerbaciones en el año de seguimiento que los pacientes no controlados⁽²¹⁾.

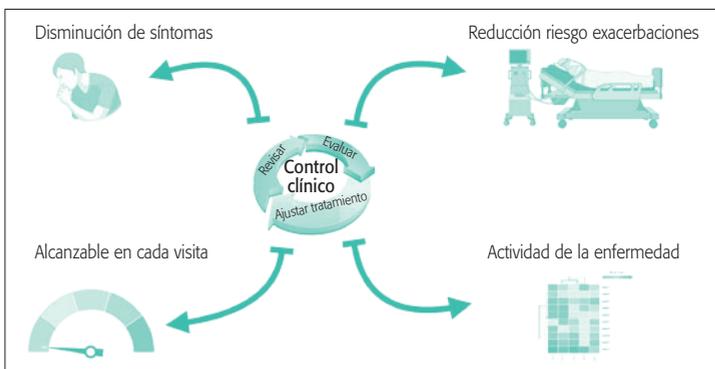


Figura 3. Asociación del control clínico con las diferentes variables y características de la EPOC y su seguimiento.

- Hasta la fecha, no se ha estudiado la posible relación del control con la actividad biológica subyacente de la enfermedad, es decir, si los pacientes controlados tienen menor actividad biológica (medida por biomarcadores) o funcional (medida por la caída del FEV₁). Este concepto, que es muy sugerente, plantea la necesidad de definir qué se debe entender como actividad de la enfermedad^(22,23).

Por tanto, esta nueva herramienta del control clínico ya está lista para servir como ayuda al profesional sanitario para tomar decisiones terapéuticas (aumentar o disminuir tratamiento), de tal forma que la clasificación de riesgo y fenotipo de GesEPOC nos serviría para orientar el tratamiento en la visita inicial o a intervalos bastante espaciados en el tiempo (por ejemplo, cada 2 o 3 años), fijando el punto de partida, y después modular el tratamiento según el grado de control clínico de la enfermedad. De la misma forma, esta nueva herramienta debe servir para plantear no solo cambios en la estrategia terapéutica sino también nuevas pruebas diagnósticas en búsqueda de los factores desestabilizantes y/o programar de forma más adecuada el seguimiento clínico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57(1): 61-9.
- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 585-96.
- Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1603-58.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, de Oca M, Méndez RA, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 598-604.
- López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: A joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 54-62.
- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021; 58: 69-81.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53: 128-49.
- Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015; 373: 111-22.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128-38.
- Alcázar Navarrete B, Ancochea Bermúdez J, García-Río F, Izquierdo Alonso JL, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, et al. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Care. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55: 478-87.
- Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 324-30.
- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015; 46: 622-39.
- Crespo-Lessmann A, Plaza V, González-Barcala FJ, Fernández-Sánchez T, Sastre J, Callejas González F, et al. Concordance of opinions between patients and physicians and their relationship with symptomatic control and future risk in patients with moderate-severe asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4(1): e000189.
- Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Miravittles M. Clinical Control in COPD: A New Therapeutic Objective? *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(2): 68-9.
- Soler-Cataluña JJ, Marzo M, Catalan P, Miralles C, Alcazar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 3719-31.
- Soler-Cataluña JJ, Alcazar B, Marzo M, Pérez J, Miravittles M. Evaluation of changes in control status in COPD: an opportunity for early intervention. *Chest* 2020; 157(5): 1138-46.
- Alcázar-Navarrete B, Fuster A, Sidro PG, Rivero JLG, Abascal-Bolado B, Pallarés-Sanmartín A, et al. Relationship Between Clinical Control, Respiratory Symptoms and Quality of Life for Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 2683-93.

19. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology*. 2020; 25: 1136-43.
20. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Changes in Control Status of COPD Over Time and Their Consequences: A Prospective International Study. *Arch Bronconeumol* 2021; 57(2): 122-9.
21. Barrecheguren M, Kostikas K, Mezzi K, Shen S, Alcázar B, Soler-Cataluña JJ, et al. COPD clinical control as a predictor of future exacerbations: Concept validation in the SPARK study population. *Thorax*. 2020; 75: 351-3.
22. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199: 1195-204.
23. Agusti A, Gea J, Faner R. Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine. *Respirology*. 2016; 21: 24-33.