

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alicia Cerezo Lajas

Director

Javier de Miguel Díez

Madrid
Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



**Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva
crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación**

AUTORA: Alicia Cerezo Lajas

DIRECTOR: Javier de Miguel Díez

TUTOR: Luis Antonio Álvarez-Sala Walther



U N I V E R S I D A D
C O M P L U T E N S E
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR**

Dña. Alicia Cerezo Lajas con número de DNI 50467883H, estudiante en el Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, como autora de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación

y dirigida por: Javier de Miguel Díez

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 22 de abril de 2019

Fdo.: _____



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



El Dr. Javier de Miguel Díez, Jefe de Sección de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

Informa: Que la tesis doctoral presentada por Doña Alicia Cerezo Lajas bajo el título "Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación", ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedora al título de Doctor.

Y, para que así conste, firmo el presente documento en Madrid a 1 de febrero de 2019.

Fdo. Dr. J. de Miguel Díez

“El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad”

William Osler.

Para mis padres, por todo su apoyo.

Para mi hermano, por su confianza en mí.

Para mi sobrino, por alegrarme cada vez que pronuncia mi nombre.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer al Dr. Javier de Miguel Díez, Director de la presente tesis y Tutor durante mi periodo de formación como Médico Interno Residente, por su apoyo desde el inicio, por creer en mí, por su dedicación durante la residencia y la formación posterior, por sus enseñanzas, por sus correcciones, por su ayuda y por ser mi mentor en toda mi trayectoria profesional. Sin él esta tesis no hubiera sido factible.

Al Dr. Luis Puente Maestu, Jefe del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por la confianza depositada en mí y por brindarme la oportunidad de seguir formándome y trabajando en esta mi segunda casa.

Al Dr. Luis Antonio Álvarez-Sala Walther, Tutor de esta tesis doctoral, por su atención y por aceptar dirigir este trabajo de investigación tan importante para mí.

A mis compañeros del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, médicos adjuntos y residentes, por su compañerismo, por su amistad y por haber hecho un poco más fácil lo difícil durante los años que hemos convivido.

A los pacientes y a sus familiares, por su gran colaboración al participar en este estudio y por su deseo de ayudar con dicha acción.

Pero sobre todo, una especial gratitud a mis padres, a mi hermano y a mi sobrino, por su apoyo incondicional, por confiar y creer en mí siempre, por su comprensión, por su estímulo, por su paciencia, por sus consejos, por su amor, por estar conmigo en los momentos más importantes de mi vida. Ellos son los responsables y el motivo de todos mis logros. Infinitamente agradecida.

ÍNDICE

1. Resumen	7
2. Abreviaturas	14
3. Introducción.....	17
3.1. Definición	
3.2. Epidemiología	
3.3. Factores de riesgo	
3.4. Manifestaciones clínicas	
3.5. Diagnóstico	
3.6. Estratificación del riesgo	
3.7. Otras herramientas de valoración	
3.8. Comorbilidades	
3.9. Tratamiento en fase estable	
3.10. Exacerbaciones	
3.11. Tratamiento de las exacerbaciones	
3.12. Comentario	
4. Hipótesis.....	34
5. Objetivos	35
6. Material y métodos	36
6.1. Diseño del estudio	
6.2. Selección de pacientes	
6.3. Aspectos éticos	
6.4. Tamaño de la muestra	
6.5. Duración del estudio	

6.6. Análisis del estudio	
6.7. Variables a evaluar en los pacientes a incluir en el estudio	
7. Resultados	42
8. Discusión	85
8.1. Factores de riesgo	
8.2. Comorbilidades	
8.3. Exacerbaciones	
8.4. Tratamiento	
8.5. Marcadores pronósticos	
8.6. Seguimiento tras el alta	
9. Conclusiones.....	107
10. Bibliografía.....	110
11. Anexos.....	138
11.1. Cuestionario CAT (<i>COPD –chronic obstructive pulmonary disease- Assessment Test</i>).	
11.2. Escala HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>).	
11.3. Escala LCADL (<i>London Chest Activity of Daily Living</i>).	
11.4. Índice de comorbilidad de Charlson.	
11.5. Autorización del comité de ética e investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.	
11.6. Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado.	
11.7. Cuestionario de recogida de datos.	
11.8. Mortalidad y factores asociados al reingreso en los pacientes dados de alta por una exacerbación aguda de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).	

1. RESUMEN

Introducción: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un problema importante de salud pública, debido a su elevada prevalencia y morbimortalidad. Las agudizaciones de la enfermedad son comunes, y a menudo se asocian a ingresos hospitalarios. Estas exacerbaciones provocan una morbilidad y mortalidad significativas y son responsables de la mayor parte de la carga social y económica de la EPOC.

Objetivos: estudiar la prevalencia de las diferentes comorbilidades asociadas a la EPOC, además de su relación con algunos biomarcadores, la repercusión sobre el consumo de recursos sanitarios y su influencia en el pronóstico y la mortalidad, en los pacientes ingresados por una exacerbación aguda de su enfermedad en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre el 1 de junio de 2014 y el 30 de abril de 2016; analizar la influencia de la EPOC sobre el estado mental y la calidad de vida relacionada con la salud de estos enfermos; y determinar los factores clínicos que se asocian al reingreso en estos pacientes con EPOC y comorbilidad asociada.

Material y métodos: se trata de un estudio prospectivo, observacional y no intervencionista, en el que se recogen, entre otras variables, características clínicas, cuestionarios de calidad de vida y actividad física, tratamiento y pruebas complementarias, con un seguimiento a 3 meses.

Resultados: se han incluido en el estudio 143 pacientes, el 88,9% varones, con una edad media de $72,76 \pm 9,72$ años y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) medio de $47,23 \pm 19,44\%$. El índice de comorbilidad de Charlson medio fue de $2,02 \pm 1,20$. La comorbilidad asociada a la EPOC con más frecuencia fue la hipertensión arterial (HTA) (71%), seguida de la cardiopatía (49,1%), la dislipemia (DL) (47,4%) y la diabetes mellitus (DM) (30,8%). Los pacientes presentaron unos valores medios de proteína C reactiva (PCR) y fracción N-terminal del propeptido natriurético cerebral (Nt-proBNP) elevados. La puntuación media del cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*) fue de $12,45 \pm 6,87$ y la de la escala LCADL (*London Chest Activity of Daily Living*) de $24,50 \pm 12,73$. En la escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) la puntuación media fue de $6,96 \pm 6,50$ puntos y obtuvimos un resultado de 5,6% casos probables en la subescala de depresión y de 4,9% casos probables en la subescala de ansiedad. El 36,4% de los pacientes reingresaron durante los 3 meses de seguimiento (de ellos el 1,4% en la Unidad de Cuidados Intensivos - UCI-). En el análisis multivariante se observó que los factores asociados de forma independiente al reingreso fueron el FEV₁ (OR 0,973; IC 95% 0,949-0,996) y la existencia de anemia (OR 7,247; IC 95% 1,403-37,425). Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían una mayor edad que los que no fallecieron ($80,33 \pm 4$ vs. $72,22 \pm 9,79$ años, $p < 0,05$) y una puntuación total más elevada en el cuestionario CAT ($18,10 \pm 7$ vs. $12,02 \pm 6,70$ puntos, $p < 0,05$), en la escala LCADL ($42,50 \pm 20,55$ vs. $23,13 \pm 10,88$ puntos, $p < 0,05$) y en la escala HADS para la subescala de depresión ($7,50 \pm 4,84$ vs. $3,25 \pm 3,25$ puntos, $p < 0,05$). Sin embargo, los sujetos que fallecieron presentaban un índice de masa corporal (IMC) más bajo que los que no fallecieron ($24,22 \pm 4,15$ vs. $27,17 \pm 5$ kg/m², $p < 0,05$) y una distancia recorrida en el test de la

marcha de 6 minutos (TM6M) menor ($105 \pm 115,54$ vs. $263,91 \pm 112,13$ metros, $p < 0,05$).

Conclusión: la comorbilidad que se asoció a la EPOC con más frecuencia fue la HTA, seguida de la cardiopatía, la DL y la DM. Los pacientes del estudio presentaron unos valores medios de PCR y un Nt-proBNP elevados, sin que se encontrara asociación significativa entre estos parámetros y la comorbilidad, el pronóstico o la mortalidad de estos enfermos. Mediante el cuestionario CAT y la escala LCADL se objetivó un impacto medio de la EPOC en la vida diaria de los sujetos con esta enfermedad y una ausencia de limitación grave relacionada con la disnea en las actividades de la vida diaria. El porcentaje de pacientes que reingresaron en los 3 meses de seguimiento tras el alta hospitalaria por exacerbación de EPOC fue del 36,4% (de ellos, el 1,4% requirió ingreso en la UCI). Los parámetros que se asociaron de forma independiente con el riesgo de reingreso fueron el FEV₁ y la anemia. Los pacientes que reingresaron presentaron una puntuación más elevada en el índice de Charlson que los que no lo hicieron. Así mismo, estos pacientes tuvieron una puntuación superior en la escala HADS, tanto en la subescala de ansiedad como en la de depresión, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los enfermos que fallecieron durante el seguimiento tenían una mayor edad que los que no lo hicieron, una puntuación total más elevada en el cuestionario CAT, en la escala LCADL y en la escala HADS para la subescala de depresión, un IMC más bajo y una menor distancia recorrida en el TM6M; además, presentaron una puntuación más baja en el índice de Charlson y una puntuación más alta en la escala HADS para la subescala de ansiedad, sin que se hallaran diferencias significativas.

Palabras clave: EPOC, exacerbaciones, comorbilidades, reingreso, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a major public health problem, due to its high prevalence and morbidity and mortality. Exacerbations of the disease are common, and are often associated with hospital admissions. These exacerbations cause significant morbidity and mortality and are responsible for most of the social and economic burden of COPD.

Objective: to study the prevalence of the different comorbidities associated with COPD, in addition to its relationship with some biomarkers, the impact on the consumption of health resources and its influence on prognosis and mortality in patients admitted for an acute exacerbation of their disease in the Pulmonology Department of the General University Hospital Gregorio Marañón between June 1, 2014 and April 30, 2016; analyze the influence of COPD on the mental state and quality of life related to the health of these patients; and to determine the clinical factors that are associated with readmission in these patients with COPD and associated comorbidity.

Material and methods: it is a prospective, observational and non-interventional study, which includes, among other variables, clinical characteristics, questionnaires of quality of life and physical activity, treatment and complementary tests, with a follow-up of 3 months.

Results: 143 patients were included in the study, 88,9% male, with a mean age of 72,76 \pm 9,72 years and a forced expiratory volume in the first second (FEV₁) mean of 47,23 \pm 19,44%. The average Charlson comorbidity index was 2,02 \pm 1,20. The most common

comorbidity associated with COPD was arterial hypertension (71%), followed by heart disease (49,1%), dyslipidemia (DL) (47,4%) and diabetes mellitus (DM) (30,8%). The patients presented high mean values of C-reactive protein (CRP) and N-terminal fraction of the brain natriuretic propeptide (Nt-proBNP). The mean score of the CAT questionnaire (COPD Assessment Test) was $12,45 \pm 6,87$ and that of the LCADL (London Chest Activity of Daily Living) scale of $24,50 \pm 12,73$. In the HADS scale (Hospital Anxiety and Depression Scale) the mean score was $6,96 \pm 6,50$ points and we obtained a result of 5,6% probable cases in the depression subscale and 4,9% probable cases in the anxiety subscale. 36,4% of patients readmitted during the 3 months of follow-up (of these, 1,4% in the Intensive Care Unit -ICU-). In the multivariate analysis, it was observed that the factors associated independently of readmission were FEV1 (OR 0,973, 95% CI 0,999-0,996) and the existence of anemia (OR 7,247, 95% CI 1,403-37,425). The patients who died during the follow-up were older than those who did not die ($80,33 \pm 4$ vs. $72,22 \pm 9,79$ years, $p < 0,05$) and had a higher total score in the CAT questionnaire ($18,10 \pm 7$ vs. $12,02 \pm 6,70$ points, $p < 0,05$), on the LCADL scale ($42,50 \pm 20,55$ vs. $23,13 \pm 10,88$ points, $p < 0,05$) and on the HADS scale for the subscale of depression ($7,50 \pm 4,84$ vs. $3,25 \pm 3,25$ points), $p < 0,05$). However, the subjects who died had a lower body mass index (BMI) than those who did not die ($24,22 \pm 4,15$ vs. $27,17 \pm 5$ kg/m², $p < 0,05$) and a distance traveled in the 6-minute walk test (6MWT) lower ($105 \pm 115,54$ vs. $263,91 \pm 112,13$ meters, $p < 0,05$).

Conclusion: comorbidity that was associated with COPD more frequently was hypertension, followed by heart disease, DL and DM. The patients in the study presented high mean values of CRP and Nt-proBNP, without finding a significant association between these parameters and the comorbidity, prognosis or mortality of

these patients. The CAT questionnaire and the LCADL scale showed an average impact of COPD on the daily life of subjects with this disease and an absence of severe limitation related to dyspnea in activities of daily living. The percentage of patients who readmitted at 3 months of follow-up after hospital discharge due to exacerbation of COPD was 36,4% (of these, 1,4% required admission to the ICU). The parameters that were independently associated with the risk of readmission were FEV₁ and anemia. Patients who re-entered had a higher score on the Charlson index than those who did not. Likewise, these patients had a higher score on the HADS scale, both in the anxiety subscale and in the depression subscale, although these differences were not statistically significant. The patients who died during follow-up were older than those who did not, had a higher total score on the CAT questionnaire, on the LCADL scale and on the HADS scale for the depression subscale, a lower BMI and a shorter distance traveled in the 6MWT; in addition, they presented a lower score on the Charlson index and a higher score on the HADS scale for the anxiety subscale, without finding significant differences.

Keywords: COPD, exacerbations, comorbidities, readmission, mortality.

2. ABREVIATURAS

ACOS: síndrome de overlap asma-EPOC.

ACV: accidente cerebrovascular.

AP: Atención Primaria.

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

BODE: *Body mass index, airflow Obstruction, Dysnea and Exercise capacity index.*

BQ: bronquiectasias.

CAT: *COPD Assessment Test.*

COPD: *chronic obstructive pulmonary disease.*

CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias.

DL: dislipemia.

DM: diabetes mellitus.

DMO: densidad mineral ósea.

ECLIPSE: *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints.*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

FVC: capacidad vital forzada.

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.

GesEPOC: Guía Española de la EPOC.

GINA: Iniciativa Global para el Asma.

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.*

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale.*

HADS-A: *HADS subscale anxiety.*

HADS-D: *HADS subscale depression.*

HAD: hemorragia digestiva alta.

HTA: hipertensión arterial.

ICS: corticosteroides inhalados.

IECAs: enzima convertidora de angiotensina.

IMC: índice de masa corporal.

Il-6: interleucina 6.

IPA: índice paquetes-año.

LABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada.

LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada.

LCADL: *London Chest Activity of Daily Living.*

mMRC: *Modified British Medical Research Council.*

Nt-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.

OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria.

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

PaO₂: presión arterial de oxígeno.

PCR: proteína C reactiva.

ProBNP: propéptido natriurético cerebral.

RANK-L: *Receptor Activator for Nuclear Factor Kappa B Ligand.*

SABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta.

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SOH: síndrome de obesidad-hipoventilación.

TACAR: tomografía computarizada de alta resolución.

TBC: tuberculosis.

TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VMI: ventilación mecánica invasiva.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

3. INTRODUCCIÓN

La EPOC es un problema importante de salud pública, debido a su elevada prevalencia y morbilidad en todo el mundo^{1,2}. Aunque los datos existentes sobre la prevalencia de esta enfermedad difieren de forma amplia, algunos estudios epidemiológicos a gran escala han estimado una prevalencia global de la EPOC del 11,7%¹. En la actualidad representa la cuarta causa de muerte a nivel mundial y se prevé que, para el año 2020, será la tercera¹. En relación con la mortalidad, más de 3 millones de personas fallecieron debido a la EPOC en 2012, lo que constituye un 6% de las muertes a nivel mundial¹.

3.1. Definición

En la última actualización de la guía GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) se define la EPOC como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por la existencia de síntomas respiratorios persistentes y una limitación al flujo aéreo, no completamente reversible, que se debe a alteraciones de las vías respiratorias y/o alveolares, generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos (principalmente el humo del tabaco)¹. La disminución al flujo aéreo está causada por una mezcla de enfermedad de las vías aéreas de pequeño calibre (bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima pulmonar (enfisema)¹. Además, existe un componente significativo de manifestaciones extrapulmonares, que contribuyen a aumentar la gravedad en muchos pacientes^{1,3,4}. El componente extrapulmonar incluye tanto los efectos sistémicos de la EPOC como la frecuente comorbilidad asociada a ella⁵.

3.2. Epidemiología

Según el último estudio epidemiológico multicéntrico realizado en nuestro país en el año 2007 (EPI-SCAN), se estima que el 10,2% de la población española de entre 40 y 80 años padece EPOC, lo que representa más de 2,1 millones personas, de las que el 15,1% son hombres y el 5,7% mujeres (tabla 1)^{6,7,8}. Según el mismo estudio, la media de infradiagnóstico de la EPOC en España es del 73%, siendo este problema más frecuente en mujeres (86%) que en hombres (67,6%)⁷. Actualmente está realizándose el análisis de la segunda edición de este estudio epidemiológico (EPI-SCAN II), que pretende valorar los cambios que se han producido en los últimos años. En unos resultados preliminares presentados en el 51º Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en junio de 2018, se ha indicado que la prevalencia actual de la enfermedad en la población española mayor de 40 años es del 12,4%, habiéndose detectado además un incremento del infradiagnóstico, que en la actualidad alcanza el 81,7% (88,2% en mujeres y 76% en hombres).

Tabla 1. Prevalencia de la EPOC según el estudio EPI-SCAN, realizado en el año 2007.

Prevalencia	%
Global:	10,2
- Hombres	15,1
- Mujeres	5,7
Oviedo	16,9
Barcelona	14,8
Madrid:	
- Hombres	13,7
- Mujeres	8,3
Córdoba	12,4
Huesca	11
Requena	9,9
Vic	9
Vigo	8,2
Vizcaya	8,2
Sevilla	8,1
Burgos	6,2

*Modificado de: Miravittles M, et al⁸.

3.3. Factores de riesgo

El principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC es el consumo de tabaco^{1,2}. Otros factores de riesgo relevantes son la contaminación atmosférica y la

exposición ambiental en el trabajo o doméstica resultante de la combustión de madera y otros combustibles de biomasa^{1,2,9}. Debido a ello, los individuos no fumadores también pueden desarrollar esta patología. La EPOC es el resultado de la exposición acumulativa a gases y partículas nocivas, combinada con una variedad de factores del huésped (factores genéticos como la deficiencia hereditaria severa de la alfa-1 antitripsina, hiperreactividad de las vías respiratorias y deficiente crecimiento pulmonar en la infancia)^{10,11,12,13}.

3.4. Manifestaciones clínicas

La disnea es el síntoma principal de la EPOC, además de ser el más limitante y una de las principales causas de la discapacidad asociada con la enfermedad, ya que provoca el abandono de las actividades que causan esta manifestación, con la consecuente inactividad, desentrenamiento muscular y aislamiento social del paciente, que le lleva a desarrollar cuadros de ansiedad y depresión, los cuales provocan, a su vez, más inactividad^{1, 14}.

La tos con expectoración está presente en hasta el 30% de los pacientes¹. La tos crónica es, con frecuencia, el primer síntoma de la EPOC, pudiendo ser productiva o improductiva¹. Los pacientes con EPOC suelen producir pequeñas cantidades de esputo con la tos; si tuvieran grandes cantidades de esputo habría que plantear la existencia de bronquiectasias subyacentes¹. Así mismo, la producción de esputo puede ser intermitente. También pueden aparecer sibilancias y opresión torácica. Este último síntoma suele manifestarse tras el esfuerzo, está mal localizada y puede deberse a la contracción isométrica de los músculos intercostales¹. En cualquier caso hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de la EPOC pueden variar de un día a otro, incluso en un mismo día¹.

3.5. Diagnóstico

La espirometría es imprescindible para realizar el diagnóstico de la EPOC. La existencia de una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) post-broncodilatación inferior a 0,70 confirma una limitación persistente al flujo aéreo y el diagnóstico de EPOC en pacientes con síntomas asociados (disnea, tos crónica o expectoración) y exposición significativa a factores de riesgo^{1,2}.

3.6. Estratificación del riesgo

Para la clasificación de la EPOC, según la guía GOLD, se debe determinar la gravedad de la limitación al flujo aéreo mediante una espirometría (tabla 2); posteriormente debe evaluarse la disnea mediante una escala sencilla, siendo la más utilizada la mMRC (*Modified British Medical Research Council*), que además tiene una buena relación con otras medidas de salud y es una variable predictora de mortalidad (tabla 3), o los síntomas mediante el cuestionario CAT; y, por último, hay que determinar la historia de exacerbaciones durante el año anterior^{1,15,16,17}. Según el grado de disnea y el cuestionario CAT, pueden establecerse dos grandes grupos de pacientes con EPOC: los que presentan pocos síntomas (grupos A y C) y los que tienen más síntomas (grupos B y D), presentado estos últimos al menos un grado de disnea de 2 de la mMRC o 10 puntos en el cuestionario CAT¹. Así mismo, pueden establecerse dos grupos dependiendo del número de exacerbaciones moderadas o graves sufridas en el año previo: los que tienen más riesgo de sufrir exacerbaciones en el futuro (grupos C y D), si han presentado al menos dos exacerbaciones o un ingreso hospitalario, y los que no lo tienen (grupos A y B)¹. De esta forma se establecen los cuatro grupos de la EPOC según la normativa GOLD: el grupo A (pocos síntomas y escaso riesgo de

exacerbaciones), el grupo B (más síntomas, pero escaso riesgo de exacerbaciones), el grupo C (pocos síntomas, pero con riesgo de exacerbaciones) y el grupo D (más síntomas y riesgo de exacerbaciones) (figura 1)¹.

Tabla 2. Clasificación de la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con EPOC según la guía GOLD 2019.

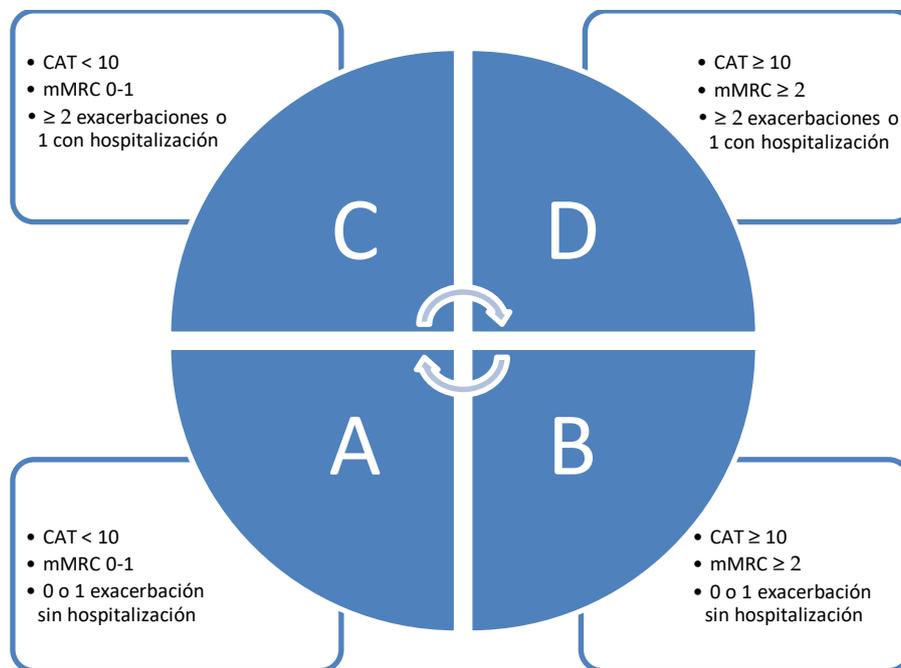
Clasificación de la obstrucción	En pacientes con $FEV_1/FVC < 0,70$ (basado en FEV_1 postbroncodilatación)
Leve. GOLD 1	$FEV_1 \geq 80$ % predicho
Moderada. GOLD 2	$50 \% \leq FEV_1 < 80$ % predicho
Grave. GOLD 3	$30 \% \leq FEV_1 < 50$ % predicho
Muy grave. GOLD 4	$FEV_1 < 30$ % predicho

Tabla 3. Escala de disnea mMRC modificada.

Grado	Actividad
0	Disnea sólo ante actividad física muy intensa.
1	Disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada.
2	Incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad.
3	Disnea que obliga a parar antes de los 100 metros, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano.
4	Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio.

Figura 1. Evaluación ABCD. Clasificación según síntomas y exacerbaciones.

GOLD 2019.



3.7. Otras herramientas de valoración

El cuestionario CAT, desarrollado por Paul W. Jones et al en el año 2009, es un instrumento breve y sencillo cuyo objetivo es evaluar el impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes con esta enfermedad y monitorizar su evolución¹⁸. Consta de un total de 8 ítems: 4 de ellos valoran síntomas relativos a la disnea, la tos y la expectoración, mientras que el resto se refieren a limitaciones para las actividades de la vida diaria y al sueño¹⁸. Las puntuaciones de cada apartado van desde 0 (nunca) a 5 puntos (siempre), con una suma total que puede ir desde 0 (mejor percepción de la calidad de vida) hasta 40 puntos (peor percepción de la calidad de vida). En base a ello, se considera bajo impacto una puntuación total de 1 a 10 puntos, impacto medio de 11 a 20 puntos, impacto alto de 21 a 30 puntos e impacto muy alto de 31 a 40 puntos¹⁹. La guía GOLD recomienda su empleo cada 2-3 meses para detectar cambios que sugieran

diferencias clínicamente significativas en el estado de salud de los enfermos (un aumento de la puntuación total de 2 puntos en test sucesivos) (anexo 1)¹.

La escala HADS es una herramienta breve y fácil de usar, que se desarrolló para evaluar la ansiedad y la depresión en pacientes con enfermedad y en la población general, tanto para el medio hospitalario como en la comunidad²⁰. Consta de 14 ítems que se dividen en dos subescalas: ansiedad (HADS-A) y depresión (HADS-D). El HADS-A incluye elementos como tensión, preocupación, miedo, pánico, dificultades para relajarse e inquietud. El HADS-D incluye elementos que miden principalmente la anhedonia²⁰. Las respuestas se califican desde 0 a 3 puntos, con una puntuación total de 0 a 42 o para cada subescala por separado de 0 a 21, considerándose normal de 0 a 7 puntos, caso probable (o ansiedad/depresión leve) de 8 a 10 puntos y caso de ansiedad o depresión si más de 11 puntos (ansiedad/depresión moderada de 11 a 14 puntos y severa de 12 a 21 puntos) (anexo 2)²⁰.

La escala LCADL es una herramienta económica y fácil de usar, destinada a evaluar la disnea durante las actividades diarias, siendo válida para valorar y monitorizar el deterioro funcional relacionado con la disnea en pacientes con EPOC^{21,22}. Consta de 15 ítems, que se dividen en cuatro dominios: autocuidado, actividades domésticas, actividad física y actividades de ocio; una puntuación igual o superior al 50% indica una limitación grave relacionada con la disnea en las actividades de la vida diaria (anexo 3)²².

3.8. Comorbilidades

Las comorbilidades son frecuentes en la historia natural de la EPOC. Pueden ser causales (enfermedades en las que el tabaco es la causa, como el cáncer de pulmón o la como la cardiopatía isquémica), una complicación (hipertensión pulmonar o

insuficiencia cardíaca), una coincidencia (trastornos relacionados con la edad avanzada como la HTA, la DM, la depresión o la artrosis) o una interurrencia (un proceso agudo limitado en el tiempo, como una infección respiratoria)¹¹. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC son la patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias o ictus), la HTA, la DM, las infecciones respiratorias, el cáncer (en especial el cáncer de pulmón), la insuficiencia renal, la osteoporosis, las enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), la anemia y la enfermedad vascular periférica^{2,5,11,23}. La prevalencia de cada una de ellas varía ampliamente en diferentes estudios, habiendo experimentado así mismo cambios en los últimos años^{3,11}. Pueden ser las verdaderas responsables de las exacerbaciones y del deterioro clínico en la EPOC, sin olvidar el impacto negativo que puede tener una enfermedad exacerbada sobre los otros procesos^{3,24,25}. La presencia de comorbilidades en la EPOC incrementa el coste anual y constituye un factor predictivo de mortalidad en los pacientes con dicha patología^{11,26}. Adicionalmente, se ha observado una asociación de la comorbilidad con la necesidad de ingreso, la duración de la estancia hospitalaria, los reingresos y el pronóstico a corto y largo plazo^{3,25,27}.

El índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la supervivencia a largo plazo (a los diez años) en función de la edad y de las comorbilidades del sujeto²⁸. Este índice consta de 19 ítems, además de la edad, que se ha demostrado que si están presentes influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del paciente, considerándose ausencia de comorbilidad de 0 a 1 punto, comorbilidad baja 2 puntos y alta mayor de 3 puntos (anexo 4)²⁸.

3.9. Tratamiento de la fase estable

El tratamiento farmacológico puede reducir los síntomas, el riesgo y la gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud, la tolerancia al ejercicio y el pronóstico de los pacientes con EPOC^{1,2}. La mayor parte de los fármacos se administran por vía inhalada. Se ha postulado un modelo para el inicio y para la posterior escalada o desescalada del tratamiento según la dinámica de los síntomas y el riesgo de las exacerbaciones¹.

A todos los pacientes del grupo A se les debe ofrecer un tratamiento broncodilatador por su efecto sobre la disnea, prefiriéndose los de acción larga (excepto en los pacientes que sólo presentan disnea de forma ocasional): agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA), agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de acción corta (SAMA), antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA)¹.

En los pacientes del grupo B el tratamiento inicial debe ser un broncodilatador de acción prolongada (LAMA o LABA), recomendándose el uso combinado de dos broncodilatadores si persiste la disnea¹.

En los pacientes del grupo C la terapia inicial debe ser un broncodilatador de acción prolongada, recomendándose un LAMA. Si, a pesar de ello, persisten con exacerbaciones pueden beneficiarse de la adición de otro broncodilatador de acción prolongada (LABA + LAMA) o de una combinación de un LABA y un corticosteroide inhalado (ICS), siendo de elección la primera opción por el riesgo de desarrollar neumonía por los ICS^{1,29}.

En los pacientes del grupo D se recomienda iniciar la terapia con LAMA o una combinación de LABA + LAMA si son pacientes altamente sintomáticos con un valor de CAT > 20 (en los pacientes con fenotipo mixto asma-EPOC o con un recuento de eosinófilos en sangre > 300 células/ μ l la combinación LABA + ICS es de elección)¹. Si,

a pesar de ello, persisten con exacerbaciones pueden cambiar a LABA + ICS o escalar a triple terapia (LABA + LAMA + ICS)¹. Si continúan con exacerbaciones se recomienda añadir diferentes fármacos como el roflumilast (cuando el FEV₁ es < 50%, existe bronquitis crónica o han presentado una o más hospitalizaciones en el año previo), un macrólido (mejor evidencia con azitromicina) o suspender los ICS^{1,2,30,31}.

A todos los pacientes con EPOC se les debe recomendar el abandono del hábito tabáquico, ya que es la única medida que detiene la evolución de la enfermedad^{1,2,32,33}, además de la vacunación antigripal y antineumocócica^{1,2,34,35,36,37}. La rehabilitación pulmonar está recomendada en los pacientes con síntomas graves o exacerbaciones frecuentes (grupo B, C y D)^{1,2}.

La oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) durante, al menos, 15-16 horas al día consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipoxémica (presión arterial de oxígeno -PaO₂- a nivel del mar inferior a 55 mmHg o de entre 55 y 60 mmHg si hay datos de daño por hipoxemia como arritmias, cor pulmonare, insuficiencia cardíaca derecha, poliglobulia o alteraciones de la función intelectual) comprobada en 2 gasometrías realizadas en fase estable y separadas entre sí 3 semanas, sin exacerbaciones en los 3 meses previos^{1,2,38,39}. El flujo de oxígeno debe ser el necesario para conseguir alcanzar una PaO₂ mayor de 60 mmHg o una saturación arterial de hemoglobina del 90%, sin producir hipercapnia ni acidosis^{38,39}. En los pacientes con EPOC que sólo presentan desaturación durante la noche, la oxigenoterapia nocturna no ha demostrado mejorar la supervivencia. No obstante se recomienda, con un bajo nivel de evidencia, en los pacientes con desaturación nocturna (saturación < 90% más del 30% del registro) y secuelas relacionadas con la hipoxia (poliglobulia o insuficiencia cardíaca derecha)^{38,39}.

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) mejora la supervivencia en pacientes con EPOC con hipercapnia diurna crónica y exacerbaciones previas por insuficiencia respiratoria aguda^{1,40}. Sus objetivos son corregir la hipercapnia y la acidosis respiratoria producidas por la hipoventilación alveolar, disminuir el trabajo ventilatorio y mejorar la función de la musculatura respiratoria^{40,41,42,43,44}.

3.10. Exacerbaciones

El curso de la enfermedad puede verse alterado por las exacerbaciones. Estos episodios representan un importante problema de salud pública, generando en España el 10-12% de las consultas de atención primaria, el 1-2% de todas las visitas a urgencias y cerca del 10% de los ingresos médicos⁴⁵. Todo ello genera elevados gastos económicos, hasta el punto de que alrededor del 60% del coste global de la EPOC es atribuible a las exacerbaciones. Además, estos episodios de empeoramiento de la enfermedad contribuyen al deterioro de la salud de los pacientes, a una disminución progresiva de su función pulmonar y a una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud^{45,46,47}. A pesar de todo ello, la definición exacta de una exacerbación ha sido un tema controvertido. Inicialmente se partió del consenso de Aspen, realizado por un grupo de expertos en 1999, que definía la exacerbación de EPOC como un empeoramiento mantenido de la condición del paciente a partir de su estado estable, más allá de las variaciones cotidianas habituales, que es agudo y requiere un cambio en la medicación habitual⁴⁸. Actualmente se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios (un incremento de la disnea, un aumento de la expectoración, un cambio en el aspecto del esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas) que requiere un tratamiento adicional y que puede desencadenarse por diversos factores. Entre las causas más frecuentes se encuentran la infección de las vías aéreas y los factores

estresantes medioambientales, aunque otras patologías concomitantes o comorbilidades pueden desencadenar o complicar dichas agudizaciones^{1,45}. La fisiopatología de la exacerbación de la EPOC es multifactorial, siendo la inflamación bronquial y la consecuente hiperinsuflación dinámica los factores que más influyen⁴⁵. Un 50-70% de las exacerbaciones de la EPOC son atribuibles a infecciones respiratorias (virus en el 30% o bacterias potencialmente patógenas en el 50-70%), destacando como patógenos habituales el *Haemophilus influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae*, que ocasionan el 80-90 % de las exacerbaciones bacterianas⁴⁵. Las exacerbaciones de la EPOC se clasifican según la guía GOLD como leves (requieren tratamiento sólo con broncodilatadores de acción corta), moderadas (necesitan tratamiento con broncodilatadores de acción corta más antibióticos o corticoesteroides orales) o graves (requieren una hospitalización o acudir al servicio de urgencias y pueden asociarse a insuficiencia respiratoria aguda)¹. Las exacerbaciones aumentan la predisposición a nuevos episodios, siendo el mejor predictor de las mismas la historia previa de exacerbaciones⁴⁹. Existen factores de riesgo que facilitan la instauración de una exacerbación. Entre ellos se encuentran los siguientes: edad avanzada, gravedad de la EPOC (disnea, FEV₁ bajo, PaO₂ baja), historia de exacerbaciones previas, hipersecreción mucosa bronquial crónica, inflamación (mayor en vía aérea y sistémica), carga bacteriana en fase estable y comorbilidad (cardiovascular, ansiedad-depresión, miopatía, enfermedad por reflujo)^{22,50}. Otra condición a tener en cuenta es la estacionalidad, siendo más frecuentes las exacerbaciones en invierno que en verano, probablemente por la presencia de virus respiratorios en el ambiente frío, el hacinamiento de personas por el clima y una posible respuesta inmunológica disminuida⁵¹. Por otro lado, existen factores que se asocian a una evolución desfavorable de la exacerbación, entre los que se encuentran los siguientes: edad

avanzada, índice de masa corporal bajo, presencia de enfermedades concomitantes, hospitalizaciones previas por exacerbación de EPOC, gravedad de la propia exacerbación y necesidad de oxigenoterapia⁵². Así mismo, el pronóstico a largo plazo tras una hospitalización por exacerbación de EPOC es desfavorable, llegando a una tasa de mortalidad a los 5 años del 50%⁵³.

Otro problema importante son los reingresos hospitalarios precoces en los 30 días posteriores a un alta por agudización de EPOC. Ellos se asocian a una duración más prolongada de la hospitalización en comparación al ingreso inicial, una mayor mortalidad y un coste más elevado^{12,54,55}. Entre los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC, el 20% y el 35% requieren reingreso dentro de los 30 y 90 días respectivamente⁵⁵. Un número significativo de estas readmisiones precoces se considera potencialmente prevenible⁵⁶. Se han encontrado tasas más elevadas de rehospitalización por exacerbación de EPOC a los 30 días entre los pacientes de raza afroamericana, los mayores de 65 años, los varones, los de ingresos económicos más bajos, los de peor función pulmonar y enfermedad más grave, los que tienen comorbilidades múltiples, incluyendo ansiedad, depresión y osteoporosis, y los que han tenido hospitalizaciones previas^{54,56,57}. Por otro lado, las probabilidades de reingreso hospitalario son menos frecuentes en los pacientes que han recibido tratamiento con esteroides y antibióticos durante el ingreso índice y en los que han tenido seguimiento médico dentro de los 30 días posteriores al alta^{56,58}.

3.11. Tratamiento de las exacerbaciones

Los tres fármacos que frecuentemente se usan para las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos¹. Más del 80%

de las exacerbaciones se tratan de forma ambulatoria con estos tres agentes farmacológicos⁴⁹.

Se recomienda como tratamiento inicial para una exacerbación aguda el uso de un SABA combinado o no con un SAMA^{1,59}. El tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada debe iniciarse lo antes posible una vez estabilizado el paciente¹.

Los corticosteroides sistémicos pueden mejorar la función pulmonar (FEV₁) y la oxigenación, y reducir el tiempo de recuperación y de hospitalización¹.

Los antibióticos están indicados cuando el paciente cumple al menos dos de las siguientes situaciones y uno de ellos es la purulencia del esputo: aumento de la disnea, aumento de la expectoración o aumento de la purulencia del esputo. Pueden disminuir el tiempo de recuperación y de hospitalización, el riesgo de recaídas precoces y el fracaso del tratamiento¹. La terapia no debería durar más de 5 a 7 días⁶⁰.

En pacientes con hipoxemia hay que considerar la oxigenoterapia para conseguir una saturación del 88-92%⁶¹.

La VMNI es preferible a la ventilación mecánica invasiva (VMI) al inicio en pacientes con exacerbación de EPOC y acidosis respiratoria, insuficiencia respiratoria hipoxémica a pesar de oxigenoterapia o disnea grave con signos de fatiga muscular respiratoria, ya que mejora el intercambio de gases, disminuye el trabajo respiratorio, la necesidad de intubación, la estancia hospitalaria y mejora la supervivencia^{1,45,62}.

3.12. Comentario

Debido a la alta prevalencia de la EPOC, los elevados costes que genera, la implicación en la calidad de vida de los pacientes y su morbimortalidad, parece importante estudiar las comorbilidades y reconocer los factores asociados a las

exacerbaciones y a los reingresos hospitalarios en los pacientes con EPOC, para poder así instaurar actuaciones destinadas a reducir estos procesos.

4. HIPÓTESIS

En los últimos años ha habido un aumento del número de pacientes con EPOC de edad avanzada, alteración funcional grave o muy grave y comorbilidad acompañante significativa, atendidos en los servicios de Neumología de nuestro entorno. Paralelamente ha ido cobrando importancia, de una manera creciente, la necesidad de realizar una valoración de la afectación multisistémica en estos enfermos. De esta forma, se ha ampliado la visión que los neumólogos tienen sobre la EPOC y, como consecuencia, ha cambiado la atención percibida por los propios pacientes.

Por otro lado, la valoración completa de este tipo de enfermos exige la recogida de un amplio número de variables incluyendo, además de las características pulmonares y extrapulmonares de la propia EPOC, las diferentes comorbilidades asociadas y su influencia en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. Así mismo, el manejo de las diferentes comorbilidades puede influir en las pautas de tratamiento establecidas en las normativas de manejo de la EPOC.

El presente estudio plantea la hipótesis de que los pacientes con EPOC presentan comorbilidades asociadas con una elevada frecuencia y que su pronóstico es variable en función de las mismas.

5. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es:

- 1) Estudiar la prevalencia de las diferentes comorbilidades asociadas a la EPOC en los pacientes ingresados por una exacerbación aguda de su enfermedad en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Los objetivos secundarios son:

- 2) Determinar la relación existente entre algunos biomarcadores y la comorbilidad, el pronóstico o la mortalidad en la EPOC.
- 3) Analizar la influencia de la EPOC sobre el estado mental y la calidad de vida relacionada con la salud de estos enfermos.
- 4) Conocer la repercusión de las comorbilidades asociadas a la EPOC sobre el consumo de recursos sanitarios en estos enfermos.
- 5) Determinar qué factores clínicos se asocian al reingreso en los pacientes con EPOC y comorbilidad asociada.
- 6) Evaluar la influencia de la comorbilidad en el pronóstico y la mortalidad de la EPOC.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo y observacional, con un seguimiento a 3 meses, no intervencionista.

6.2. Selección de los pacientes

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes, varones o mujeres, con diagnóstico previo de EPOC, definida por criterios GOLD (antecedentes de haber fumado al menos 10 paquetes-año y espirometría que demuestre la existencia de una relación $FEV_1/FVC < 70\%$ tras la realización de una prueba broncodilatadora), que ingresaron en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón durante el periodo del estudio.

Se excluyeron los pacientes que no dieron su consentimiento por escrito, aquellos en los que no fue posible realizar un adecuado seguimiento y los que no poseían un conocimiento suficiente del castellano.

6.3. Aspectos éticos

El proyecto se ha realizado respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial así como la legislación vigente para estudios observacionales y previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (anexo 5).

Antes de la inclusión del paciente en el estudio se le explicó verbalmente y por escrito su naturaleza, solicitando el consentimiento informado escrito del paciente o un

familiar cercano (anexo 6). Tras la obtención del consentimiento informado, se realizó la recogida de datos y se solicitaron las exploraciones complementarias requeridas en el estudio. Toda la información es considerada como confidencial y el acceso a ella está protegido convenientemente.

6.4. Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó para estimar la tasa de pacientes que requieren un reingreso hospitalario antes de los 3 meses tras el alta de una hospitalización por exacerbación de EPOC. Considerando un intervalo de confianza del 95% (o un error alfa de 0,05) y una tasa del 30% de reingresos, para una precisión de +/- 8% se necesitan incluir en el estudio al menos 127 individuos. Se estimó que podría haber hasta un 10% de pérdidas durante el seguimiento, por lo que finalmente se fijó el tamaño muestral en al menos 141 individuos.

6.5. Duración del estudio

El periodo de inclusión de pacientes en el estudio se extiende desde el 1 de junio de 2014 al 30 de abril de 2016. Se realizó un seguimiento a los 3 meses del alta, hasta el 31 de julio de 2016. Los resultados se analizaron desde septiembre de 2016 hasta junio 2017.

6.6. Análisis del estudio

Los datos generales del estudio se introdujeron en una base de datos diseñada para tal efecto mediante el sistema Microsoft Access y fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. Los datos cuantitativos se expresaron como la media de la variable con su desviación estándar y los datos cualitativos se

expusieron en forma de porcentaje, excepto en las características en función de la presencia o no de eosinofilia donde las variables numéricas se expresaron como mediana (percentil 25-percentil 75) y las variables categóricas como porcentaje.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para evaluar los factores asociados a las visitas a urgencias y los reingresos tras el alta. Se tomaron como significativos los valores $p < 0,05$.

6.7. Variables a evaluar en los pacientes a incluir en el estudio

Una vez hospitalizado el paciente, después de comprobar que cumplía los criterios de inclusión y de obtener el consentimiento por escrito, se recogieron las siguientes variables (anexo 7):

a) Causa de ingreso.

b) Criterio de exacerbación:

- Aumento de la disnea, aumento de la expectoración, cambio en la coloración del esputo.

c) Variables clínicas basales:

- Número de historia clínica y número de teléfono (se disocia el número de historia clínica de los pacientes con el objetivo de mantener la confidencialidad de los mismos; lo mismo ocurre con la recogida de datos del teléfono), fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla, IMC, fecha de ingreso, fecha de alta, nivel socioeconómico, situación social, alcoholismo, hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador -especificar años sin fumar-), índice paquetes-año (IPA), gravedad de la EPOC (FEV_1).
- Comorbilidad: ninguna, HTA, DL, DM sin evidencia de afectación de órganos diana, diabetes con afectación de órganos diana, síndrome

metabólico, cardiopatía (cardiopatía isquémica tipo angor o infarto de miocardio, arritmia cardíaca, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, otra cardiopatía), enfermedad arterial periférica, enfermedad neurológica (accidente cerebrovascular -ACV- previo con pocas secuelas, hemiplejía, demencia, otras enfermedades neurológicas), enfermedades respiratorias previas (asma, tuberculosis -TBC- previa, bronquiectasias -BQ- localizadas, BQ difusas, fibrosis, derrame pleural, enfermedad tromboembólica, síndrome de obesidad-hipoventilación -SOH-, síndrome de apneas-hipopneas del sueño -SAHS-), enfermedades del tejido conectivo, enfermedades digestivas (reflujo gastroesofágico, ulcus gastroduodenal, hemorragia digestiva alta (HDA) previa, hepatopatía crónica leve, hepatopatía crónica con hipertensión portal), enfermedades renales (insuficiencia renal crónica leve-moderada, insuficiencia renal crónica moderada/grave con creatinina > 3 mg/dl), enfermedades del aparato locomotor (enfermedad neuromuscular, cifoescoliosis, osteoporosis, artropatía degenerativa, fracturas óseas previas, artritis, algias osteomusculares), neoplasias (cáncer de pulmón, leucemia aguda o crónica, linfoma, tumor o neoplasia sólida con metástasis o sin metástasis), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) definido (no únicamente virus de inmunodeficiencia humana -VIH- positivo), anemia, enfermedades psiquiátricas (ansiedad, depresión), hipertrofia benigna de próstata, insomnio, enfermedades oculares (cataratas, glaucoma).

- Número de ingresos hospitalarios previos por EPOC en el último año, número de ingresos previos en UCI en el último año, número de episodios

previos con necesidad de ventilación mecánica (no invasiva e invasiva), número total de exacerbaciones en el último año.

- Tratamiento previo:

○ Para la EPOC: beta-adrenérgicos de acción corta, anticolinérgicos de acción corta, beta-adrenérgicos de acción prolongada, anticolinérgicos de acción prolongada, corticoides inhalados, terapia combinada (LABA + ICS), corticoides orales, teofilinas, mucolíticos, antioxidantes (N-acetilcisteína), oxigenoterapia domiciliaria, ventilación mecánica no invasiva.

○ Para las comorbilidades: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), β -bloqueantes, antidiabéticos, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes orales, ansiolíticos, antidepresivos, vacunación antigripal en el año previo, vacunación antineumocócica previa, otros (especificar).

d) Cuestionarios específicos:

- Índice de comorbilidad de Charlson, CAT, HADS, LCADL.

e) Variables analíticas:

- Hemograma, bioquímica sanguínea, estudio de anemia, PCR, fibrinógeno, marcadores cardíacos (Troponina T, Nt-proBNP), gasometría arterial.

f) Electrocardiograma.

g) Ecocardiograma transtorácico.

h) Pruebas funcionales respiratorias:

- Espirometría (basal y post-broncodilatación), test de difusión, pletismografía, TM6M.

i) Variables de seguimiento (a los 3 meses):

- Consumo de recursos: visitas a urgencias, reingresos hospitalarios.
- Estado de supervivencia, es decir, si el paciente sigue vivo, ha fallecido (la causa de dicho fallecimiento) o ha sido una pérdida.

7. RESULTADOS

Se reclutaron 143 pacientes, con una edad media de $72,76 \pm 9,72$ años. El 88,9% de ellos eran varones. En relación al hábito tabáquico, el 3,5% eran no fumadores, el 21,8% fumadores activos y el 74,7% exfumadores. Con respecto al hábito enólico, el 78,9% eran no bebedores, el 4,9% bebedores activos y el 16,2% exbebedores. El IMC medio fue de $26,97 \pm 4,99$ kg/m² (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio (n=143).

Parámetro	Valor
Edad (años), m (DE)	72,76 (9,72)
Sexo:	
- Varón (%)	88,9
- Mujer (%)	11,1
Tabaco:	
- No fumador (%)	3,5
- Fumador activo (%)	21,8
- Exfumador (%)	74,7
Alcohol:	
- No bebedor (%)	78,9
- Bebedor (%)	4,9
- Exbebedor (%)	16,2
Índice de masa corporal (kg/m ²), m (DE)	26,97 (4,99)
Índice de Charlson, m (DE)	2,02 (1,29)

En lo que se refiere al tabaquismo, el número medio de paquetes-año entre los fumadores o exfumadores fue de $57,45 \pm 35,13$. La edad media de inicio del hábito tabáquico de forma diaria fue $16,80 \pm 4,14$ años. Los exfumadores llevaban una media de $15,09 \pm 11,20$ años sin fumar (tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes en cuanto al hábito tabáquico (n=143).

Parámetro	Valor medio (DE)
Índice paquetes/año (IPA)	57,45 (35,13)
Edad de inicio (fumar diariamente)	16,80 (4,14)
Exfumador, años sin fumar	15,09 (11,20)

En relación al nivel de educación de los pacientes del estudio, el 2,1% no sabía leer o escribir, el 28,6% tenía estudios primarios incompletos, el 40,6% estudios primarios completos, el 16,1% estudios secundarios y el 12,6% estudios superiores. Con respecto al estado civil, el 73,4% estaban casados o en pareja, el 12,6% viudos, el 7,7% solteros y el 6,3% divorciados o separados. El 4,9% de los pacientes durante su vida laboral realizó actividades pertenecientes al sector productivo primario, de los cuales el 2,8% se dedicó a la agricultura, el 1,4% a la ganadería y el 0,7% a la minería. El 45,5% de los pacientes realizó actividades pertenecientes al sector secundario, de ellos el 28,7% se dedicó a la construcción y el 16,8% a la industria. El 49,6% de los pacientes realizó actividades pertenecientes al sector terciario, dedicándose el 18,9% a servicios a empresas, el 8,3% al comercio, el 4,2% a la hostelería y al turismo, el 4,2% al transporte y comunicación, y el 4,2% al servicio doméstico, el 3,5% a actividades financieras, el 2,8% a la administración pública (seguridad y defensa, justicia), el 2,1% a los servicios públicos (educación, sanidad, atención a la dependencia) y el 1,4% al ocio/cultura/deporte/espectáculos. En cuanto a la situación laboral, el 88,8% de los pacientes percibía una jubilación, el 3,5% tenía trabajo activo, el 2,8% estaba en paro, el 2,8% tenía una incapacidad laboral permanente, el 0,7% una incapacidad laboral transitoria y el 1,4% se encontraba en otra condición. En lo referente a la situación social, el 62,7% de los pacientes vivía con su pareja, el 24,6% con familiares, el 12% solo y el 0,7% en una residencia de ancianos (tabla 3).

Tabla 3. Características socio-demográficas de los pacientes del estudio (n=143).

Parámetro	%
Nivel de educación	
- No sabe leer o escribir	2,1
- Estudios primarios incompletos	28,6
- Estudios primarios completos	40,6
- Estudios secundarios	16,1
- Estudios superiores	12,6
Estado civil	
- Casado o en pareja	73,4
- Viudo	12,6
- Soltero	7,7
- Divorciado/separado	6,3
Ocupación vida laboral:	
Sector primario	
- Agricultura	2,8
- Ganadería	1,4
- Minería	0,7
Sector secundario	
- Construcción	28,7
- Industria	16,8
Sector terciario	
- Servicios a empresas	18,9
- Comercio	8,3
- Hostelería y turismo	4,2
- Transporte y comunicación	4,2
- Servicio doméstico	4,2
- Actividades financieras	3,5
- Administración pública (seguridad y defensa, justicia)	2,8
- Servicios públicos (educación, sanidad, atención a la dependencia)	2,1
- Ocio, cultura, deporte y espectáculos	1,4
Situación laboral actual	
- Jubilado	88,8
- Trabajo activo	3,5
- Parado	2,8
- Incapacidad laboral permanente	2,8
- Incapacidad laboral transitoria	0,7
- Trabajo en el hogar	0,0
- Otras	1,4
Situación social actual	
- Vive con su pareja	62,7
- Vive con familiares	24,6
- Vive solo	12,0
- Residencia de ancianos	0,7
- Recibe ayuda social a domicilio	0,0

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, la mayoría de los sujetos presentaba una EPOC moderada-grave, siendo el valor medio del FEV₁ de 47,23 ± 19,44%. Asimismo, en la mayor parte de los pacientes la espirometría sugería una restricción asociada, con un valor medio de la FVC de 77,95 ± 22,04% (tabla 4).

Tabla 4. Evaluación de la gravedad de la EPOC, mediante las pruebas de función respiratoria (n=143).

Pruebas de función respiratoria	Valor medio (DE)
FEV ₁ (%)	47,23 (19,44)
FVC (%)	77,95 (22,04)
FEV ₁ /FVC (%)	45,99 (11,85)

Abreviaturas. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada.

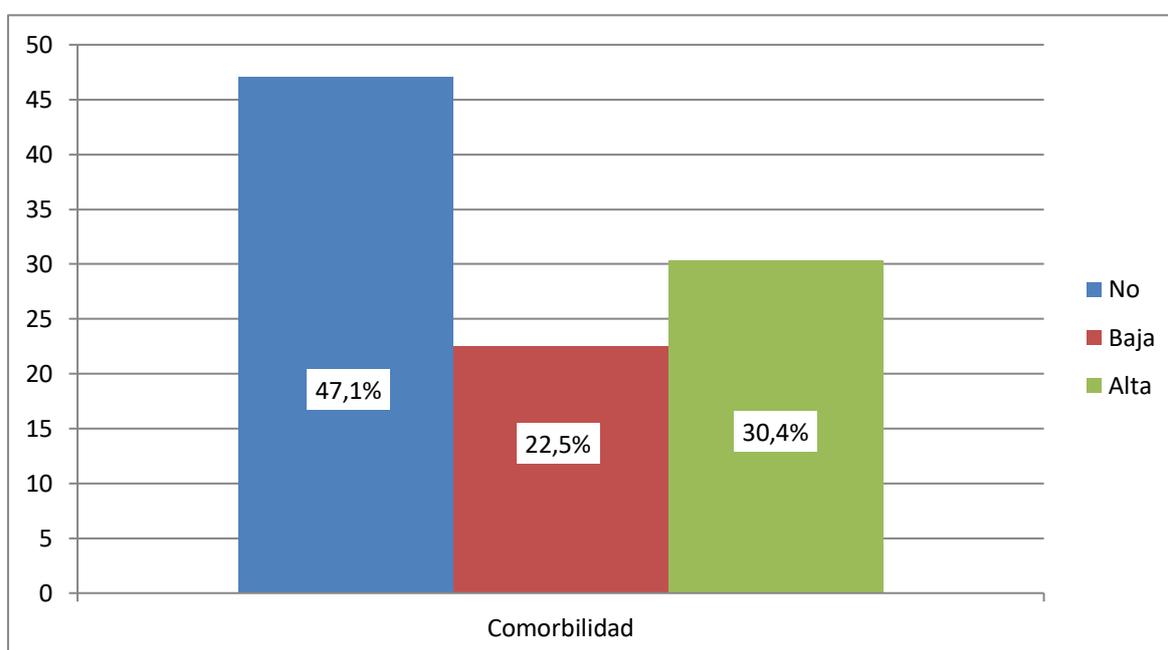
En relación a las comorbilidades asociadas a la EPOC, la más frecuente fue la HTA (71%), seguida de la cardiopatía (49,1%), la DL (47,4%) y la DM (30,8%). La frecuencia del resto de comorbilidades estudiadas se recoge en la tabla 5. El índice de comorbilidad de Charlson medio fue de $2,02 \pm 1,20$.

Tabla 5. Comorbilidades en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Comorbilidad	%
Hipertensión arterial	71,0
Cardiopatía	49,1
Dislipemia	47,4
Diabetes mellitus	30,8
Neoplasias	27,2
Artropatía degenerativa	21,8
Hiperplasia benigna de próstata	21,0
Algias osteomusculares (lumbalgia...)	18,5
Insuficiencia renal crónica	17,3
Enfermedad del aparato locomotor	13,5
Enfermedad renal crónica	13,0
Enfermedad digestiva	13,0
Anemia	12,6
Enfermedad neurológica	12,1
Depresión	8,6
Enfermedad arterial periférica	6,3
Insomnio	5,3
Cataratas	5,3
Ansiedad	3,3
Trombosis venosa profunda	3,3
Enfermedades del tejido conectivo	3,3

La distribución de los pacientes en función del número de comorbilidades incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson muestra que el 47,1% de los pacientes no presentaba ninguna, el 22,5% tenía 1-2 y el 30,4% tenía más de 2 (figura 1).

Figura 1. Índice de comorbilidad de Charlson en los pacientes ingresados por agudización de la EPOC (n=143).



Con respecto a otras enfermedades respiratorias en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC, las más frecuentemente encontradas fueron el SAHS en un 21% (de ellos, el 71,43% estaba en tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias -CPAP-), BQ en un 17,3%, TBC previa en un 7,4%, asma bronquial en un 4,7%, derrame pleural en un 2,3%, embolia pulmonar previa en un 2,3% y SOH en un 2,2% (tabla 6).

Tabla 6. Otras enfermedades respiratorias en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Enfermedades respiratorias	%
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	21,0
- En tratamiento con CPAP	71,43
Bronquiectasias	17,3
Tuberculosis previa	7,4
Asma bronquial	4,7
Derrame pleural	2,3
Embolia pulmonar previa	2,3
Síndrome de obesidad-hipoventilación	2,2
Otras	12,6

Abreviaturas. CPAP: presión positiva continua de la vía aérea.

En lo que se refiere a la cardiopatía, las patologías que se encontraron por orden de frecuencia fueron la cardiopatía isquémica (47,8%), las arritmias cardíacas (25,8%), la insuficiencia cardíaca (16,8%) y las valvulopatías (13,4%) (tabla 7).

Tabla 7. Cardiopatía en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Cardiopatía	%
Cardiopatía isquémica	47,8
Arritmia cardíaca	25,8
Insuficiencia cardíaca	16,8
Valvulopatía	13,4

Un 4,6% de los pacientes tenía antecedente de cáncer de pulmón, pero las neoplasias predominantes fueron el cáncer de próstata (10,8%) y el cáncer de colon/ciego (7,2%) (tabla 8).

Tabla 8. Neoplasias en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Neoplasias	%
Cáncer de pulmón	4,6
Tumor o neoplasia sólida	
- Cáncer de próstata	10,8
- Cáncer de colon/ciego	7,2
- Cáncer de laringe	1,8
- Cáncer vesical	1,8
- Cáncer de páncreas	1,8
- Cáncer hepático	0,9
- Cáncer cutáneo	0,9
- Mieloma múltiple	0,9
Leucemia	1,1
Linfoma	1,1

La insuficiencia renal crónica estaba presente en el 17,3% de los pacientes, siendo de un grado leve-moderado en la mayoría de ellos (93,06%) (tabla 9).

Tabla 9. Insuficiencia renal en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Insuficiencia renal crónica	%
Insuficiencia renal crónica leve-moderada	93,06
Insuficiencia renal crónica moderada-grave	6,94

En relación al aparato locomotor, el 21,8% de los pacientes tenía artropatía degenerativa, el 18,5% algias osteomusculares y el 13,5% otras enfermedades, entre las que destacaban las siguientes: osteoporosis (3,4%), fracturas óseas previas (3,3%), artritis reumatoide (2,1%), espondilitis anquilosante (2,1%) y accidentes de tráfico con secuelas (1%) (tabla 10).

Tabla 10. Enfermedades del aparato locomotor en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Enfermedades del aparato locomotor	%
Artropatía degenerativa	21,8
Algias osteomusculares	18,5
Osteoporosis	3,4
Fracturas óseas previas	3,3
Artritis reumatoide	2,1
Espondilitis anquilosante	2,1
Accidente de tráfico con secuelas	1,0
Otras	1,6

Con respecto a las enfermedades digestivas, las que se hallaron más comúnmente fueron el ulcus gastroduodenal (7,4%), la hepatopatía crónica leve (6,4%), la HDA previa (5,4%) y la hepatopatía con hipertensión portal (3,4%) (tabla 11).

Tabla 11. Enfermedades digestivas en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Enfermedades digestivas	%
Ulcus gastroduodenal	7,4
Hepatopatía crónica leve	6,4
Hemorragia digestiva alta previa	5,4
Hepatopatía con hipertensión portal	3,4

En lo referente a las enfermedades neurológicas, un 11% de sujetos había tenido un ACV previo con pocas secuelas y un 1,1% padecía demencia (tabla 12).

Tabla 12. Enfermedades neurológicas en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Enfermedades neurológicas	%
Accidente cerebrovascular previo con pocas secuelas	11,0
Demencia	1,1
Hemiplejía	0,0

En relación a las exacerbaciones previas durante los últimos 12 meses en los pacientes ingresados por agudización de la EPOC, el 25,2% de pacientes realizó visitas a su médico no programadas (la mayoría realizó sólo una, un 69,44%), el 4,2% tuvo visitas a urgencias del Centro de Atención Primaria (AP) (la mayoría tuvo una o dos, un 33,33% y un 33,33% respectivamente), el 46,2% visitó las urgencias hospitalarias (más de la mitad en dos ocasiones), el 52,4% presentó ingresos hospitalarios (la mayoría uno o dos, un 45,42% y un 25,38% respectivamente) y el 3,5% ingresos en la UCI (la mayoría sólo uno, un 80%). Durante los ingresos, un 9,8% de los pacientes precisó VMNI (la mayoría sólo un episodio, un 80%) y un 0,7% VMI (solamente un paciente y un único episodio) (tabla 13).

Tabla 13. Exacerbaciones previas (últimos 12 meses) en los pacientes ingresados por agudización de la EPOC (n=143).

Exacerbaciones	%
Visitas a su médico no programadas	25,2
Visitas a urgencias del Centro de AP	4,2
Visitas a urgencias hospitalarias	46,2
Ingresos hospitalarios (sala)	52,4
Ingresos en la UCI	3,5
Nº de episodios con necesidad de VMNI	9,8
Nº de episodios con necesidad de VMI	0,7

Abreviaturas. AP: Atención Primaria. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. VMI: Ventilación mecánica invasiva.

En las tablas 14 y 15 se expone el tratamiento que seguían los pacientes antes del ingreso por agudización de EPOC. En ellas se incluyen, tanto el tratamiento empleado para la EPOC, como el de las comorbilidades. En relación al tratamiento inhalado a demanda, el 40,1% de los pacientes usaba un SABA y el 7,0% un SAMA. Con respecto al tratamiento inhalado para la EPOC de forma regular, el 3,5% de los pacientes usaba un LAMA en monoterapia, el 13,4% un LAMA y un LABA (dispositivo único), el 63,4% un LABA y un corticoide inhalado (dispositivo único) asociado a un LAMA y el 4,2% ICS (asociados a un LAMA y un LABA). En lo que se refiere a los tratamientos orales disponibles para la EPOC, el 5,6% de los pacientes tomaba teofilinas, el 4,2% inhibidores de la fosfodiesterasa 4, el 4,9% corticoides orales y el 17,6% mucolíticos. El 49,3% de los sujetos tenía oxigenoterapia crónica y el 6,3% VMNI domiciliaria. El 76,1% de los individuos recibió la vacuna antigripal el año previo y el 62,7% la vacuna antineumocócica en algún momento con anterioridad. Con respecto al tratamiento de las comorbilidades, el 47,2% tomaba IECAs, el 42,3% diuréticos, el 36,6% estatinas, el 26,1% antiagregantes, el 16,9% antidiabéticos orales, el 7% insulina, el 12,7% β -bloqueantes, el 12% anticoagulantes, el 11,3% ansiolíticos y el 5,6% antidepresivos.

Tabla 14. Tratamiento previo al ingreso por exacerbación para la EPOC en los pacientes del estudio (n=143).

Tratamiento previo		%
Para la EPOC	Anticolinérgicos de acción corta (SAMA)	
	- A demanda	7,0
	Agonistas β2-adrenérgicos de acción corta (SABA)	
	- A demanda	40,1
	- Tratamiento regular	6,3
	Anticolinérgicos de acción larga (LAMA) en monoterapia	3,5
	Asociación LAMA – Agonistas β2-adrenérgicos de acción corta (LABA)	
	- LAMA-LABA	13,4
	- LAMA-LABA asociados a corticoides inhalados (ICS)	4,2
	LABA - ICS (dispositivo único) + LAMA	63,4
	Teofilina	5,6
	Inhibidores de la fosfodiesterasa 4	4,2
	Corticoides orales	4,9
Mucolíticos	17,6	
Oxigenoterapia domiciliaria	49,3	
Ventilación mecánica no invasiva	6,3	

Tabla 15. Tratamiento previo al ingreso por exacerbación para las comorbilidades en los pacientes del estudio (n=143).

Tratamiento previo		%
Para las comorbilidades	Diuréticos	42,3
	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs)	47,2
	Beta-bloqueantes	12,7
	Antidiabéticos	
	- Orales	16,9
	- Insulina	7
	Estatinas	36,6
	Antiagregantes	26,1
	Anticoagulantes	12
	Ansiolíticos	11,3
	Antidepresivos	5,6
	Vacunación antigripal en el año previo	76,1
	Vacunación antineumocócica previa	62,7

En lo que se refiere a la distribución de los síntomas de la exacerbación en los pacientes del estudio, el 97,9% de los sujetos presentaba aumento de disnea como síntoma principal, el 58,2% incremento en la expectoración y el 41,9% cambios en la coloración del esputo (tabla 16).

Tabla 16. Síntomas al ingreso en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Síntoma	%
Aumento de disnea	97,9
Aumento de expectoración	58,2
Cambios en la coloración del esputo	41,9

La causa del ingreso en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC fue una infección respiratoria no consolidativa en el 92,3%, una infección respiratoria con acidosis respiratoria en el 3,5%, una neumonía en el 2,8%, una gripe A en el 0,7% y una hemoptisis en el 0,7% (tabla 17).

Tabla 17. Causa del ingreso en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Causa	%
Infección respiratoria no consolidativa	92,3
Infección respiratoria + acidosis respiratoria	3,5
Neumonía	2,8
Gripe A	0,7
Hemoptisis	0,7

Los valores medios de los parámetros analíticos estudiados en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC fueron los siguientes: hemoglobina $13,81 \pm 2$ g/dl, hematocrito $41,82 \pm 5,83\%$, leucocitos $11391 \pm 4904,72$ células/ μ l, PCR $5,54 \pm 7,04$ mg/dl, Nt-proBNP $719,53 \pm 899,77$ ng/l y troponina T $32,32 \pm 20,31$ ng/l (tabla 18). En la gasometría arterial, los valores medios del pH, PaO₂ y presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) fueron $7,41 \pm 0,05$, $62,72 \pm 15,47$ mmHg y $46,01 \pm 14,32$ mmHg, respectivamente.

Tabla 18. Parámetros analíticos en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Parámetros analíticos	Valor medio (DE)
Hemoglobina (g/dl)	13,81 (2,00)
Hematocrito (%)	41,82 (5,83)
Leucocitos (células/ μ l)	11391 (4904,72)
Proteína C reactiva (mg/dl)	5,54 (7,04)
Nt-proBNP (ng/l)	719,53 (899,77)
Troponina T (ng/l)	32,32 (20,31)
Gasometría arterial:	
- pH	7,41 (0,05)
- PaO ₂ (mmHg)	62,72 (15,47)
- PaCO ₂ (mmHg)	46,01 (14,32)

Abreviaturas. Nt-proBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno. PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono.

La puntuación media de los cuestionarios recogidos durante el ingreso se muestra en la tabla 19. La puntuación media en el cuestionario CAT fue de 12,45 ± 6,87. En la escala HADS la puntuación media fue de 6,96 ± 6,50 puntos, siendo de 3,41 ± 3,76 puntos para la subescala de la ansiedad (el 96,7% de los pacientes no tenía diagnóstico de ansiedad) y 3,55 ± 3,54 puntos para la subescala de la depresión (el 91,4% de los sujetos del estudio no presentaba diagnóstico de depresión). En la escala LCADL, la puntuación total media obtenida fue de 24,50 ± 12,73 puntos. Por otra parte, la distancia media recorrida en el TM6M fue de 258,43 ± 115,47 metros. Por último, la estancia media hospitalaria de estos pacientes fue de 7,80 ± 4,08 días.

Tabla 19. Parámetros de valoración durante el ingreso en los pacientes del estudio (n=143).

Parámetros	Valor medio (DE)
Puntuación total en el cuestionario CAT	12,45 (6,87)
Puntuación en la escala HADS	6,96 (6,50)
- Ansiedad	3,41 (3,76)
- Depresión	3,55 (3,54)
Puntuación en la escala LCADL	24,50 (12,73)
Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (metros)	258,43 (115,47)
Estancia media (días)	7,80 (4,08)

Abreviaturas. CAT: *COPD Assessment Test*. HADS: *Hospital Anxiety and Depression Questionnaire*. LCADL: *London Chest Activity of Daily Living*.

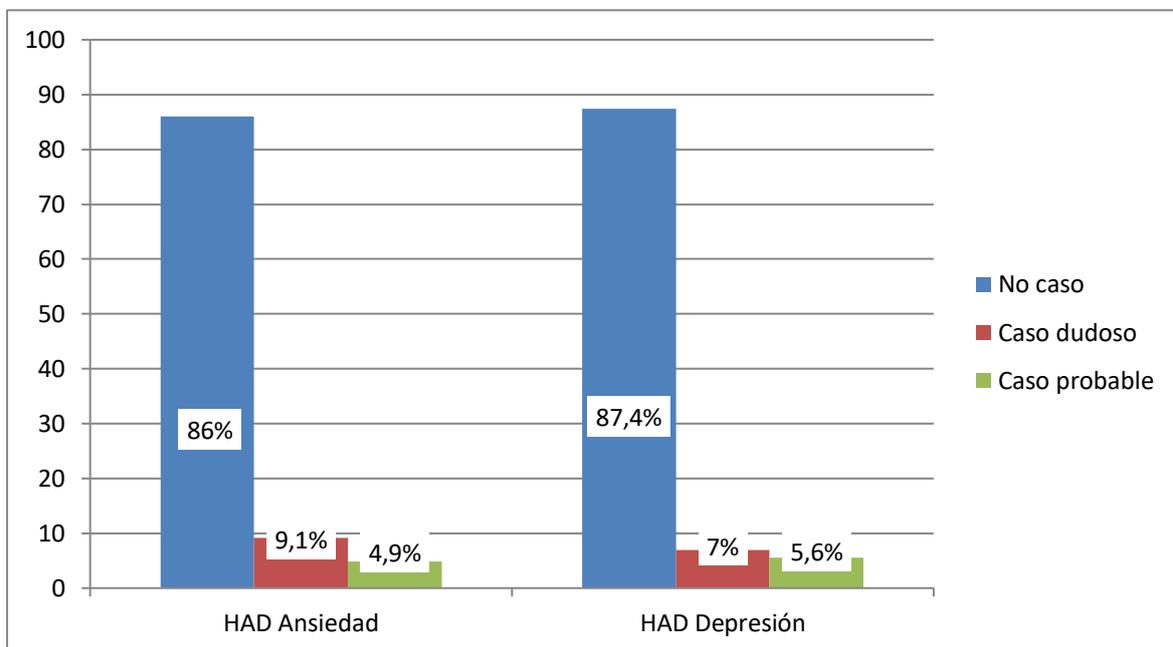
Los diferentes ítems de la escala HADS y sus correspondientes puntuaciones medias se reflejan en la tabla 20. En la subescala de la ansiedad el ítem “me siento tenso/a o nervioso/a” tuvo una puntuación media de $0,73 \pm 0,80$, el de “siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder” de $0,52 \pm 0,86$, el de “tengo la cabeza llena de preocupaciones” de $0,73 \pm 0,80$, el de “soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a” de $0,30 \pm 0,52$, el de “experimento una desagradable sensación de nervios y hormigueos en el estómago” de $0,27 \pm 0,58$, el de “me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme” de $0,42 \pm 0,69$ y el de “experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor” de $0,44 \pm 0,71$. En la subescala de la depresión el ítem “sigo disfrutando de las cosas como siempre” tuvo una puntuación media de $0,55 \pm 0,73$, el de “soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas” de $0,36 \pm 0,73$, el de “me siento alegre” de $0,45 \pm 0,70$, el de “me siento lento/a y torpe” de $0,99 \pm 0,95$, el de “he perdido el interés por mi aspecto personal” de $0,35 \pm 0,68$, el de “espero las cosas con ilusión” de $0,53 \pm 0,76$ y el de “soy capaz de disfrutar con un buen libro/programa de radio o televisión” de $0,30 \pm 0,70$.

Tabla 20. Puntuación en la escala HADS durante el ingreso en los pacientes del estudio (n=143).

Parámetros	Valor medio (DE)
Ansiedad	3,41 (3,76)
- A1: Me siento tenso/a o nervioso/a	0,73 (0,80)
- A2: Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder	0,52 (0,86)
- A3: Tengo la cabeza llena de preocupaciones	0,73 (0,80)
- A4: Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a	0,30 (0,52)
- A5: Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago	0,27 (0,58)
- A6: Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme	0,42 (0,69)
- A7: Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor	0,44 (0,71)
Depresión	3,55 (3,54)
- D1: Sigo disfrutando de las cosas como siempre	0,55 (0,73)
- D2: Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas	0,36 (0,73)
- D3: Me siento alegre	0,45 (0,70)
- D4: Me siento lento/a y torpe	0,99 (0,95)
- D5: He perdido el interés por mi aspecto personal	0,35 (0,68)
- D6: Espero las cosas con ilusión	0,53 (0,76)
- D7: Soy capaz de disfrutar con un buen libro/programa de radio o televisión	0,30 (0,70)

La distribución de los pacientes según la puntuación en la subescala de la ansiedad fue del 86% no casos, el 9,1% casos dudosos y el 4,9% casos probables. Así mismo, la distribución resultante en la subescala de la depresión fue del 87,4% no casos, el 7% casos dudosos y el 5,6% casos probables (figura 2).

Figura 2. Distribución según la puntuación en la escala HADS durante el ingreso en los pacientes ingresados por agudización de la EPOC (n=143).



En lo que se refiere a la escala LCADL, el autocuidado tuvo una puntuación media de $6,99 \pm 3,53$, las actividades domésticas de $7,57 \pm 8,76$, las actividades físicas de $5,46 \pm 2,06$ y el ocio y el tiempo libre de $4,49 \pm 1,91$. El autocuidado incluye actividades como secarse, vestirse la parte superior del cuerpo, ponerse los zapatos/calzetines y lavarse el pelo, con una puntuación media de $1,64 \pm 0,91$, $1,60 \pm 0,98$, $2,11 \pm 1,18$ y $1,65 \pm 1,03$, respectivamente. Las actividades domésticas incluyen labores como hacer las camas, cambiar las sábanas, lavar las ventanas/cortinas, limpiar/sacar el polvo, lavar los platos y aspirar/barrer, con una puntuación media de $1,28 \pm 1,53$, $1,31 \pm 1,57$, $1,22 \pm 1,75$, $1,35 \pm 1,70$, $1,11 \pm 1,38$ y $1,29 \pm 1,59$, respectivamente. Las actividades físicas incluyen acciones como subir escaleras y agacharse/inclinarse, con una puntuación media de $3,14 \pm 1,13$ y $2,32 \pm 1,18$, respectivamente. El ocio y tiempo libre incluyen quehaceres como caminar por la casa, salir para distraerse y hablar, con una puntuación media de $1,35 \pm 0,80$, $1,95 \pm 0,98$ y $1,18 \pm 0,56$, respectivamente (tabla 21).

Tabla 21. Puntuación en la escala LCADL durante el ingreso en los pacientes del estudio (n=143).

Parámetros	Valor medio (DE)
Autocuidado	6,99 (3,53)
- Secarse	1,64 (0,91)
- Vestirse la parte superior del cuerpo	1,60 (0,98)
- Ponerse zapatos/calzetines	2,11 (1,18)
- Lavarse el pelo	1,65 (1,03)
Actividades domésticas	7,57 (8,76)
- Hacer las camas	1,28 (1,53)
- Cambiar las sábanas	1,31 (1,57)
- Lavar ventanas/cortinas	1,22 (1,75)
- Limpiar/sacar el polvo	1,35 (1,70)
- Lavar los platos	1,11 (1,38)
- Aspirar/barrer	1,29 (1,59)
Actividades físicas	5,46 (2,06)
- Subir escaleras	3,14 (1,13)
- Agacharse/inclinarse	2,32 (1,18)
Ocio y tiempo libre	4,49 (1,91)
- Caminar por la casa	1,35 (0,80)
- Salir para distraerse	1,95 (0,98)
- Hablar	1,18 (0,56)

En relación a las nuevas comorbilidades asociadas a la EPOC al alta en los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC, las patologías que se diagnosticaron por orden de frecuencia fueron: cardiopatía (4,2%), enfermedad respiratoria (2,1%), neoplasias (1,4%), hepatopatía crónica leve (1,4%), anemia (1,4%), fracturas óseas previas (0,7%) e hipertrofia benigna de próstata (0,7%). Con respecto a la cardiopatía, tres pacientes tenían una insuficiencia cardíaca, un paciente cardiopatía isquémica, otro una valvulopatía y el último una arritmia unida a una valvulopatía. En lo que se refiere a otras enfermedades respiratorias, un paciente presentaba un SAHS, por lo que se le prescribió al alta tratamiento con CPAP y dos pacientes fueron diagnosticados de insuficiencia respiratoria, uno global y otro parcial, recibiendo ambos tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria al alta. Durante el ingreso se diagnosticó de cáncer de pulmón a un paciente y a otro de cáncer cutáneo (tabla 22).

Tabla 22. Comorbilidades nuevas al alta en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC (n=143).

Comorbilidad	%
Cardiopatía	4,2
- Insuficiencia cardíaca	2,1
- Cardiopatía isquémica	0,7
- Valvulopatía	0,7
- Arritmia cardíaca + valvulopatía	0,7
Enfermedad pulmonar	2,1
- SAHS con CPAP	0,7
- Insuficiencia respiratoria global	0,7
- Insuficiencia respiratoria parcial	0,7
Neoplasias	1,4
- Cáncer de pulmón	0,7
- Cáncer cutáneo	0,7
Hepatopatía crónica leve	1,4
Anemia	1,4
Fracturas óseas previas	0,7
Hipertrofia benigna de próstata	0,7

Abreviaturas. SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño. CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias.

En las tablas 23 y 24 se expone el tratamiento de los pacientes al alta del ingreso por agudización de EPOC. En ellas se incluyen, tanto el tratamiento empleado para la EPOC, como el de las comorbilidades. En relación al tratamiento inhalado a demanda el 45,1% usaba SABA y el 6,3% SAMA. Con respecto al tratamiento inhalado para la EPOC de forma regular, el 6,3% de los pacientes usaba un LAMA en monoterapia, el 12,7% un LAMA y un LABA (dispositivo único), el 62% un LABA y un corticoide inhalado (dispositivo único) asociado a un LAMA y el 4,9% ICS (asociados a un LAMA y un LABA). En lo que se refiere a los tratamientos orales disponibles para la EPOC, el 7% de los pacientes tomaba teofilinas, el 3,5% inhibidores de la fosfodiesterasa 4, el 9,9% corticoides orales y el 22,6% mucolíticos. El 50,7% de los sujetos tenía oxigenoterapia domiciliaria y el 6,3% VMNI domiciliaria. Con respecto al tratamiento de las comorbilidades, el 47,9% tomaba IECAs, el 43,7% diuréticos, el 38% estatinas, el 26,8% antiagregantes, el 16,9% antidiabéticos orales, el 7% insulina, el 13,4% beta-bloqueantes, el 12,7% anticoagulantes, el 11,3% ansiolíticos y el 5,6% antidepresivos.

Tabla 23. Tratamiento al alta del ingreso por exacerbación para la EPOC en los pacientes del estudio (n=143).

Tratamiento al alta		%
Para la EPOC	Anticolinérgicos de acción corta (SAMA)	
	- A demanda	6,3
	Agonistas β2-adrenérgicos de acción corta (SABA)	
	- A demanda	45,1
	- Tratamiento regular	6,3
	Anticolinérgicos de acción larga (LAMA) en monoterapia	6,3
	LAMA – Agonistas β2-adrenérgicos de acción corta (LABA)	
	- LAMA-LABA	12,7
	- LAMA.LABA asociados a corticoides inhalados (ICS)	4,9
	LABA - ICS (dispositivo único) + LAMA	62,0
	Teofilina	7,0
	Inhibidores de la fosfodiesterasa 4	3,5
	Corticoides orales	9,9
Mucolíticos	22,6	
Oxigenoterapia domiciliaria	50,7	
Ventilación mecánica no invasiva	6,3	

Tabla 24. Tratamiento al alta del ingreso por exacerbación para las comorbilidades en los pacientes del estudio (n=143).

Tratamiento al alta		%
Para las comorbilidades	Diuréticos	43,7
	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs)	47,9
	Beta-bloqueantes	13,4
	Antidiabéticos	
	- Orales	16,9
	- Insulina	7
	Estatinas	38,0
	Antiagregantes	26,8
	Anticoagulantes	12,7
	Ansiolíticos	11,3
Antidepresivos	5,6	

En los 3 meses de seguimiento tras el alta de los pacientes ingresados por agudización de EPOC, el 41,3% requirió visitas a urgencias, el 35% tuvo ingresos hospitalarios y el 1,4% ingresos en la UCI (dos pacientes). Durante los ingresos, un 6,3% de los pacientes precisó VMNI (la mayoría -5,6%- un solo episodio; en un paciente, tres episodios) y un 1,4% VMI (los dos pacientes que ingresaron en la UCI, un único episodio) (tabla 25).

Tabla 25. Exacerbaciones en los 3 meses de seguimiento tras el alta de los pacientes ingresados por agudización de la EPOC (n=143).

Exacerbaciones	%
Visitas a urgencias hospitalarias	41,3
Ingresos hospitalarios	35,0
Ingresos en la UCI	1,4
Nº de episodios con necesidad de VMNI	6,3
Nº de episodios con necesidad de VMI	1,4

Abreviaturas. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. VMI: Ventilación mecánica invasiva.

En la tabla 26 se expone la comparación de las características de los pacientes en función de si presentaron visitas a urgencias o no en los 3 meses tras el alta. Los pacientes que acudieron a urgencias (n=59) presentaron un valor de FEV₁ menor que los pacientes que los que no fueron (41,94 ± 15,30% vs. 50,74 ± 21,12%, p<0,05). Además, los sujetos que fueron a urgencias tenían una puntuación en el índice de Charlson más elevada (2,21 ± 1,30 vs. 1,89 ± 1,28 puntos, p de 0,099), una edad media mayor (74,16 ± 8,90 vs. 71,78 ± 10,20 años, p de 0,254), un IMC más elevado (27,17 ± 5,52 vs. 26,83 ± 4,90 kg/m², p de 0,492), una puntuación en el cuestionario CAT más alta (13,23 ± 7,30 vs. 11,93 ± 6,56 puntos, p de 0,370), una puntuación en la escala LCADL superior (25,77 ± 14,27 vs. 23,67 ± 11,61 puntos, p de 0,701), una puntuación en la escala HAD mayor tanto en la subescala de ansiedad (3,54 ± 4,21 vs. 3,33 ± 3,45 puntos, p de 0,645) como en la de depresión (3,98 ± 4,38 vs. 3,26 ± 2,83 puntos, p de 0,837) y una PaO₂ más elevada (64,92 ± 16,73 vs. 61,63 ± 14,55 mmHg, p de 0,213), aunque todos ellos de forma no significativa. Por otra parte, los pacientes que presentaron visitas a urgencias tuvieron una PaCO₂ más baja (45,17 ± 11,54 vs. 46,54 ± 15,87 mmHg, p de 0,982) y una distancia recorrida en el TM6M menor (247,52 ± 108,53 vs. 265,10 ± 119,76 metros, p de 0,376), aunque ambas de forma no significativa. En el análisis multivariante se observó que el único factor asociado de forma independiente a las visitas a urgencias en los primeros 3 meses tras el alta fue el FEV₁ (p<0,05, OR 0,974; IC 95% 0,954-0,995) (tabla 27).

Tabla 26. Comparación de las características de los pacientes en función de las visitas a urgencias en los primeros 3 meses tras el alta.

Parámetro	Reingreso	Media (DE)	P
Edad (años)	No	71,78 (10,20)	0,254
	Sí	74,16 (8,90)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	No	26,83 (4,90)	0,492
	Sí	27,17 (5,517)	
Índice de Charlson	No	1,89 (1,28)	0,099
	Sí	2,21 (1,30)	
Puntuación total en el cuestionario CAT	No	11,93 (6,56)	0,370
	Sí	13,23 (7,30)	
Puntuación total en el LCADL	No	23,67 (11,61)	0,701
	Sí	25,77 (14,27)	
HADS Ansiedad	No	3,33 (3,45)	0,645
	Sí	3,54 (4,21)	
HADS Depresión	No	3,26 (2,83)	0,837
	Sí	3,98 (4,38)	
FEV ₁ (%)	No	50,74 (21,12)	0,014
	Sí	41,94 (15,30)	
PaO ₂	No	61,63 (14,55)	0,213
	Sí	64,92 (16,73)	
PaCO ₂	No	46,54 (15,87)	0,982
	Sí	45,17 (11,54)	
Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (metros)	No	265,10 (119,76)	0,376
	Sí	247,52 (108,53)	

Abreviaturas. CAT: *COPD Assessment Test*. HADS: *Hospital Anxiety and Depression Questionnaire*. LCADL: *London Chest Activity of Daily Living*. FEV₁: volumen máximo espirado en el primer segundo. PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno. PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono.

Tabla 27. Análisis multivariante de los factores asociados a las visitas a urgencias en los primeros 3 meses tras el alta.

Parámetro	Sig.	OR	IC 95%
Índice de Charlson	0,058	1,309	0,991-1,730
FEV ₁ (%)	0,018	0,974	0,954-0,995
Depresión probable vs. no/dudoso	0,062	5,011	0,920-27,294

Abreviaturas. FEV₁: volumen máximo espirado en el primer segundo.

En la tabla 28 se expone la comparación de las características de los pacientes en función de si tuvieron reingresos hospitalarios o no en los 3 meses tras el alta. Los pacientes que reingresaron (n=50) presentaron una puntuación en el índice de Charlson más elevada que los que no lo hicieron ($2,35 \pm 1,38$ vs. $1,84 \pm 1,22$ puntos, $p < 0,05$) y también una puntuación más alta en el cuestionario CAT ($14,65 \pm 7,47$ vs. $11,30 \pm 6,27$ puntos, $p < 0,05$). Por el contrario, el valor de FEV₁ fue menor en los pacientes que reingresaron ($40,88 \pm 17,23\%$ vs. $50,54 \pm 19,78\%$, $p < 0,05$). Así mismo, los sujetos que reingresaron tenían una edad media mayor ($73,28 \pm 9,16$ vs. $72,48 \pm 10,06$ años, p de $0,776$), un IMC más elevado ($27,00 \pm 5,53$ vs. $26,95 \pm 4,71$ kg/m², p de $0,800$), una puntuación en la escala LCADL más alta ($25,63 \pm 14,32$ vs. $23,90 \pm 11,83$ puntos, p de $0,679$), una puntuación en la escala HADS superior tanto en la subescala de ansiedad ($3,98 \pm 4,42$ vs. $3,12 \pm 3,35$ puntos, p de $0,613$) como en la de depresión ($4,43 \pm 4,65$ vs. $3,09 \pm 2,70$ puntos, p de $0,329$) y una PaO₂ mayor ($65,78 \pm 17,64$ vs. $61,23 \pm 14,15$ mmHg, p de $0,238$), aunque todos ellos de forma no significativa. Por otro lado, los pacientes que reingresaron presentaron una PaCO₂ más baja ($45,20 \pm 11,90$ vs. $46,40 \pm$

15,41 mmHg, p de 0,923) y una distancia recorrida en el TM6M menor ($239,76 \pm 117,58$ vs. $267,18 \pm 114,16$ metros, p de 0,201), sin diferencias significativas en ambos casos. En el análisis multivariante se observó que los factores asociados de forma independiente al reingreso hospitalario en los primeros 3 meses tras el alta fueron el FEV₁ (p<0,05, OR 0,973; IC 95% 0,949-0,996) y la existencia de anemia (p<0,05, OR 7,247; IC 95% 1,403-37,425) (tabla 29).

Tabla 28. Comparación de las características de los pacientes en función del reingreso en los primeros 3 meses tras el alta.

Parámetro	Reingreso	Media (DE)	P
Edad (años)	No	72,48 (10,06)	0,776
	Sí	73,28 (9,16)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	No	26,95 (4,71)	0,800
	Sí	27,00 (5,53)	
Índice de Charlson	No	1,84 (1,22)	0,023
	Sí	2,35 (1,38)	
Puntuación total en el cuestionario CAT	No	11,30 (6,27)	0,012
	Sí	14,65 (7,47)	
Puntuación total en el LCADL	No	23,90 (11,83)	0,679
	Sí	25,63 (14,32)	
HADS Ansiedad	No	3,12 (3,35)	0,613
	Sí	3,98 (4,42)	
HADS Depresión	No	3,09 (2,70)	0,329
	Sí	4,43 (4,65)	
FEV ₁ (%)	No	50,54 (19,78)	0,003
	Sí	40,88 (17,23)	
PaO ₂	No	61,23 (14,15)	0,238
	Sí	65,78 (17,64)	
PaCO ₂	No	46,40 (15,41)	0,923
	Sí	45,20 (11,90)	
Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (metros)	No	267,18 (114,16)	0,201
	Sí	239,76 (117,58)	

Abreviaturas. CAT: *COPD Assessment Test*. HADS: *Hospital Anxiety and Depression Questionnaire*. LCADL: *London Chest Activity of Daily Living*. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno. PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono.

Tabla 29. Análisis multivariante de los factores asociados al reingreso hospitalario en los primeros 3 meses tras el alta.

Parámetro	P	OR	IC 95%
Índice de Charlson:			
- Comorbilidad baja	0,349	1,600	0,598-4,281
- Comorbilidad alta	0,202	1,786	0,730-4,350
Puntuación total en el cuestionario CAT	0,850	0,994	0,936-1,056
FEV₁ (%)	0,023	0,973	0,949-0,996
Anemia	0,018	7,247	1,403-37,425
Depresión:			
- Dudoso	0,408	10,517	10,109-2,465
- Probable	0,103	4,317	0,744-25,048

Abreviaturas. CAT: *COPD Assessment Test*. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 10 pacientes. Al comparar las características de los pacientes en función de la mortalidad, se observó que aquellos que fallecieron durante el seguimiento tenían una mayor edad que los que no fallecieron ($80,33 \pm 4$ vs. $72,22 \pm 9,79$ años, $p < 0,05$), así como una puntuación total más elevada en el cuestionario CAT ($18,10 \pm 7$ vs. $12,02 \pm 6,70$ puntos, $p < 0,05$), en la escala LCADL ($42,50 \pm 20,55$ vs. $23,13 \pm 10,88$ puntos, $p < 0,05$) y en la escala HADS para la subescala de depresión ($7,50 \pm 4,84$ vs. $3,25 \pm 3,25$ puntos, $p < 0,05$). En cambio, los sujetos que fallecieron presentaban un IMC más bajo que los que no fallecieron ($24,22 \pm 4,15$ vs. $27,17 \pm 5$ kg/m^2 , $p < 0,05$) y una distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos menor ($105 \pm 115,54$ vs. $263,91 \pm 112,13$ metros, $p < 0,05$). Adicionalmente, los pacientes que fallecieron tenían una puntuación en el índice de Charlson inferior ($2 \pm 1,25$ vs. $2,02 \pm 1,30$ puntos, p de 0,941), una puntuación en la escala HADS para la subescala de ansiedad mayor ($4,90 \pm 4,07$ vs. $3,30 \pm 3,72$ puntos, p de 0,172), un valor de FEV₁ más bajo ($41,02 \pm 10,62$ vs. $47,70 \pm 19,89$ %, p de 0,361), un valor medio de PaCO₂ más alto ($70,88 \pm 38,57$ vs. $44,47 \pm 9,78$ mmHg, p de 0,058) y un valor medio de PaO₂ menor ($59,13 \pm 18,93$ vs. $62,95 \pm 15,29$ mmHg, p de 0,731), sin que se encontraran diferencias significativas en ninguno de ellos (tabla 30).

Tabla 30. Comparación de las características de los pacientes en función de la mortalidad durante el periodo de seguimiento de 3 meses.

Parámetro	Reingreso	Media (DE)	P
Edad (años)	No	72,22 (9,79)	0,010
	Sí	80,33 (4,00)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	No	27,17 (5,00)	0,045
	Sí	24,22 (4,15)	
Índice de Charlson	No	2,02 (1,30)	0,941
	Sí	2,00 (1,25)	
Puntuación total en el cuestionario CAT	No	12,02 (6,70)	0,011
	Sí	18,10 (7,00)	
Puntuación total en el LCADL	No	23,13 (10,88)	0,003
	Sí	42,50 (20,55)	
HADS Ansiedad	No	3,30 (3,72)	0,172
	Sí	4,90 (4,07)	
HADS Depresión	No	3,25 (3,25)	0,003
	Sí	7,50 (4,84)	
FEV ₁ (%)	No	47,70 (19,89)	0,361
	Sí	41,02 (10,62)	
PaO ₂	No	62,95 (15,29)	0,731
	Sí	59,13 (18,93)	
PaCO ₂	No	44,47 (9,78)	0,058
	Sí	70,88 (38,57)	
Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (metros)	No	263,91 (112,13)	0,015
	Sí	105,00 (115,54)	

Abreviaturas. CAT: *COPD Assessment Test*. HADS: *Hospital Anxiety and Depression Questionnaire*. LCADL: *London Chest Activity of Daily Living*. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno. PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono.

En la tabla 31 se expone la comparación de las características y la evolución de los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC en función de la presencia o no de eosinofilia en sangre. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados. El 66,4% de los sujetos no presentaba eosinofilia en sangre mientras que el 33,6% sí. La mediana de edad de los pacientes fue de 76 años en ambos grupos (los percentiles 25-75 fueron de 67-81 en el grupo de EPOC no eosinofílico vs 65-81 en el grupo de EPOC eosinofílico). La mayoría de los pacientes eran varones (88,9% en el grupo de EPOC no eosinofílico vs 87,5% en el de EPOC eosinofílico) y exfumadores/fumadores (73,6%/23,1% en el grupo de EPOC no eosinofílico vs 76,1/19,6% en el de EPOC eosinofílico). La mediana del índice paquetes año fue de 50 (percentil 25-75 de 36-76) en el grupo de EPOC no eosinofílico y de 45 (percentil 25-75 de 32-74) en el de EPOC eosinofílico. La mediana del FEV1 fue 43% (percentil 25-75 de 35-57) en el grupo de EPOC no eosinofílico y 41% (percentil 25-75 de 31-60) en el de EPOC eosinofílico. El uso de corticoides inhalados fue del 73,9% en el grupo de EPOC no eosinofílico y del 71,7% en el de EPOC eosinofílico. En ambos grupos la mediana del Índice de Charlson fue 2 y de la estancia media fue 7 días. Durante el ingreso fallecieron el 1,1% de pacientes con EPOC no eosinofílico y el 2,2% de aquellos con EPOC eosinofílico.

Tabla 31. Características y evolución de los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC en función de la presencia o no de eosinofilia en sangre periférica.

Características	EPOC no eosinofílico	EPOC eosinofílico	P
Pacientes (%)	66,4	33,6	
Edad (años)	76 (67 - 81)	76 (65 - 81)	0,918
Sexo varón (%)	88,9	87,5	0,822
No fumador (%)	3,3	4,3	0,865
Fumador activo (%)	23,1	19,6	
Exfumador (%)	73,6	76,1	
Paquetes-año fumados	50 (36 - 76)	45 (32 - 74)	0,477
FEV₁ (%)	43 (35 - 57)	41 (31 - 60)	0,759
Uso de corticoides inhalados (%)	73,9	71,7	0,786
Índice de Charlson	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)	0,512
Estancia media (días)	7 (5 - 9)	7 (5 - 9,5)	0,865
Mortalidad intrahospitalaria (%)	1,1	2,2	0,614

*Las variables numéricas expresadas como mediana (percentil 25 - percentil 75); las categóricas como porcentaje.

Abreviaturas. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Al comparar las características de los pacientes en función de la presencia o no de eosinofilia en los primeros 3 meses tras el alta, tampoco se encontraron diferencias significativas. Durante el seguimiento reingresaron el 31,5% de los sujetos con EPOC no eosinofílico y el 39,1% de los sujetos con EPOC eosinofílico, y fallecieron en ambos grupos el 6,5% (tabla 32).

Tabla 32. Comparación de las características de los pacientes en función de la presencia o no de eosinofilia en los primeros 3 meses tras el alta.

Características	EPOC no eosinofílico	EPOC eosinofílico	P
Reingreso (%)	31,5	39,1	0,374
Mortalidad (%)	6,5	6,5	1,000

8. DISCUSIÓN

8.1. Factores de riesgo

Los pacientes incluidos en este estudio tuvieron una edad media elevada y fueron mayoritariamente del sexo masculino, al igual que lo que se ha descrito previamente^{27,63,64,65,66}. Además, la mayoría eran fumadores o exfumadores. Un pequeño porcentaje de pacientes nunca había fumado (3,5%), por lo que habría que tener en cuenta en ellos otros factores de riesgo para la EPOC distintos al tabaquismo, como son la exposición laboral o ambiental a los productos de combustión de biomasa, los factores genéticos como la deficiencia hereditaria severa de α 1-antitripsina, un deficiente crecimiento pulmonar en la infancia o la hiperreactividad de las vías respiratorias^{1,10,13,67}. En este sentido, Golpe et al han demostrado previamente que existen diferencias clínicas entre los pacientes con EPOC producida por el tabaco y aquellos con EPOC por humo de biomasa, presentando este último grupo un mayor porcentaje de mujeres (son las que han asumido clásicamente las labores de cocina y por lo tanto han tenido una mayor exposición al humo de biomasa), una edad más elevada, un IMC y un FEV₁ superiores y un porcentaje de fenotipo enfisema menor (probablemente el humo de biomasa tiene un efecto menos lesivo, produciendo una limitación al flujo aéreo menos grave y más tardía); en cambio, la tasa de ingresos hospitalarios, el peso de las comorbilidades y la prevalencia del fenotipo bronquitis crónica fueron equivalentes⁶⁷. En otros estudios se ha encontrado un porcentaje de pacientes con EPOC atribuida a otras causas distintas al tabaco superior al nuestro^{65,67}, hecho que podría explicarse por el bajo porcentaje de mujeres incluidas en nuestro estudio, porque estamos en un país desarrollado donde las mujeres no han cocinado en

exceso con leña y por el desconocimiento en nuestro entorno de que existen otras causas distintas al tabaco que pueden producir EPOC, con el consecuente infradiagnóstico.

Por otro lado, en nuestro estudio se recogió la historia de tabaquismo completa en todos los pacientes, incluyendo la edad de inicio, el IPA y, en los sujetos exfumadores, los años que llevaban sin fumar. En otros trabajos no se ha registrado esta información de forma exhaustiva. Por ejemplo, en el estudio de Escarrabill et al, sólo estaba recogida la historia de tabaquismo actual en el 47% de los pacientes⁶⁴.

El IMC medio de los pacientes de nuestro estudio fue del 26,97 kg/m². Previamente se ha descrito que la presencia de un IMC normal o de sobrepeso reduce sustancialmente el riesgo de mortalidad hospitalaria y la posibilidad de un reingreso precoz en los pacientes dados de alta por una exacerbación de EPOC. Por el contrario, se ha demostrado que la malnutrición se asocia a un incremento de la mortalidad, tanto intrahospitalaria como durante la fase estable de la enfermedad, y a un aumento del riesgo de reingresos durante los 30 días siguientes al alta^{68,69,70,71,72,73}. Nuestro estudio apoya algunos de estos datos, ya que los sujetos que fallecieron presentaban un IMC significativamente más bajo que los que no lo hicieron. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y la tasa de reingresos. Este resultado podría deberse en parte a la baja prevalencia de desnutrición que hemos detectado en nuestro estudio, probablemente porque los pacientes con fenotipo enfisema, que son los que más frecuentemente están desnutridos, presentan menor número de agudizaciones², al igual que lo que se ha descrito en otros estudios con baja prevalencia de un estado nutricional deficiente en la población española con EPOC^{74,75}. En contraposición, otros autores han descrito que la desnutrición es un problema frecuente en los pacientes con EPOC, con una prevalencia variable (entre el 10 y el 60%), incrementándose en los estadios avanzados (este problema está presente

en el 10,8% de los pacientes en estadio GOLD 1-2 en comparación con el 48,1% de los enfermos en estadio GOLD 4)^{72,76}. En este marco, el apoyo nutricional, como parte del tratamiento de la EPOC durante y después de una exacerbación, puede mejorar el pronóstico de los pacientes.

Los sujetos con EPOC tienen un gasto energético aumentado, habiéndose estimado en un 15-20%⁷⁷. La dieta oral debe adaptarse a las características de cada paciente. Así, en sujetos desnutridos debe ser hiperproteica e hipercalórica, con un contenido total de proteínas del 20% y de grasas en torno a un 40% (los ácidos grasos poliinsaturados son de elección), no debiendo superar el 30% de hidratos de carbono (intentando reducir los de alto índice glucémico y mantener un aporte adecuado de frutas y verduras)⁷⁷. Adicionalmente, algunos estudios han demostrado que los antioxidantes presentes en las frutas y en las verduras mejoran la función pulmonar y reducen la incidencia de EPOC^{78,79,80}. En contraposición, una ingesta excesiva de carnes, dulces y cereales refinados podría aumentar el riesgo de desarrollo de EPOC y de reingresos en pacientes dados de alta con esta enfermedad⁸¹. Cuando la dieta oral no es suficiente se pueden añadir suplementos nutricionales orales y, en caso necesario, se podría recurrir a la nutrición enteral mediante sonda⁷⁷.

En lo referente al nivel socioeconómico de los pacientes de nuestro estudio, la mayoría de ellos tenían estudios primarios, se habían dedicado durante su vida laboral a la construcción, a los servicios a empresas y a la industria, percibían una jubilación y estaban casados o vivían en pareja. En estudios previos se ha demostrado que el bajo nivel socioeconómico es un factor de riesgo para el desarrollo de EPOC^{82,83,84,85,86,87}. Otros autores han encontrado también datos coincidentes con nuestro estudio en relación al nivel de estudios, la situación laboral (en su mayoría jubilados) y al estado civil de los pacientes^{85,86,87}.

En nuestro estudio todos los pacientes tenían una espirometría realizada, dado que la presencia de una obstrucción al flujo aéreo tras la prueba broncodilatadora era un criterio de inclusión indispensable para la entrada en el mismo. Sin embargo, en otros estudios se ha constatado que un porcentaje no despreciable de pacientes no dispone de una espirometría previa, no basándose el diagnóstico de EPOC en mediciones espirométricas^{64,65,88}.

El FEV₁ medio en los pacientes de nuestro estudio fue del 47,23%, presentando la mayoría de los sujetos una EPOC moderada-grave. Otros autores han encontrado datos similares^{26,27,65}. Por otra parte, el FEV₁ se relacionó de forma independiente en el análisis multivariante con el riesgo de acudir a urgencias y de reingreso durante los 3 meses siguientes tras el alta por una exacerbación de EPOC. Estos eventos fueron mayores cuanto más baja fue la función pulmonar. Otros autores han detectado también una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la EPOC y el número de hospitalizaciones por año⁸⁹ o el riesgo de ingreso para una nueva agudización^{64,90}.

En relación a la FVC, el valor medio encontrado en los pacientes de nuestro estudio fue del 77,95%. La restricción leve asociada puede deberse, al menos en parte, al sobrepeso u obesidad que presentan nuestros pacientes.

8.2. Comorbilidades

El índice de Charlson medio de nuestros pacientes fue de 2,02, ligeramente inferior al descrito en otros trabajos realizados en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC^{27,65}. En cualquier caso, los pacientes que reingresaron en nuestro estudio durante los primeros 3 meses tras el alta presentaron una puntuación en el índice de Charlson más elevada que los que no lo hicieron, aunque en el análisis multivariante no se confirmó esta relación. Sin embargo, no encontramos asociación entre el índice de

Charlson y la mortalidad durante el seguimiento, al contrario de lo que se ha encontrado en otros estudios. Así, se ha descrito previamente que la comorbilidad medida por el índice de Charlson es un factor predictor independiente de mortalidad y se relaciona con una mayor necesidad de hospitalización tras una exacerbación, una mayor tasa de reingreso y una estancia hospitalaria más prolongada^{27,91}.

La comorbilidad más frecuente en nuestro estudio fue la HTA (71%), seguida de la cardiopatía (49,1%), la DL (47,4%) y la DM (30,8%). Otros autores han detectado una elevada frecuencia de comorbilidades en los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC, siendo la HTA la más frecuente, y encontrándose también una alta prevalencia de cardiopatía, DL y DM^{11,26,27,56,92}.

En lo que se refiere a la cardiopatía, las enfermedades que se encontraron en nuestro estudio por orden de frecuencia fueron la cardiopatía isquémica (47,8%), las arritmias cardíacas (25,8%), la insuficiencia cardíaca (16,8%) y las valvulopatías (13,4%). Es importante reseñar que la prevalencia de cardiopatía isquémica y de arritmias en nuestro estudio fue superior a la descrita previamente por otros autores^{26,27,93}. En cuanto a la prevalencia de insuficiencia cardíaca, los resultados difieren según las series^{26,27,41,71,93,94}, incluso se han descrito variaciones en su prevalencia en función de la estabilidad de la EPOC, siendo del 3,8-16% en pacientes con enfermedad estable y llegando al 46% en aquellos con exacerbación⁷¹. En cualquier caso, la elevada frecuencia de comorbilidades cardiovasculares en pacientes con EPOC podría explicarse por la existencia de factores de riesgo comunes a ambas enfermedades como el tabaco, y al hecho de que comparten mecanismos fisiopatológicos como la inflamación sistémica^{11,71}. Lo que sí está claro es que los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, con independencia de otros factores⁴¹. Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de cardiopatía no sólo se

relaciona con un mayor riesgo de ingreso, sino que también constituye uno de los mejores predictores de mortalidad tras una agudización de la enfermedad^{95,96}. En sentido contrario, se ha descrito que la presencia de síntomas de bronquitis crónica simple aumenta el riesgo de muerte debido a un evento coronario hasta en un 50%⁷¹.

La prevalencia de DM en nuestro estudio fue del 30,8%. Otros autores han registrado prevalencias variables: 2% según Sidney et al, 16,9% según Carrasco et al, 18,7% según Cazzola et al y 35,8% según Almagro et al^{27,92,93,97}. La asociación entre EPOC y DM podría estar justificada por la inflamación sistémica (caracterizada por la elevación de marcadores como PCR, interleucina 6 -Il-6- y factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α -), que está implicada en la etiopatogenia de ambos procesos^{11,71}. No obstante, conviene señalar que la existencia de diabetes en pacientes con EPOC representa un indicador de enfermedad pulmonar más severa, con un curso más desfavorable, una mortalidad más elevada y una estancia hospitalaria media más prolongada en los pacientes ingresados por una exacerbación de EPOC^{11,71}.

En lo referente a las neoplasias registradas en nuestro estudio, la prevalencia de cáncer de pulmón fue del 4,6%. Además a un paciente se le diagnosticó este tipo de tumor durante el ingreso por la exacerbación de EPOC. La prevalencia de esta patología publicada por otros autores con anterioridad también es variable, desde el 1,9% según Cazzola et al hasta el 9,1% según Divo et al^{26,93}. Por otra parte, la prevalencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón oscila entre el 32,6% y el 70%^{71,98}. En este sentido, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es proporcional a la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (incluso para un valor similar, el riesgo es más elevado en las mujeres). Además, el grado de obstrucción también influye en el tratamiento del cáncer^{11,71,98,99,100}. En cuanto al pronóstico, el carcinoma pulmonar es una causa importante de mortalidad en la EPOC, con cifras que oscilan entre el 7% y el

38%. En sentido contrario, la presencia de EPOC se ha asociado a una disminución de la supervivencia general del cáncer de pulmón^{11,98,100}. Por último, en un estudio reciente se ha registrado que los pacientes con EPOC y enfisema paraseptal podrían constituir un grupo de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, especialmente un adenocarcinoma¹⁰¹.

En nuestro estudio la anemia estaba presente en el 12,6% de los pacientes. La anemia de trastornos crónicos es un hallazgo frecuente en los pacientes que padecen una EPOC, con una prevalencia variable desde el 12,3% hasta un tercio de los casos, hecho que difiere con la idea habitual de relacionar a la EPOC con policitemia secundaria^{11,71,100}. Adicionalmente tiene importantes implicaciones pronósticas, al determinar una mayor morbimortalidad, una puntuación más elevada en las escalas de disnea, una capacidad de ejercicio más baja y una menor distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos en estos individuos^{11,71,100,102,103}. En nuestro estudio, en el análisis multivariante se ha demostrado que la existencia de anemia está asociada de forma independiente al reingreso hospitalario a los 3 meses del alta por una exacerbación de EPOC ($p < 0,05$, OR 7,247; IC 95% 1,403-37,425). En el mismo sentido, Barba et al y Lau et al también registraron previamente que la presencia de anemia se relaciona de forma independiente con la tasa de reingresos en estos sujetos^{56,104}. En cualquier caso, existen estudios que sugieren que el tratamiento de la anemia en la EPOC repercute favorablemente en la evolución y el pronóstico de esta enfermedad^{11,71,100,105}.

La prevalencia de depresión y ansiedad en estudio fue de 8,6% y 3,3% respectivamente. En trabajos previos se han obtenido resultados variables, probablemente debido al uso de diferentes métodos y escalas de evaluación. No obstante, en la mayoría de ellos las cifras registradas han sido superiores a las descritas

en nuestro estudio, con estimaciones de prevalencia de referencia del 40% para la depresión y del 36% para la ansiedad^{93,106,107,108,109}. Nosotros usamos la escala HADS para detectar síntomas de ansiedad y depresión durante el ingreso por exacerbación de EPOC, instrumento que ha demostrado ser válido y fiable en la práctica clínica²⁰, con un resultado de 5,6% casos probables en la subescala de depresión y de 4,9% casos probables en la subescala de ansiedad. Estos resultados también son inferiores a los encontrados por Dowson et al, quienes registraron cifras del 28% para la depresión y del 50% para la ansiedad¹¹⁰. El infradiagnóstico puede deberse a que algunos de los síntomas de ansiedad y depresión se superponen con aquellos causados por la EPOC. Por otra parte, en algunos estudios previos se ha descrito una asociación más estrecha con ansiedad y depresión en aquellos pacientes que tienen una mayor limitación al flujo aéreo y que presentan antecedentes de tabaquismo^{107,111}. Otros factores como el aumento de la incidencia de disnea, la inactividad física, el aislamiento social, la hipoxia crónica y la oxigenoterapia a largo plazo, también pueden contribuir al desarrollo de estos trastornos psicológicos en la EPOC⁹³. En nuestro estudio se han observado que aquellos pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían una puntuación más elevada en la escala HADS para la subescala de depresión ($7,50 \pm 4,84$ vs. $3,25 \pm 3,25$ puntos, $p < 0,05$). En otros trabajos también se ha asociado la depresión con un aumento de la mortalidad en los individuos con EPOC^{107,108}. Otro dato relevante es que, entre los pacientes con un diagnóstico de depresión en nuestro estudio, un porcentaje importante no recibía tratamiento para ello. Desafortunadamente, la falta de tratamiento para la ansiedad y la depresión en los pacientes con EPOC parece ser lo habitual^{108,109}, situación que puede aumentar la discapacidad física, la morbilidad, la utilización de los servicios sanitarios, las tasas de reingreso, la estancia hospitalaria y se asocia además con una peor calidad de vida y una muerte prematura^{56,107,108}. En este sentido, conviene

señalar que la terapia cognitivo-conductual, la psicofarmacología y la rehabilitación pulmonar parecen ser los instrumentos adecuados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad en los pacientes con EPOC^{108,111}.

La prevalencia de osteoporosis en nuestro estudio fue del 3,4%. En los trabajos anteriormente publicados la prevalencia de este trastorno oscila entre el 5% y el 69%^{11,71,72,93,100,112,113}, incrementándose con la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo^{71,112,113}. Los pacientes con EPOC tienen un riesgo más elevado de osteoporosis a causa de su edad, actividad física limitada, malnutrición, tabaquismo, uso de corticoides sistémicos e inflamación sistémica^{11,72,93,100,113}. En este sentido, se ha sugerido que la inflamación sistémica (caracterizada por incrementos de Il-6 y TNF- α) en la EPOC interviene en la actividad osteoclástica a través del sistema RANK-L (*Receptor Activator for Nuclear Factor Kappa B Ligand*)^{71,113,114}. Por otra parte, los glucocorticoides son la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, debido al aumento de la expresión de RANK-L, la disminución de la osteoprotegerina y la supresión de la apoptosis de los osteoclastos^{71,113}. De hecho, se acepta que dosis diarias superiores a 5-7,5 mg de prednisona o equivalente provocan descensos en la densidad mineral ósea (DMO) en los primeros 3-6 meses de tratamiento^{11,100,113,115}, algo que también se ha descrito para los ciclos cortos de corticoides orales^{113,116}. Sin embargo, el tratamiento con esteroides inhalados no ha demostrado ejercer una influencia significativa sobre la DMO^{113,117}. La fractura vertebral es la forma de presentación clínica más frecuente, con una prevalencia del 23-26%, que aumenta con el grado de severidad de la EPOC produciendo una deformidad torácica y una reducción de la función respiratoria (puede llegar a producir una disminución de la FVC y del FEV₁ de hasta el 10%)^{71,113,118}. El tratamiento recomendado para la osteoporosis es la abstención del tabaco, la administración de suplementos de calcio y vitamina D, así como de

bifosfonatos (alendronato) y la rehabilitación pulmonar con potenciación muscular de los miembros inferiores para la prevención de las caídas^{11,71,100,113,119}. Adicionalmente, en algunos estudios se ha postulado que la administración de suplementos de vitamina D en los pacientes con EPOC que tienen un déficit grave reduce el riesgo de exacerbación moderada o grave, aunque no el de infección del tracto respiratorio superior, aceptando el papel que tiene la vitamina D sobre el sistema inmunitario (modulación de la respuesta inmunitaria adaptativa y potenciación de la respuesta inmunitaria innata) y el aumento de la capacidad fagocítica de los monocitos^{113,120,121,122}.

Con respecto a otras enfermedades respiratorias presentes o pasadas en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC en nuestro estudio, las más frecuentes fueron el SAHS, que se encontró en un 21% de los casos (de ellos, el 71,43% estaba en tratamiento con CPAP) y las bronquiectasias, en el 17,3%.

En estudios previos se ha descrito que la prevalencia del SAHS es elevada. De hecho, entre el 3% y el 6% de la población en España padece un SAHS grave/sintomático y en torno al 25% presenta un índice de apneas-hipopneas anormal^{123,124}. En nuestro estudio la prevalencia de SAHS encontrada ha sido también elevada (21%), quizás debido a la gran accesibilidad a estudios de sueño diagnósticos, aun cuando los pacientes no tengan muchos síntomas. En cualquier caso, no existen evidencias que indiquen que el SAHS sea más prevalente en los pacientes con EPOC que en la población general, ni de que la presencia de EPOC favorezca el desarrollo de SAHS^{71,123}. El síndrome de overlap SAHS-EPOC se ha descrito en el 0,5-1% de la población adulta^{123,124,125} y conlleva consecuencias importantes, como una reducción en la calidad del sueño, un aumento de la hipoxemia nocturna, una mayor frecuencia de hipercapnia diurna, un incremento de la morbilidad cardiovascular, un riesgo más elevado de ingreso hospitalario por exacerbación, un mayor riesgo de inflamación

sistémica y estrés oxidativo y una mortalidad más alta (a expensas de comorbilidad cardiovascular predominantemente)^{71,123,124,125}. El mayor grado de hipoxemia nocturna en los pacientes con un síndrome de overlap SAHS-EPOC se asocia con la aparición precoz de hipertensión pulmonar o arritmias cardíacas, mientras que los pacientes con EPOC sin SAHS desarrollan hipertensión pulmonar en estadios más avanzados de la enfermedad, cuando la obstrucción es más grave^{71,123,125}. El tratamiento del síndrome de overlap SAHS-EPOC consiste en maximizar el de cada una de las dos enfermedades por separado, siendo el pilar principal la aplicación de presión positiva continua en las vías respiratorias, que ha demostrado controlar mejor las comorbilidades, disminuir los ingresos por una exacerbación de EPOC y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos^{123,125}. No obstante, en algunos pacientes la CPAP puede ser insuficiente para corregir la hipoxemia o los eventos nocturnos, recomendándose recurrir a la ventilación con presión positiva a dos niveles^{123,125}. Por otra parte, la adherencia al tratamiento con CPAP en los pacientes con un síndrome de overlap SAHS-EPOC es similar a la de aquellos que sólo presentan un SAHS¹²³. Así, en estudios previos se ha descrito una adherencia en torno al 50% (aunque con un rango entre el 29% y el 83%), con un aumento considerable de la misma cuando existe un programa de educación de CPAP^{126,127,128,129,130,131,132}. En nuestro estudio, el 71,43% de los pacientes que tenían un SAHS asociado estaba en tratamiento con CPAP. Esta elevada tasa de adherencia puede ser debida a la existencia en nuestro hospital de una escuela de CPAP y de un centro de atención al paciente con profesionales de enfermería especializados en terapias respiratorias. Otros autores, como Ritter et al y Baratta et al, han descrito cifras de adherencia similares a la nuestra (79%)^{133,134}.

En relación a la prevalencia de BQ en los pacientes con EPOC, en trabajos previos se ha registrado una prevalencia superior a la encontrada en el nuestro,

describiéndose en el 30-50% de los pacientes con EPOC moderada-grave^{135,136}. La baja frecuencia detectada en nuestro estudio puede deberse a que en muchos casos no se ha realizado tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) para descartar o confirmar la existencia de BQ. Asimismo se ha descrito que la prevalencia de BQ aumenta con la gravedad de la EPOC^{135,137}. Por otra parte, entre el 3,9 y el 15% de los pacientes con BQ presentan como causa la EPOC, siendo más frecuentemente varones, con antecedente de tabaquismo, de mayor edad y con una obstrucción al flujo aéreo más grave^{135,136,137}. En cualquier caso, los pacientes con ambas patologías presentan unas características propias como son una mayor producción de esputo y más purulento, un mayor grado de disnea y más exacerbaciones¹³⁵.

Otras patologías respiratorias menos prevalentes en nuestro estudio, pero a destacar por su relevancia clínica, fueron la TBC previa, detectada en el 7,4% de los casos, y el asma bronquial, en el 4,7%.

En estudios previos se ha descrito la TBC como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de EPOC, tanto durante la fase activa como después de completar el tratamiento antituberculoso^{82,83,84,138}. Por otro lado, los pacientes con EPOC tienen hasta 3 veces más riesgo de desarrollar TBC (4,1 veces más en los varones y 1,7 veces más en las mujeres)^{82,83}. La prevalencia de EPOC en los pacientes con un antecedente de TBC pulmonar se sitúa en torno al 30%^{82,83,138}. Existen factores de riesgo comunes para ambos procesos, como el bajo nivel socioeconómico, el antecedente de tabaquismo, la exposición a productos de combustión de biomasa y el déficit de vitamina D⁸².

La Guía Española de la EPOC (GesEPOC), la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), la GOLD y la Iniciativa Global para el Asma (GINA) reconocen la existencia de un fenotipo mixto o síndrome de overlap asma-EPOC (ACOS), aunque no existe un claro acuerdo sobre su definición¹³⁹. No obstante, en un consenso reciente de

GesEPOC y GEMA se define el fenotipo mixto en base a la coexistencia de 3 elementos: tabaquismo (paciente ≥ 35 años, con un IPA ≥ 10), obstrucción crónica al flujo aéreo y asma (si no se puede establecer este diagnóstico se acepta una prueba broncodilatadora muy positiva -FEV₁ ≥ 400 ml y 15%- o una eosinofilia elevada en sangre periférica ≥ 300 cél/mm³-)¹⁴⁰. La prevalencia del fenotipo ACOS varía ampliamente en los diferentes estudios realizados, desde el 1,8% hasta el 45% (aumentando con la edad y más aún en el sexo femenino)^{141,142,143,144}, posiblemente debido a las diferentes definiciones usadas para su diagnóstico. El paciente con fenotipo ACOS más común es un asmático con antecedentes de tabaquismo importante que desarrolla una obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible. También es frecuente el paciente con EPOC con características asmáticas, como una gran reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo y/o una notable eosinofilia en sangre periférica^{2,145}. En cualquier caso, se ha descrito que los pacientes con este fenotipo tienen más síntomas y un mayor número de exacerbaciones y más graves (sobre todo aquellos con asma de inicio tardío), así como una buena respuesta a los corticosteroides inhalados, ya que se caracterizan por una inflamación predominantemente eosinofílica^{139,141,142,143,145,146}. Aunque no existen aún evidencias para recomendar los fármacos biológicos en el fenotipo ACOS, algunos autores han mostrado buenos resultados tras su administración, sugiriendo que el omalizumab mejora el control del asma y la calidad de vida en los pacientes con asma alérgica grave y EPOC¹⁴⁷.

Por otro lado, en nuestro estudio se encontró una eosinofilia significativa en sangre periférica ($\geq 2\%$ y/o ≥ 150 cél/mm³) en el 33,6% de los pacientes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en las características de estos pacientes en comparación con las de aquellos que no tenían eosinofilia. En estudios previos se han descrito porcentajes similares de pacientes con EPOC eosinofílica^{148,149,150}. Sin

embargo, algunos autores han encontrado que los pacientes con EPOC eosinofílica tienen características diferentes al resto de individuos con EPOC, como una edad más elevada, un mayor predominio de varones, una menor proporción de fumadores, un FEV₁ más elevado, un menor grado de disnea y una menor puntuación en el índice BODE (*Body mass index, airflow Obstruction, Dysnea and Exercise capacity index*); es decir, padecen una enfermedad más benigna^{148,149}. Por otra parte, aunque se ha demostrado en algunos estudios que los pacientes con EPOC eosinofílica presentan un mayor riesgo de exacerbaciones^{149,150}, en el estudio ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) no se encontró asociación entre la eosinofilia en sangre periférica y las exacerbaciones de la EPOC¹⁵¹. En cualquier caso, se ha sugerido que la eosinofilia en sangre periférica puede ser un biomarcador de respuesta a los corticoides inhalados en las exacerbaciones de la EPOC^{1,148,149,150,152}.

8.3. Exacerbaciones

En nuestro estudio, los síntomas que presentaron los pacientes con exacerbación de la EPOC a su ingreso fueron, por orden de frecuencia, el incremento de disnea, un aumento del volumen de expectoración y cambios en la coloración del esputo. Estos datos coinciden con los que se usan en la definición de exacerbación, entendida como un deterioro agudo y mantenido de la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria, y que cursa con aumento de la disnea, incremento de la expectoración, aumento de la purulencia del esputo, o una combinación de estos 3 síntomas, y que conlleva un cambio de su tratamiento habitual^{45,153,154}.

La causa más frecuente de exacerbación de EPOC encontrada en nuestro estudio fue la infección respiratoria, al igual que se ha descrito en estudios previos, en los que se

ha detectado este diagnóstico en el 50-70% de los casos, pudiendo ser incluso más frecuente en los pacientes más graves^{45,153}.

En lo referente a las exacerbaciones previas durante los últimos 12 meses, más de la mitad de pacientes de nuestro estudio había tenido ingresos hospitalarios en ese periodo, por lo que se encuadran dentro del fenotipo agudizador. En otros trabajos también se ha descrito un porcentaje elevado de pacientes con hospitalizaciones en el año previo^{64,65}. Durante estos ingresos, el 9,8% de los pacientes de nuestro estudio precisó VMNI (el 80% un solo episodio). En este sentido, se estima que la acidosis respiratoria puede ocurrir en el 20-25% de los ingresos hospitalarios por una exacerbación de EPOC^{42,44}, el doble de lo que se encontró en nuestro estudio, posiblemente debido al fácil acceso de nuestros pacientes a los servicios sanitarios, con el consecuente tratamiento precoz de las exacerbaciones. La VMNI es un tratamiento de primera línea en la agudización de EPOC, sobre todo cuando hay insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis respiratoria y no se observa mejoría con el tratamiento convencional. Este tratamiento debe iniciarse de forma prematura antes del desarrollo de una acidosis grave⁴⁴. En este sentido, se ha demostrado que la VMNI reduce el riesgo de fracaso de tratamiento, disminuye la frecuencia y duración de las hospitalizaciones, evita la intubación orotraqueal (con las complicaciones que ello conlleva) y disminuye la mortalidad^{42,44,62,155,156}. No obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes que precisan VMNI durante una exacerbación de EPOC son un grupo de mal pronóstico, presentando una alta necesidad de reingreso y una elevada mortalidad (23-59%) durante el año siguiente^{44,155,156}. Otros factores asociados de forma independiente con un riesgo elevado de reingreso son un FEV₁ bajo y una estancia hospitalaria prolongada durante la hospitalización. Entre los que se han relacionado con un riesgo elevado de mortalidad se encuentran la edad elevada, los niveles altos de

PaCO₂ antes de iniciar la VMNI y los días de hospitalización en el año previo^{44,155}. Por otra parte, el porcentaje de pacientes con exacerbación de EPOC en los que fracasa la VMNI, teniendo que recurrir a la VMI, es menor del 25%⁴².

8.4. Tratamiento

En nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes recibían tratamiento habitual para la EPOC con triple terapia en el momento del ingreso por exacerbación de EPOC, mediante una combinación de LABA + ICS y LAMA. Esta circunstancia se mantuvo similar al alta. Estos resultados pueden justificarse por el hecho de que la mayoría de pacientes de nuestro estudio eran agudizadores y sintomáticos, presentando un valor medio de CAT de 12,45, por lo que podrían encuadrarse en el grupo D según la normativa GOLD. En este sentido, tanto la normativa GOLD como la guía GesEPOC recomiendan administrar la triple terapia a los pacientes agudizadores y sintomáticos, es decir a los que pertenecen al grupo D o de alto riesgo, que persisten con exacerbaciones a pesar de la doble broncodilatación con LABA + LAMA^{1,2}. En trabajos previos se ha descrito que la triple terapia contribuye a una mejoría más importante de la función pulmonar, de la disnea y de la calidad de vida, y a una disminución de las exacerbaciones y de los ingresos hospitalarios en pacientes graves^{157,158,159}, aunque sólo es evidente al añadir un LAMA a la combinación LABA + ICS (no está claro al añadir un ICS a la combinación LABA + LAMA)^{158,160,161}. Se ha demostrado un efecto similar con la administración de triple terapia con un solo inhalador con respecto al uso de la triple terapia por separado (combinación de LABA + ICS con LAMA)¹⁶². Por otra parte, los ICS han demostrado una mayor reducción de las exacerbaciones en aquellos pacientes con EPOC que presentan concentraciones elevadas de eosinófilos en sangre periférica¹⁶³. Sin embargo, también se han descrito efectos adversos relacionados con el

uso de ICS, como el aumento del riesgo de neumonía, que es mayor cuando se emplean dosis altas (sobre todo con fluticasona, aunque también con budesonida), pero que no se acompaña de un mayor riesgo de mortalidad^{149,159,164,165,166,167,168}. A pesar de todo, parece que los beneficios superan a los riesgos, y estos últimos se reducen con el uso de dosis bajas de ICS^{159,167}. Por otro lado, se ha propuesto que la retirada de los ICS puede realizarse sin presentar un mayor riesgo de agudizaciones en aquellos pacientes que tienen un grado de obstrucción leve o moderada, o incluso grave, y una baja concentración de eosinófilos en sangre periférica (< 300 cél/mm³), siempre que se mantenga una doble broncodilatación adecuada^{169,170,171,172}.

En nuestro estudio, el 49,3% de los pacientes estaba en programa de tratamiento con OCD antes del ingreso, elevándose esta cifra al 50,7% al alta. En España, la EPOC es la causa de más del 65% del total de tratamientos de OCD. Por otra parte, el 27,3% de los sujetos con EPOC están tratados con oxigenoterapia, teniendo en cuenta que un 10% de pacientes que deberían recibir esta terapia no la tienen¹⁷³. En nuestro estudio el porcentaje de los pacientes con OCD es mayor, quizás debido a que muchos de ellos son EPOC graves exacerbadores. En cualquier caso, se ha demostrado que la OCD es un factor de riesgo para un mayor número de ingresos al año de seguimiento, posiblemente porque la enfermedad es más grave^{174,175}. No obstante, el tratamiento con oxigenoterapia durante al menos 15-16 horas al día aumenta la supervivencia, además de mejorar la calidad de vida y el número de hospitalizaciones de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipoxémica crónica^{38,39,176,177,178}. La mejoría de la PaO₂ arterial mantiene la provisión de oxígeno corporal, lo que permite que disminuya el gasto cardíaco y el trabajo del ventrículo izquierdo, siendo tal vez una de las razones por las que la OCD mejora la supervivencia de pacientes con EPOC¹⁷⁹.

Por otra parte, un 6,3% de los pacientes de nuestro estudio estaba en tratamiento con VMNI de forma crónica. Se ha demostrado que la aplicación de VMNI a largo plazo en los pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica y agudizaciones frecuentes mejora los gases sanguíneos, la hiperinsuflación pulmonar, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida relacionada con la salud y la supervivencia^{40,180}.

El 76,1% de los pacientes de nuestro estudio había recibido la vacuna antigripal en el año previo y el 62,7% la vacuna antineumocócica con anterioridad. En algunos estudios previos se han registrado cifras de vacunación similares^{154,181}, aunque en otros han sido bastante inferiores¹⁸². No obstante, lo que tienen en común todos ellos es la infratilización de estas vacunas en los pacientes con EPOC. Previamente se ha relacionado la vacuna de la gripe con una disminución de las exacerbaciones, de las hospitalizaciones y de la mortalidad en los pacientes de EPOC^{34,181,183,184,185}. También se ha demostrado la utilidad de la vacuna antineumocócica para prevenir la neumonía por neumococo en estos enfermos^{35,36,37}.

En nuestro estudio la segunda comorbilidad más frecuente fue la cardiopatía (49,1%) y la tercera la DL (47,4%). El 12,7% de los pacientes estaban tratados con β -bloqueantes, el 47,2% con IECAs y el 36,6% con estatinas. En los últimos años el empleo de beta-bloqueantes en los pacientes con EPOC ha sido un tema controvertido. No obstante, aunque se ha demostrado que los β -bloqueantes tienen un leve impacto en la función respiratoria, este efecto disminuye con la cardioselectividad^{71,186,187,188}. Además, el uso de beta-bloqueantes, IECAs y estatinas en pacientes con cardiopatía y EPOC mejora el pronóstico de estos enfermos y reduce su mortalidad^{27,41,71,189}. A pesar de ello, estos fármacos siguen estando infratilizados en los sujetos con EPOC^{27,71}. Por otro lado los broncodilatadores β_2 -adrenérgicos pueden producir taquicardia y aumentar

el consumo de oxígeno del miocardio, con efectos nocivos en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que los anticolinérgicos son una buena alternativa de tratamiento en estos pacientes^{190,191}.

8.5. Marcadores pronósticos

Otras variables que han sido empleadas en trabajos previos para predecir la evolución de los individuos con EPOC son los marcadores inflamatorios como la PCR. Los pacientes de nuestro estudio presentaron una PCR media elevada, aunque este parámetro no se relacionó con una mayor probabilidad de reingreso, al contrario que lo que se ha detectado en otros estudios¹⁹². En este sentido, se ha demostrado que la EPOC, caracterizada por una inflamación sistémica, está asociada a un aumento de citocinas inflamatorias como la PCR (inducida por aumentos sistémicos de Il-6), cuya concentración aumenta con la gravedad de la obstrucción^{41,71,93,193,194,195}. Además, el aumento de la PCR se correlaciona inversamente con la distancia recorrida en el TM6M y se asocia con una menor capacidad de esfuerzo, una peor calidad de vida y un mayor riesgo de exacerbaciones y de mortalidad^{100,193,196}. Por otra parte, la inflamación también está implicada en la mayoría de los efectos sistémicos de la EPOC, incluyendo la enfermedad cardiovascular, la pérdida de peso, la disfunción del músculo esquelético, la osteoporosis y la depresión^{41,71,93}. Hay que tener en cuenta que la PCR es menor en los pacientes con EPOC tratados con ICS que en los que no reciben dicho tratamiento¹⁹³.

En nuestro estudio, los pacientes también presentaron un valor medio de Nt-proBNP elevado. Este marcador se produce a partir de una prohormona (proBNP - propéptido natriurético cerebral-) que se secreta en los miocitos por el aumento de las presiones de llenado auricular y ventricular^{41,197}. Tiene un alto valor predictivo negativo

(superior al 90%) para excluir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca cuando sus valores son inferiores a 300 ng/l en pacientes con EPOC que consultan por disnea^{198,199}.

La PaCO₂ media de los pacientes de nuestro estudio fue elevada, al igual que se ha descrito por otros autores⁶⁵. Sin embargo, no encontramos una asociación significativa de este parámetro con el riesgo de reingreso ni con la mortalidad durante el periodo de seguimiento tras el alta. En contraposición, en otros estudios sí se ha demostrado que los sujetos con una PaCO₂ más elevada al alta tienen más probabilidades de reingreso y de mortalidad, ya que indica que sufren una insuficiencia respiratoria grave que ha agotado los mecanismos de compensación^{73,200,201}.

La PaO₂ media de los pacientes de nuestro estudio fue baja, pero no se asoció con el riesgo de reingreso ni con la mortalidad durante el periodo de seguimiento. En otros estudios tampoco se ha encontrado relación entre la PaO₂ y los reingresos, pero sí se ha demostrado que la PaO₂ es un marcador de la gravedad de la enfermedad aguda y, por tanto, se relaciona con la mortalidad hospitalaria^{73,200,201}.

Otro marcador pronóstico usado en las exacerbaciones de EPOC es el pH arterial. En nuestro estudio el pH medio se encontraba dentro de los valores normales. Previamente se ha descrito que la acidosis respiratoria puede encontrarse en el 20% de los ingresos por exacerbación de EPOC⁴⁴. El pH es el mejor indicador de gravedad en las exacerbaciones e indica un deterioro agudo en la hipoventilación alveolar⁴⁴. De hecho, una cifra baja de pH predice la necesidad de intubación y la mortalidad hospitalaria²⁰².

En los pacientes de nuestro estudio la puntuación media del cuestionario CAT fue de 12,45 y la de la escala LCADL de 24,50. En estudios previos se ha encontrado una puntuación similar en la escala LCADL^{203,204}, pero la del cuestionario CAT ha sido bastante mayor (> 20)^{205,206,207}. En cualquier caso, se ha demostrado que tanto el

cuestionario CAT como la escala LCADL son herramientas fiables para evaluar el impacto de la EPOC en la vida diaria y para medir el grado de disnea durante las actividades cotidianas, respectivamente, tanto en situación estable como durante las exacerbaciones, siendo sensibles a las diferencias de estado (un cambio de 3,5 puntos en el cuestionario CAT y de 4 puntos en la escala LCADL son considerados como significativos)^{203,204,206,207,208,209,210}.

La estancia hospitalaria media de los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC en nuestro estudio fue de 7,8 días. En trabajos previos se han registrado cifras similares o ligeramente superiores a la nuestra^{64,65,66}. En nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre la estancia media y el riesgo de reingresos o la mortalidad. Sin embargo, otros autores han descrito una relación inversa entre la estancia hospitalaria y los reingresos a corto plazo por causa respiratoria o la mortalidad^{64,66}.

En nuestro estudio la distancia media recorrida en el TM6M fue de 258,43 metros. Además, observamos que existía una relación entre una menor distancia y un aumento de mortalidad, al igual que se ha descrito en otros trabajos previos^{91,211,212}. Así mismo, se ha demostrado que los pacientes con EPOC que recorren menos de 350 metros presentan un mayor riesgo de mortalidad que los que superan esa distancia^{211,212}.

8.6. Seguimiento tras el alta

Durante el periodo de 3 meses de seguimiento tras el alta, el 41,3% de los pacientes acudió a urgencias de nuevo y el 35% reingresó. Los factores asociados de forma significativa con el reingreso fueron un mayor índice de Charlson, una puntuación más alta en el cuestionario CAT y un menor valor de FEV₁. No obstante, los factores asociados de forma independiente con el reingreso en el análisis multivariante fueron el FEV₁ y la presencia de anemia. En otros estudios, los factores relacionados

con un mayor riesgo de reingreso han sido una edad más alta, el sexo masculino, un FEV₁ menor, un índice de Charlson más elevado, la presencia de comorbilidades como anemia, depresión, insuficiencia cardíaca, asma o malnutrición, las agudizaciones previas, una menor estancia hospitalaria, niveles de PCO₂ elevados en el momento del alta y el tratamiento con OCD^{27,51,56,63,64,68,72,73,174,213,214}.

Durante el periodo de 3 meses de seguimiento tras el alta, el 6,99% de los pacientes falleció, siendo esta cifra similar a la hallada en trabajos previos^{64,215}. Los factores asociados de forma significativa con la mortalidad fueron una edad más elevada, un IMC más bajo, una puntuación más alta en el cuestionario CAT, en la escala LCADL y en la escala HADS para la subescala de depresión y una distancia recorrida menor en el TM6M. En otros estudios, los factores relacionados con la mortalidad han sido una edad más elevada, el sexo masculino, un FEV₁ menor, un índice de Charlson más alto, la presencia de insuficiencia cardíaca, malnutrición, ansiedad o cáncer de pulmón, una menor estancia hospitalaria, unos niveles de PaCO₂ elevados y una distancia menor en el TM6M^{26,27,63,64,68,69,91,201,215}.

9. CONCLUSIONES

- 1) La comorbilidad más frecuente asociada a la EPOC en los pacientes ingresados por una exacerbación aguda de su enfermedad en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón fue la hipertensión arterial (71%), seguida de la cardiopatía (49,1%), la DL (47,4%) y la DM (30,8%). En lo que se refiere a la cardiopatía, las enfermedades que se encontraron por orden de frecuencia fueron la cardiopatía isquémica (47,8%), las arritmias cardíacas (25,8%), la insuficiencia cardíaca (16,8%) y las valvulopatías (13,4%). Con respecto a otras enfermedades respiratorias presentes o pasadas en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC en nuestro estudio, las más frecuentes fueron el SAHS, que se registró en un 21% de los casos, y las bronquiectasias, en el 17,3%.
- 2) Los pacientes de nuestro estudio presentaron una PCR media elevada. También tuvieron un valor medio de Nt-proBNP elevado. Sin embargo, no encontramos asociación significativa entre ninguno de estos parámetros y la comorbilidad, el pronóstico o la mortalidad de nuestros pacientes con EPOC.
- 3) En los pacientes de nuestro estudio la puntuación media del cuestionario CAT fue de 12,45 y la de la escala LCADL de 24,50. Esto se traduce en un impacto medio de la EPOC en la vida diaria de los pacientes con esta enfermedad y en una ausencia de limitación grave relacionada con la disnea en las actividades de la vida diaria. Por otra parte, mediante el empleo de la escala HADS para detectar síntomas de ansiedad y depresión durante el ingreso por exacerbación de EPOC, obtuvimos un resultado de 5,6% casos probables en la subescala de depresión y de 4,9% casos probables en la subescala de ansiedad. El infradiagnóstico de estos procesos puede

deberse a que algunos de los síntomas de ansiedad y depresión se superponen con aquellos causados por la EPOC.

- 4) La única comorbilidad que se asoció de forma independiente con el reingreso hospitalario en los primeros 3 meses tras el alta en el análisis multivariante fue la existencia de anemia. Los pacientes que reingresaron presentaron una puntuación en el índice de Charlson más elevada que los que no lo hicieron. Así mismo, estos pacientes tuvieron una puntuación en la escala HADS superior, tanto en la subescala de ansiedad como en la de depresión, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, los pacientes que acudieron a urgencias en los primeros 3 meses tras el alta tenían una puntuación en el índice de Charlson más elevada y una puntuación en la escala HAD mayor, tanto en la subescala de ansiedad como en la de depresión, aunque ninguna de ellas de forma significativa.
- 5) Los factores asociados de forma significativa con el reingreso fueron un índice de Charlson más elevado, una puntuación más alta en el cuestionario CAT y un menor valor de FEV₁. No obstante, los factores asociados de forma independiente con el reingreso en el análisis multivariante fueron el FEV₁ y la presencia de anemia.
- 6) Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían una mayor puntuación en la escala HADS para la subescala de depresión que los que no fallecieron. Así mismo, los pacientes que fallecieron tenían una puntuación en el índice de Charlson inferior y una puntuación en la escala HADS para la subescala de ansiedad mayor, sin que se hallaran diferencias significativas en ninguno de ellos.

El conocimiento de los datos descritos puede ayudar a establecer estrategias para prevenir el reingreso y la mortalidad en los pacientes dados de alta por una exacerbación

de EPOC, incluyendo el adecuado control y tratamiento de las comorbilidades. Con ello se pretende evitar el deterioro progresivo de estos enfermos, ya que las exacerbaciones se relacionan con una disminución de la función pulmonar, una peor calidad de vida y un aumento del riesgo de mortalidad²¹⁶.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Lung Disease (GOLD) 2019. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2019 Report. Disponible en: www.goldcopd.org.
2. Grupo de trabajo GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol 2017; 53 (supl 1): 2-64.
3. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM (editors). COPD and comorbidity. European Respiratory Society Monograph. 2013; 59.
4. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. Estudio ECCO. Rev Clin Esp. 2010; 210 (3): 101-108.
5. De la Iglesia Martínez F, Serrano Arreba J, Montes Santiago J. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades. Galicia Clínica. 2012; 73 (Supl 1): S30-S36.
6. Ancochea J, Badiola C, Durán-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (1): 41-47.
7. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres:

- cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. Arch Bronconeumol. 2013; 49 (6): 221-278.
8. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 64 (10): 863-868.
 9. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. Thorax. 2017; 72 (9): 788-795.
 10. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. Lancet. 2005; 365 (9478): 2225-2236.
 11. De Miguel Díez J, Gómez García T, Puente Maestu L. Comorbilidades de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 11): 20-25.
 12. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Puente Maestu L, Ramírez García L, et al. Readmissions following an initial hospitalization by COPD exacerbation in Spain from 2006 to 2012. Respirology 2016; 21: 489-496.
 13. Lange P, Celli P, 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 (2): 111-122.
 14. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. Respir Res. 2014; 15: 122.

15. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434-1340.
16. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008; 102 (Supl 1): S27-35.
17. López campos JL, Calero C. Cuestionarios en la valoración multidimensional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: dos caras de la misma moneda. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (7): 265-266.
18. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34 (3): 648-654.
19. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 42.
20. Beekman E, Verhagen A. Clinimetrics: Hospital Anxiety and Depression Scale. *Journal of Physiotherapy* 2018; 64 (3): 198.
21. Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med*. 2000; 94 (6): 589-596.
22. Prates Muller J, Ayres Guterres Gonçalves P, Farias da Fontoura F, Mattiello R, Florian J. Applicability of the London Chest Activity of Daily Living scale in patients on the waiting list for lung transplantation. *J Bras Pneumol*. 2013; 39 (1): 92-97.

23. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013; 14: 11.
24. Izquierdo Alonso JL. Comorbilidades de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52: 547-548.
25. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C. The study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J.* 2013; 41: 1017-1022.
26. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186 (2): 155-161.
27. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) study. *Chest.* 2012; 142 (5): 1126-1133.
28. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61 (12): 1234-1240.
29. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18 (11): 1264-1268.
30. Martínez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta- 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194 (5):559-567.

31. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365 (8):689-698.
32. Carrión Valero F, Paulos Dos Santos S, Celli BR. Tabaquismo en pacientes con EPOC, ¿un nuevo fenotipo clínico? *Arch Bronconeumol*. 2018; 54 (4): 249-250.
33. Jiménez-Ruíz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorca Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49 (8): 354-363.
34. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: A systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017; 17 (1): 79.
35. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63 (37): 822-825.
36. Lee TA, Weaver FM, Weis KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med*. 2007; 22: 62-67.
37. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñóz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-195.
38. Ortega Ruíz F, Díaz Lobato S, Gáldiz Iturri JB, García Río F, Güell Rous R, Morante Vélez F, et al. Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Arc Bronconeumol*. 2014; 50: 185-200.

39. Díez Lobato S, Mayoralas Alises S. La oxigenoterapia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *PubEPOC*. 2017; 16: 6-15.
40. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (9): 698-705.
41. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 387-393.
42. Rialp Cervera G, Del Castillo Blanco A, Pérez Aizcorreta O, Parra Morais L. Ventilación mecánica no invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el edema agudo de pulmón cardiogénico. *Med Intensiva*. 2014; 38 (2): 111-121.
43. Gallardo Romero JM, Gómez García T, Sancho Chust JN, González Martínez M. Ventilación no invasiva. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (Supl 6): 14-21.
44. Ferrer M. Ventilación mecánica ni invasiva y pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (8): 399-401.
45. Calle Rubio M, Morales Chacón B, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbación de la EPOC. *ArchBronconeumol*. 2010; 46 (Supl7): 21-25.
46. Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, Weir CJ, Fishbacher CM, McAllister D, et al. Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. *BMJ Open*. 2016; 6 (1): e009121.

47. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014; 5 (5): 212-227.
48. Rodríguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.
49. 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 (12): 1128-1138.
50. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalán Serra P. Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (supl 11): 12-19.
51. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacaín R, Álvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59 (5): 387-395.
52. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. High-risk patients following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2013; 42 (4): 946-955.
53. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J.* 2011; 37 (3): 508-515.
54. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, et al. Readmission for Acute Exacerbation within 30-days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: A long-term observational study. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0150737.

55. Nasser R, Epstein D, Azzam R, Gofman I, Saliba W, Hardak E, et al. The effect of clinical and Physiological instability at discharge following hospitalization for acute exacerbation of COPD on early readmission. *Chest* 2017; 151 (5): 1192-1194.
56. Lau CS, Siracuse BL, Chamberlain RS. Readmission after COPD exacerbation scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1891-1902.
57. Shah T, Churpek MM, Coca PM, Konetzka RT. Understanding why patients with COPD get readmitted: a large national study to delineate the Medicare population for the readmissions penalty expansion. *Chest* 2015; 147: 1219-1226.
58. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo YF, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 685-694.
59. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370 (9589): 786-796.
60. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171 (21): 1939-1946.
61. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
62. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: Cd004104.

63. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 132: 1748-1755.
64. Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M, et al. Auditoría clínica de los pacientes que ingresan en el hospital por agudización de EPOC. Estudio MAG-1. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 483-489.
65. Vidal García I, Calvo Álvarez U, Lijó Carballeda C, Souto Alonso A, Diego Roza C, Mejuto Martí MJ, et al. Características de pacientes con EPOC ingresados por exacerbación en el área sanitaria de Ferrol. *Pneuma* 2012; 8 (1): 4-7.
66. Maciá Soler L, Latour Pérez J, Moncho Vasallo J, Mariscal Crespo MI, Orts Cortés MI. Modelo de hospitalización y frecuencia de reingreso en pacientes con exacerbación de EPOC. *Enferm glob*. 2011; vol.10 no.21: 1-10.
67. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribución de fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de biomasa y por tabaco. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 318-324.
68. Zapatero A, Barba R, Ruiz J, Losa JE, Plaza S, Canora J, Marco J. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2013; 26 (Suppl 1): 16-22.
69. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A dose-response meta-analysis. *Medicine*. 2016; 95 (28): e4225.
70. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (1): 79-83.
71. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review* 2013; 22: 454-475.
 72. Vázquez-Espinosa E, López Riobos C, Sampedro-Núñez M. Alteración nutricional del paciente con EPOC. Etiopatogenia. Consecuencias de la desnutrición en el paciente con EPOC. *Rev Patol Respir.* 2018; 21 (supl 2): S166-S171.
 73. Jurado Gámez B, Feu Collado N, Jurado García JC, García Gil F, Muñoz Gomariz E, Jiménez Murillo L, et al. Intervención domiciliaria y variables predictoras para reingreso hospitalario en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 10-14.
 74. Coronel C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Síndromes de bajo peso asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica en nuestro medio. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 580-584.
 75. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Prevalencia de malnutrición en el seguimiento de paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 502-507.
 76. De Blasio F, Di Gregorio A, Bianco A, Bellofiore B, Scalfi L. Malnutrition and sarcopenia assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to international diagnostic criteria, and evaluation of raw BIA variables. *Respir Med.* 2018; 134: 1-5.
 77. De Miguel Díez J, Salgado Aranda S, Bretón Lesmes I. Recomendaciones dietéticas y suplementos nutricionales en la EPOC. *Rev Patol Respir* 2018; 21 (Supl 2): S182-S188.

78. Kaluza J, Larsson SC, Orsini N, Linden A, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of COPD: a prospective cohort study of men. *Thorax*. 2017; 72 (6): 500-509.
79. Walda IC, Tabak C, Smit HA, Räsänen L, Fidanza F, Menotti A, et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56: 638-643.
80. Keranis E, Makris D, Rodopoulou P, Martinou H, Papamakarios G, Daniil Z, et al. Impact of dietary shift to higher-antioxidant foods in COPD: A randomised trial. *Eur Respir J*. 2010; 36: 774-778.
81. De Batlle J, Mendez M, Romieu I, Balcells E, Benet M, Donaire-González D, et al. Cured meat consumption increases risk of readmission in COPD patients. *Eur Respir J*. 2012; 40: 555-560.
82. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin respire J*. 2017; 11 (3): 285-295.
83. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Álvarez-Sala Walther JL. EPOC en individuos no fumadores. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (Supl 4): 16-21.
84. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 497-506.
85. Pineda-Higuera SE, Ramos-Melchor VdJ, Cadavid-Carmona D. Calidad de vida en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva. *Rev Univ. Salud*. 2016; 18 (3): 482-493.
86. Vinaccia S, Quiceno JM. Calidad de Vida Relacionada con la Salud y Factores Psicológicos: Un Estudio desde la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica - EPOC. *Ter Psicol* 2011; 29 (1): 65-75.

87. Fernández Vargas AM, Bujalance Zafra MJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruíz AJ, Sánchez de la Cuesta F. Salud autopercebida, apoyo social y familiar de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medifam* 2001; 11 (9): 530-539.
88. Wu H, Wise RA, Medinger AE. Do patients hospitalized with COPD have airflow obstruction? *Chest*. 2017; 151 (6): 1263-1271.
89. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouska I, Chrysofakis G, Samiou M, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med*. 2004; 98: 178-183.
90. García-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1002-1007.
91. De Granda-Orive JI, Solano-Reina S. Mortalidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Año SEPAR EPOC/Tabaco. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52 (8): 407-408.
92. Carrasco Garrido P, De Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006; 4: 31.
93. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80 (2): 112-119.

94. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013; 34 (36): 2795-2803.
95. Adams SG, Mello J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000; 117: 1345-1352.
96. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2794-2800.
97. Sydney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, De Luise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005; 128: 2068-2075.
98. Wang W, Dou S, Dong W, Xie M, Cui L, Zheng C, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *International Journal of COPD* 2018; 13: 3767-3776.
99. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60: 570-575.
100. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 549-555.
101. Mourente Roibás C, Fernández Villar A, Ruano Raviña A, Ramos Hernández C, Tilve Gómez A, Rodríguez Fernández P, et al. Influence of the type of emphysema in the relationship between COPD and lung cancer. *International Journal of COPD* 2018; 13: 3563-3570.

102. De Miguel Díez J, Chillón Martín MJ, Méndez Bailón M, Álvarez Sala JL. Impacto de la anemia en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl 4): 47-50.
103. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. Int J Cardiol. 2006; 111: 365-370.
104. Barba R, de Casasola GG, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. Curr Med Res Opin. 2012; 28: 617-22.
105. Méndez Bailón M, Muñoz Rivas N, de Miguel-Díez J, Álvarez-Sala Walther JL. Anemia inflamatoria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una asociación a veces olvidada. Medicina respiratoria 2008; 2: 37-42.
106. Phan T, Carter O, Adams C, Waterer G, Chung LP, Hawkins M, et al. Discriminant validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck Depression Inventory (II) and Beck Anxiety Inventory to confirmed clinical diagnosis of depression and anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Respiratory Disease 2016; 13 (3): 220-228.
107. Ryu YJ, Chun EM, Lee JH, Chang JH. Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease. Korean J Intern Med. 2010; 25 (1): 51-57.
108. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Golodstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. Chest 2008; 134 (4 suppl): 43S-56S.
109. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucheck J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. Chest 2005; 127: 1205-1211.

110. Dowson C, Laing R, Barraclough R, Town I, Mulder R, Norris K, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; 114: 447-449.
111. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 667-677.
112. Hattiholi J, Gaude GS. Prevalence and correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients in India. *Lung India*. 2014; 31 (3): 221-227.
113. Galofré Álvaro N. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoporosis. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009; 10 (4): 118-123.
114. Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current Opinion Pulmonary Med*. 2008; 14: 122-127.
115. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13 (10): 777-787.
116. Matsumoto H, Ishihara K, Haegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *Chest*. 2001; 120: 1468-1473.
117. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136: 1456-1465.
118. Garter JD, Patel S, Sultan FL, Thompson ZJ, Margaux H, Sterrett A, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008; 102: 1165-1172.
119. Casaburi R, Zuwallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1329-1335.

120. Martineau AR, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (2): 120-130.
121. García De Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (5): 179-184.
122. Güerri RC, Díez A, Mellibovsky L, Quesada J. La vitamina D como elemento inmunitario en las infecciones. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133 (9): 344-348.
123. García Romero de Tejada JA. Aspectos particulares del síndrome overlap. EPOC-SAHS. *Rev Patol Respir*. 2014; 17 (4): 113-117.
124. Durán-Cantolla J, Cancelo Díaz L, Álvarez Ruíz-Larrinaga A. EPOC y apneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (Supl 3): 2-10.
125. Marín JM, Boldova A. EPOC y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (Supl 4): 54-58.
126. Nogueira JF, Borsini E, Nigro C. Estrategias para mejorar la adaptación al tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS. *Rev Am Med Respir* 2016; 4: 365-377.
127. Nogueira F, De Luca M, Simonelli G, Vera D, Vera S, Rey R. ¿Qué pasa con los pacientes luego de que se les diagnostica apneas del sueño? *Rev Am Med Resp* 2007; 2: 41-47.
128. Décima T, Maldonado L, Bosio M, Salvado A, Campos J, Quadrelli S, et al. Cumplimiento y abandono de la CPAP en pacientes con síndrome de apneas del sueño. *Rev Am Med Respir* 2013; 4: 197-206.

129. López-López L, Torres-Sánchez I, Cabrera-Martos I, Ortíz-Rubio A, Granados-Santiago M, Valenza MC. Nursing interventions improve continuous positive airway pressure adherence in obstructive sleep apnea with excessive daytime sleepiness: a systematic review. *Rehabil Nurs.* 2018. Doi: 10.1097/rnj.0000000000000190.
130. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 45 (1): 43.
131. Rezaie L, Phillips D, Khazaie H. Barriers to acceptance and adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: a report from Kermanshah province, western Iran. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1299-1304.
132. Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2018; 43: 66-70.
133. Ritter J, Geißler K, Schneider G, Guntinas-Lichius O. Influence of a structured follow-up on CPAP adherence in patients with an OSAS. *Laryngorhinootologie.* 2018; 97 (9): 615-623.
134. Tan B, Tan A, Chan YH, Mok Y, Wong HS, Hsu PP. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in Singaporean patients with obstructive sleep apnea. *Am J Otolaryngol.* 2018; 39 (5): 501-506.
135. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54 (2): 79-87.

136. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MA, De la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2047 pacientes. Análisis del registro histórico español. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53: 366-374.
137. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 1764-1770.
138. De la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Dis*. 2015; 19 (7): 808-810.
139. Cosío B. EPOC eosinofílico. *Rev Asma*. 2016; 1 (1): 22-25.
140. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (8): 443-449.
141. Bonten TN, Kasteleyn MJ, De Mutsert R, Hiemstra PS, Rosendaal FR, Chavannes NH, et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017; 49 (5): 1602008.
142. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-1249.
143. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, López-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014; 145: 297-304.
144. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A systematic Review and Meta Analysis. *PloSOne* 2015; 10: e0136065.

145. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. ¿Cómo podemos identificar a los pacientes con fenotipo mixto asma-EPOC (ACOS) en la práctica clínica? Arch Bronconeumol. 2016; 52 (2): 59-60.
146. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res 2011; 12: 127.
147. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a severe allergic asthma population with overlapping COPD. Chest 2017; 151: 78-89.
148. Baloira Villar A, Pallarés Sanmartín A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con eosinofilia, ¿un fenotipo emergente? Arch Bronconeumol. 2016; 52 (4): 177-178.
149. Tworek D, Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. Adv Respir Med. 2017; 85 (5): 271-276.
150. Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH, Germain G, Duh MS, Bell CF, et al. Burden of disease associated with a COPD eosinophilic phenotype. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 2425-2433.
151. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014; 44 (6): 1697–1700.
152. Oh YM, Lee KS, Hong Y, Hwang SC, Kim JY, Kim DK, et al. Blood eosinophil count as a prognostic biomarker in COPD. International journal of COPD 2018; 13: 3589-3596.
153. Varela Arias MA, Bembibre Vázquez L, Marcos Rodríguez PJ. EPOC reagudizado en urgencias extrahospitalarias. Cad Aten Primaria 2013; 19: 144-146.

154. Cerezo Lajas A, Gutiérrez González E, Llorente Parrado C, Puente Maestu L, De Miguel Díez J. Readmission Due to Exacerbation of COPD: Associated Factors. *Lung*. 2018; 196 (2): 185-193.
155. Echave-Sustaeta J, Comeche Casanova L, García Luján R, Sayas Catalán J, Gómez de la Cámara A, López Encuentra A. Pronóstico tras una agudización grave de la EPOC tratada con ventilación mecánica no invasiva. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (8): 405-410.
156. Chu CM, Chan VL, Lin AWN, Wong IWY, Leung WS, Lai CKW. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004; 59: 1020-1025.
157. Welte T, Miravittles M, Hernández P, Erikson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 741-750.
158. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 545-555.
159. Izquierdo JL, Cosío BG. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *International Journal of COPD* 2018; 13: 3539-3547.
160. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388: 963-73.

161. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: Results of two randomized, double-blind studies. *COPD*. 2016; 13: 1-10.
162. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919-1929.
163. Siddiqui SH, Pavord ID, Barnes NC, Guasconi A, Lettis S, Pascoe S, et al. Blood eosinophils: a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids. *International Journal of COPD* 2018; 13: 3669-3676.
164. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 731-741.
165. Finney L, Berry M, Singanayagam A, Elkin SL, Johnston SL, Mallia P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 919-932.
166. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641-647.
167. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (1): 27-34.
168. Shing S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 219-229.

169. González Villaescusa C. Retirada de corticoesteroides inhalados en un paciente que no los necesita. *Drugs in Practice* 2018; 5: 8-11.
170. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014; 15: 77.
171. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodríguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 390-398.
172. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: A randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1548-1556.
173. Rodríguez González-Moro JM, Alcázar Navarrete B, Alfageme Michavila I, Díaz Lobato S. Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2015; 2 (5): 138-155.
174. Vega Reyes JA, Montero Pérez-Barquero M, Sánchez Guijo P. Factores pronósticos de reingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin.* 2004; 122: 293-297.
175. González C, Servera E, Ferris G, Blasco ML, Marín J. Factores predictivos de reingreso hospitalario en la agudización de la EPOC moderada-grave. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 502-507.
176. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD001744.

177. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest*. 2010; 138 (1): 179.
178. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002; 20 (1): 38.
179. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest*. 1998; 113 (4 Suppl): 256S.
180. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J*. 2007; 30: 293-306.
181. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Prevalencia de vacunación antigripal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e impacto en el riesgo de agudizaciones graves. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52 (2): 88-95.
182. Figueira Gonçalves JM, Bethencourt Martín N, Pérez Méndez LI, Díaz Pérez D, Guzmán Sáenz C, Viña Manrique P, et al. Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30 (4): 269-275.
183. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
184. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567-572.

185. Schenkein JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest*. 2008; 133: 767-774.
186. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007; 13 (10): 797-804.
187. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JK, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (6): 1628-1637.
188. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart*. 2003; 89 (12): 1422-1429.
189. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmon Med*. 2012; 12: 48.
190. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest*. 2003; 123: 1964-1969.
191. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002; 19: 217-224.
192. Jing Z, Chun C, Ming S, Hong Z, Bei H, Wan-shen Y. Systemic inflammatory marker CRP was better predictor of readmission for AECOPD than sputum inflammatory markers. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 138–144.

193. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61 (1): 23-28.
194. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006; 19 (3): 189-199.
195. El Gammal AI, O'Farrell R, O'Mahony L, Shanahan F, Killian K, O'Connor TM. Systemic inflammatory markers and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease-The effect of acute exercise and pulmonary rehabilitation. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2015; 5: 19-31.
196. Villa Corbatón MC, Callol Sánchez L, Medina Font J, Gómez de Terreros Sánchez J, Gutiérrez Ortega G, Gómez de Terreros Caro J. Análisis de la proteína C reactiva en la población fumadora sana y con EPOC e influencia de las comorbilidades y del tiempo de abandono del tabaco. *Rev Patol Respir* 2012; 15 (4): 104-110.
197. Boomama F, Van der Meiracker AH. Plasma A and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res*. 2001; 51: 442-449.
198. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005; 26 (18): 1887-1894.
199. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347 (3): 161-167.
200. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73: 311-317.

201. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124 (2): 459-467.
202. Ram FS, Picot J, Ligthowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD004104.
203. Mayoralas Alises S, Díaz Lobato S, Antón E, Ribera X, Unzueta I, Martín A. Características clínicas y sociodemográficas de mujeres diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España: estudio ECME. *Rev Patol Respir*. 2016; 19 (1): 3-10.
204. Vilaró J, Gimeno E, Sánchez Férez N, Hernando C, Díaz I, Ferrerc M, et al. Daily living activity in chronic obstructive pulmonary disease: validation of the Spanish version and comparative analysis of 2 questionnaires. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129 (9): 326-332.
205. Houben-Wilke S, Janssen DJA, Franssen FME, Vanfleteren LEGW, Wouters EFM, Spruit MA. Contribution of individual COPD assessment test (CAT) items to CAT total score and effects of pulmonary rehabilitation on CAT scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16 (1): 205.
206. Zhou A, Zhou Z, Peng Y, Zhao Y, Duan J, Chen P. The role of CAT in evaluating the response to treatment of patients with EACOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2849-2858.
207. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Pérez J, Roncero C. Depressive status explains a significant amount of the variance in COPD assessment test (CAT) scores. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 823-831.

208. Bisca GW, Proença M, Salomao A, Hernandez NA, Pitta F. Minimal detectable change of the London chest activity of daily living scale in patients with COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34 (3): 213-216.
209. Agustí A, Soler-Cataluña JJ, Molina J, Morejón E, García-Losa M, Roset M, et al. Does the COPD assessment test (CAT(TM)) questionnaire produce similar results when self or interviewer administered? *Qual Life Res.* 2015; 24 (10): 2345-2354.
210. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009; 34 (3): 648-654.
211. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza T, Cartagena C, Caviedes I, Céspedes J, Gutiérrez-Navas M, et al. Prueba de caminata de seis minutos. *Rev Chil Enf Respir* 2009; 25: 15-24.
212. González Mangado N, Rodríguez Nieto MJ. Prueba de la marcha de los 6 minutos. *Medicina Respiratoria* 2016; 9 (1): 15-22.
213. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006; 73: 311-317.
214. Nasser R, Epstein D, Azzam R, Gofman I, Saliba W, Hardak E, et al. The effect of clinical and physiological instability at discharge following hospitalization for acute exacerbation of COPD on early readmission. *Chest.* 2017; 151 (5): 1192-1194.
215. Koul PA, Dar HA, Jan RA, Shah S, Khan UH. Two-year mortality in survivors of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A North Indian study. *Lung India.* 2017; 34 (6): 511-516.
216. García-Rivero JL, Esquinas C, Barrecheguren M, Bonnin-Vilaplana M, García-Sidro P, Herrejón A, et al. Risk factors of poor outcomes after admission for a

COPD exacerbation: multivariate logistic predictive models. COPD. 2017; 14: 164-169.

11. ANEXOS

- 11.1. Cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*).
- 11.2. Escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*).
- 11.3. Escala LCADL (*London Chest Activity of Daily Living*).
- 11.4. Índice de comorbilidad de Charlson.
- 11.5. Autorización del comité de ética e investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- 11.6. Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado.
- 11.7. Cuestionario de recogida de datos.
- 11.8. Mortalidad y factores asociados al reingreso en los pacientes dados de alta por una exacerbación aguda de EPOC.

11.1. Cuestionario CAT

Señale de 0 a 5 el valor más adecuado para las siguientes afirmaciones:

- Tos diaria	0	1	2	3	4	5
- Expectoración	0	1	2	3	4	5
- Presión torácica	0	1	2	3	4	5
- Disnea tras caminar cuestas o un piso de escaleras	0	1	2	3	4	5
- Limitación en las actividades de la vida diaria	0	1	2	3	4	5
- Estoy confinado en mi domicilio a pesar de mi condición respiratoria	0	1	2	3	4	5
- Sueño no reparador por la condición respiratoria	0	1	2	3	4	5
- Pérdida de fuerza	0	1	2	3	4	5

11.2. Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea la pregunta y señale la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A. 1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día.
1. De vez en cuando.
0. Nunca

D. 1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes.
1. No tanto como antes.
2. Solamente un poco.
3. Ya no disfruto nada.

A. 2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso.
2. Sí, pero no muy intenso.
1. Sí, pero no me preocupa.
0. No siento nada de eso.

D. 2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre.
1. Actualmente, algo menos.
2. Actualmente, mucho menos.
3. Actualmente, en absoluto.

A. 3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día.
2. Gran parte del día.
1. De vez en cuando.
0. Nunca

D. 3. Me siento alegre:

3. Nunca.
2. Muy pocas veces.
1. En algunas ocasiones.
0. Gran parte del día.

- A. 4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a
0. Siempre.
 1. A menudo.
 2. Raras veces.
 3. Nunca.
- D. 4. Me siento lento/a y torpe:
3. Gran parte del día.
 2. A menudo.
 1. A veces.
 0. Nunca.
- A. 5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:
0. Nunca.
 1. Sólo en algunas ocasiones.
 2. A menudo.
 3. Muy a menudo.
- D. 5. He perdido el interés por mi aspecto personal:
3. Completamente.
 2. No me cuido como debería hacerlo.
 1. Es posible que no me cuido como debiera.
 0. Me cuido como siempre lo he hecho.
- A. 6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
3. Realmente mucho.
 2. Bastante.
 1. No mucho.
 0. En absoluto.
- D. 6. Espero las cosas con ilusión:
0. Como siempre.
 1. Algo menos que antes.
 2. Mucho menos que antes.
 3. En absoluto.
- A. 7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
3. Muy a menudo.
 2. Con cierta frecuencia.
 1. Raramente.
 0. Nunca.
- D. 7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión.
0. A menudo.
 1. Algunas veces.
 2. Pocas veces.
 3. Casi nunca.

11.3. Escala de actividad física diaria (LCADL)

Cuánto ahogo ha tenido con las siguientes actividades valorando de 0 a 5 según la siguiente escala.

- 0- No lo haría de ninguna manera (nunca lo he realizado)
- 1- No siento ahogo (no me falta el aire).
- 2- Siento moderado ahogo (me falta algo el aire).
- 3- Siento mucho ahogo (me falta mucho el aire).
- 4- Cuando empiezo, no puedo hacerlo más.
- 5- Otra persona lo hace por mí (yo no puedo hacerlo)

AUTOCAUIDADO

- Secarse	0	1	2	3	4	5
- Vestirse la parte superior del cuerpo	0	1	2	3	4	5
- Ponerse zapatos/ calcetines	0	1	2	3	4	5
- Lavarse el pelo	0	1	2	3	4	5

DOMÉSTICAS

- Hacer las camas	0	1	2	3	4	5
- Cambiar las sábanas	0	1	2	3	4	5
- Lavar ventanas/ cortinas	0	1	2	3	4	5
- Limpiar /sacar el polvo	0	1	2	3	4	5
- Lavar los platos	0	1	2	3	4	5
- Aspirar/ Barrer	0	1	2	3	4	5

FÍSICAS

- Subir escaleras.	0	1	2	3	4	5
- Agacharse/ Inclinarsse	0	1	2	3	4	5

OCIO Y TIEMPO LIBRE

- Caminar por la casa	0	1	2	3	4	5
- Salir para distraerse	0	1	2	3	4	5
- Hablar	0	1	2	3	4	5

- ¿Cuánto le afecta a usted su respiración en sus actividades habituales de la vida diaria?

Mucho Un poco Nada

11.4. Índice de comorbilidad de Charlson

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado Por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebro vascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cél. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas O encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Comentarios: En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta ≥ 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (<3 años); índice de 0: 12% mortalidad/año; índice 1-2: 26%; índice 3-4: 52%; índice ≥ 5 : 85%. En seguimientos prolongados (>5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M. J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p.ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

11.5. Autorización del comité de ética e investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA - ÁREA I**

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

TÍTULO: "Influencia de la comorbilidad sobre la evaluación y el pronóstico de la EPOC tras un ingreso por exacerbación. Predicción de riesgos por perfil metabonómico plasmático"

PROMOTOR: Investigador

considera que :

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dr. Javier de Miguel Díez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 30 de marzo de 2010

A handwritten signature in blue ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text 'Comunidad de Madrid', 'HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN', 'COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA', and 'SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA'.

Fdo: Dr. Fernando Díaz Otero

N.E.:	C.I.: 21/10	C.P.:
-------	-------------	-------

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hugum@salud.madrid.org Tel. 91-586 70 07 – Fax. 91-400 81 56

11.6. Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

"Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación".

*Por favor, lea **atentamente** el documento informativo:*

El Servicio de Neumología de este centro está realizando un estudio al que le invita a participar.

Nos proponemos evaluar los trastornos asociados a la enfermedad que usted padece, es decir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la influencia de su presencia en la calidad de vida y en el pronóstico de la enfermedad.

Si acepta participar su médico le preguntará sobre sus antecedentes personales y las características clínicas de su enfermedad, le pasará una serie de cuestionarios y le realizará un análisis de sangre, unas pruebas de función respiratoria y un ecocardiograma. El análisis de sangre se repetirá una vez que haya sido dado de alta y se encuentre en fase estable de su enfermedad. Adicionalmente, a los 3 meses del alta le llamará por teléfono para hacerle unas preguntas acerca del control de su enfermedad durante dicho periodo.

De acuerdo con la Ley 15/199 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad.

Este estudio no supone gasto alguno para usted y se podrá retirar del mismo cuando lo desee, sin por ello tener que dar explicaciones ni verse afectada su asistencia posterior en nuestra consulta, a la que podrá seguir acudiendo de forma habitual. Existe una total disponibilidad por parte de los investigadores para aclarar cualquier duda que se le presente relacionada con la realización del estudio.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación".

Yo, (Nombre y Apellidos)....., he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

"Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación".

Yo, (Nombre y Apellidos),
declaro bajo mi responsabilidad que (Nombre y Apellidos del participante en el ensayo)
..... ha recibido la hoja de
información sobre el estudio.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha sido informado por el Dr

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del testigo

11.7. Cuestionario de recogida de datos

REGISTRO DE DATOS DEL ESTUDIO:

"Influencia de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras un ingreso por exacerbación"

PRIMERA VISITA

Fecha de inclusión: __/__/__

Causa de la exacerbación:

- Aumento de disnea Aumento de expectoración
- Cambios en coloración del esputo

Causa de ingreso: _____

DATOS DE CONTACTO / DEMOGRÁFICOS

Nombre: _____

Nº Historia clínica: _____

Teléfono de contacto: _____ Domicilio: _____

Móvil: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____

Edad: _____ (años)

Sexo: Hombre _____ Mujer _____

Peso (Kg): _____ Talla (cm): _____ IMC (kg/m²): _____

Población en la que reside: _____

Fecha de ingreso: _____

Fecha de alta: _____

DATOS SOCIOECONÓMICOS

Estado civil:

- | | |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Casado o en pareja | <input type="checkbox"/> Soltero |
| <input type="checkbox"/> Divorciado / separado | <input type="checkbox"/> Viudo |

Nivel de educación:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> No sabe leer o escribir | <input type="checkbox"/> Estudios primarios incompletos |
| <input type="checkbox"/> Estudios primarios completos | <input type="checkbox"/> Estudios secundarios |
| <input type="checkbox"/> Estudios primarios completos | <input type="checkbox"/> Estudios secundarios |
| <input type="checkbox"/> Estudios superiores | |

Ocupación que desempeña/ó durante su vida laboral:

- Especificar: _____

Situación laboral actual:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Trabajo activo | <input type="checkbox"/> Trabajo en el hogar |
| <input type="checkbox"/> Incapacidad laboral transitoria | <input type="checkbox"/> Incapacidad laboral permanente |
| <input type="checkbox"/> Parado | <input type="checkbox"/> Jubilado |

Situación social actual

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Vive sólo | <input type="checkbox"/> Residencia de ancianos |
| <input type="checkbox"/> Vive con familiares | <input type="checkbox"/> Vive con su pareja |
| <input type="checkbox"/> Recibe ayuda social a domicilio | |

COMORBILIDADES / ANTECEDENTES

(Las comorbilidades que se acompañan de un número son las que forman parte del índice de Charlson. El número hace referencia a la puntuación que se debe asignar para el cálculo de este índice)

- NINGUNA
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Síndrome metabólico (Obesidad de distribución central (abdomen), ↓ HDL, ↑ Triglicéridos, hipertensión arterial e hiperglucemia)
- Diabetes **(1)**: _____ (especificar tipo)
- Diabetes con lesión de órganos diana **(2)**: _____ (especificar)
- Cardiopatía: _____
 - Cardiopatía isquémica
 - Angor
 - Infarto de miocardio **(1)**
 - Arritmia cardíaca: _____
 - Valvulopatía: _____
 - Insuficiencia cardíaca **(1)**
- Enfermedad arterial periférica **(1)**
- Trombosis venosa profunda previa
- Enfermedad neurológica _____
 - ACV previo con pocas secuelas **(1)**: _____ (detalle tipo, y posibles secuelas)
 - Hemiplejía **(2)**
 - Demencia **(1)**
 - Otros: _____
- Enfermedad pulmonar crónica **(1)**: _____
 - EPOC
 - TBC previa: _____
 - Bronquiectasias: _____ (detalle)
 - BQ localizadas
 - BQ en más de un segmento, pero no difusas.
- Otras enfermedades respiratorias:
 - Derrame pleural
 - Asma bronquial (asociado a EPOC)
 - SAHS: _____
 - con CPAP
 - sin CPAP
 - Embolia pulmonar previa
 - Rinitis
 - Obesidad-hipoventilación
- Enfermedades del tejido conectivo **(1)**
- Enfermedad digestiva: _____
 - Ulcus gastroduodenal **(1)**
 - HDA previa
 - Hepatopatía crónica leve **(1)**: _____ (especificar)
 - Hepatopatía crónica con hipertensión portal **(3)**: _____ (especificar)
- Enfermedad renal: _____
 - Insuficiencia renal crónica leve-moderada
 - Insuficiencia renal crónica moderada / grave (Creatinina > 3 mg/dl) **(2)**
- Enfermedades del aparato locomotor: _____
 - Artropatía degenerativa
 - Osteoporosis
 - Fracturas óseas previas
 - Algias osteomusculares (lumbalgias, etc)
- Neoplasias: _____
 - Cáncer de pulmón **(2)**: _____ (especificar)
 - Leucemia **(2)**
 - Linfoma **(2)**
 - Tumor o neoplasia sólida **(2)**: _____ (especificar)

- _____ (especificar)
- SIDA definido **(6)**
 - Anemia _____ (especificar tratamiento)
 - Ansiedad _____ (especificar tratamiento, si lleva)
 - Depresión _____ (especificar tratamiento, si lleva)
 - Insomnio
 - Hipertrofia benigna de próstata
 - Cataratas
 - Glaucoma
-

HÁBITOS TÓXICOS

Tabaquismo: (Nº paquetes/año: _____)

- No fumador
- Fumador activo
- Exfumador (tiempo sin fumar: _____ -años-)
- Edad de inicio (fumar diariamente) _____

Alcohol:

- No bebedor
- Bebedor activo
- Exbebedor

EXACERBACIONES PREVIAS

(en relación a los últimos 12 meses) (desde la visita)

	No documentadas	Documentadas	Total
Nº visitas a su médico no programadas por EPOC			
Nº de visitas a urgencias del CAP			
Nº visitas a urgencias hospitalarias			
Nº de ingresos hospitalarios previos			
- Ingresos en sala			
- Ingresos en UCI			
Nº episodios con necesidad de ventilación no invasiva (VNI)			
Nº episodios con necesidad de ventilación invasiva			
Nº de tandas de antibióticos (por agudización)			
Nº de tandas de corticoides sistémicos			

- **Fecha última exacerbación:** _____

- | | | |
|---|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> CAP | <input type="checkbox"/> Domicilio | <input type="checkbox"/> Urgencias hospitalarias |
| <input type="checkbox"/> Hospitalización (sala) | <input type="checkbox"/> UCI | |

TRATAMIENTO previo

- Beta-adrenérgicos de acción corta (Ventolin®, Terbasmin®)
 - A demanda
 - Tratamiento regular Dosis: _____
 - Anticolinérgicos de acción corta (Atrovent®) Dosis: _____
 - Anticolinérgicos de acción prolongada (Spiriva®) Dosis: _____
 - Beta-adrenérgicos de acción prolongada (LABA)
 - Salmeterol (Serevent®, Inaspir®, ...) Dosis: _____
 - Formoterol (Oxis®, Foradil®, Neblik®, ...) Dosis: _____
 - Corticoides inhalados (CI)
 - Fluticasona (Flusonal®, Flixotide®...) Dosis: _____
 - Budesonida (Pulmicort®, Miflonide®, ..) Dosis: _____
 - Terapia combinada (LABA + CI)
 - Formoterol + Budesonida Dosis: _____
 - Salmeterol + Fluticasona Dosis: _____
 - Corticoides orales (mantenimiento) Dosis: _____
 - Teofilinas Dosis: _____
 - Inhibidores de la PD4 (Daxas®) Dosis: _____
 - Mucolíticos Dosis: _____
 - Antioxidantes (N-acetilcisteína) Dosis: _____
- ¿Ha recibido tratamiento farmacológico por tabaquismo en el último año?
- No _____
 - Terapia sustitutiva con nicotina:
 - Bupropion
 - Vareniclina
- Diuréticos Dosis: _____
 - IECAs Dosis: _____
 - β -bloqueantes: _____ Dosis: _____
 - Antiagregantes: _____ Dosis: _____
 - Sintrom
 - Ansiolíticos: _____ Dosis: _____
 - Antidepresivos: _____ Dosis: _____

- | | |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> Estatinas: _____ | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Antidiabéticos orales: _____ | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Insulina: _____ | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Terapia hormonal sustitutiva: | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Otros: | |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |

- | | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|---|
| Vacuna antigripal (estacional) | Sí..... <input type="checkbox"/> | No..... <input type="checkbox"/> |
| Vacuna antigripal (gripe A) | Sí..... <input type="checkbox"/> | No..... <input type="checkbox"/> |
| Vacuna antineumocócica: | Sí..... <input type="checkbox"/> | No..... <input type="checkbox"/> (Año: _____) |

- | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Oxigenoterapia domiciliaria crónica: | Sí..... <input type="checkbox"/> | No..... <input type="checkbox"/> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|

- Desde cuándo: _____ (meses)

- | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Ventilación no invasiva domiciliaria: | Sí..... <input type="checkbox"/> | No..... <input type="checkbox"/> |
|--|----------------------------------|----------------------------------|

- Desde cuándo: _____ (meses)

CUESTIONARIOS A RELLENAR

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> CAT | <input type="checkbox"/> London Chest Activity of Daily Living (LCADL) |
| <input type="checkbox"/> HAD (ansiedad-depresión) | |

- CUESTIONARIO CAT (al alta):

Señale de 0 a 5 el valor más adecuado para las siguientes afirmaciones:

- Tos diaria 0 1 2 3 4 5

- Expectoración 0 1 2 3 4 5

- Presión torácica 0 1 2 3 4 5

- Disnea tras caminar
cuestas o un piso de
escaleras 0 1 2 3 4 5

- Limitación en las
actividades de la
vida diaria 0 1 2 3 4 5

- Estoy confinado
en mi domicilio
a pesar de mi condición
respiratoria 0 1 2 3 4 5

- Sueño no reparador
por la condición
respiratoria 0 1 2 3 4 5

- Pérdida de fuerza 0 1 2 3 4 5

- ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HADS)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea la pregunta y señale la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A. 1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día.
- 1. De vez en cuando.
- 0. Nunca

D. 1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes.
- 1. No tanto como antes.
- 2. Solamente un poco.
- 3. Ya no disfruto nada.

A. 2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso.
- 2. Sí, pero no muy intenso.
- 1. Sí, pero no me preocupa.
- 0. No siento nada de eso.

D. 2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre.
- 1. Actualmente, algo menos.
- 2. Actualmente, mucho menos.
- 3. Actualmente, en absoluto.

A. 3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día.
- 2. Gran parte del día.

1. De vez en cuando.

0. Nunca

D. 3. Me siento alegre:

3. Nunca.

2. Muy pocas veces.

1. En algunas ocasiones.

0. Gran parte del día.

A. 4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a

0. Siempre.

1. A menudo.

2. Raras veces.

3. Nunca.

D. 4. Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día.

2. A menudo.

1. A veces.

0. Nunca.

A. 5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:

0. Nunca.

1. Sólo en algunas ocasiones.

2. A menudo.

3. Muy a menudo.

D. 5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

3. Completamente.

2. No me cuido como debería hacerlo.

1. Es posible que no me cuide como debiera.

0. Me cuido como siempre lo he hecho.

A. 6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3. Realmente mucho.
2. Bastante.
1. No mucho.
0. En absoluto.

D. 6. Espero las cosas con ilusión:

0. Como siempre.
1. Algo menos que antes.
2. Mucho menos que antes.
3. En absoluto.

A. 7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3. Muy a menudo.
2. Con cierta frecuencia.
1. Raramente.
0. Nunca.

D. 7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión.

0. A menudo.
1. Algunas veces.
2. Pocas veces.
3. Casi nunca.

Los ítems con letra **A** se refieren a la subescala de ansiedad y los de letra **D** a la de depresión. Se suman los puntos de cada escala por separado.

0-7: Rango de normalidad

8-10: Caso probable

11-21: Caso de ansiedad o depresión

Subescala ansiedad _____

Subescala depresión _____

Resultado total _____

- ESCALA DE ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA (LCADL)

Cuanto ahogo ha tenido con las siguientes actividades valorando de 0 a 5 según la siguiente escala.

- 0- No lo haría de ninguna manera (nunca lo he realizado)
- 1- No siento ahogo (no me falta el aire).
- 2- Siento moderado ahogo (me falta algo el aire).
- 3- Siento mucho ahogo (me falta mucho el aire).
- 4- Cuando empiezo, no puedo hacerlo más.
- 5- Otra persona lo hace por mi (yo no puedo hacerlo)

AUTOCAUIDADO

- Secarse	0	1	2	3	4	5
- Vestirse la parte superior del cuerpo	0	1	2	3	4	5
- Ponerse zapatos/ calcetines	0	1	2	3	4	5
- Lavarse el pelo	0	1	2	3	4	5

DOMÉSTICAS

- Hacer las camas	0	1	2	3	4	5
- Cambiar las sábanas	0	1	2	3	4	5
- Lavar ventanas/ cortinas	0	1	2	3	4	5
- Limpiar /sacar el polvo	0	1	2	3	4	5
- Lavar los platos	0	1	2	3	4	5
- Aspirar/ Barrer	0	1	2	3	4	5

FÍSICAS

- Subir escaleras	0	1	2	3	4	5
- Agacharse/ Inclinarsse	0	1	2	3	4	5

OCIO Y TIEMPO LIBRE

- Caminar por la casa	0	1	2	3	4	5
- Salir para distraerse	0	1	2	3	4	5
- Hablar	0	1	2	3	4	5

- ¿Cuánto le afecta a usted su respiración en sus actividades habituales de la vida diaria?

Mucho Un poco Nada

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

1. ANALÍTICA:

Fecha: ____/____/____

HEMOGRAMA

- Leucocitos: _____

Neutrófilos: ____ (%)

Linfocitos: ____ (%)

Monocitos: ____ (%)

Eosinófilos: ____ (%)

- Hemoglobina: _____

Hematocrito: _____

BIOQUÍMICA

- Glucemia: _____ (mg/dl) Urea: _____ (mg/dl) Hb glicada: _____ %

- Creatinina: ____ (mg/dl)

- Albúmina: _____ (mg/dl)

- Colesterol total: _____ HDL: _____ LDL: _____

- Triglicéridos: _____

- Troponina T: _____ NT proBNP: _____

Fibrinógeno: _____

PCR (anotar lo que proceda, según centro)

- PCR (normal): _____ PCR (ultrasensible): _____

2. GASES ARTERIALES.....

- FiO₂: _____

- pH: ____ PaO₂: ____ PaCO₂: ____ HCO₃: ____

SpO₂ (aire ambiente) (fase estable): _____

3. ECG:

Normal

Crecimiento de cavidades derechas

Arritmia

Otros: _____

4. ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA:

No valorable

- Insuficiencia tricúspide
- Crecimiento de cavidades derechas
- Disfunción diastólica
- Otros: _____

PSAP estimada (mmHg): _____ Fracción de eyección (%): _____

5. Rx de TÓRAX

- Normal
- Signos de atrapamiento aéreo
- Signos de hipertensión pulmonar arterial
- Otros: _____

6. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.....

ESPIROMETRÍA FORZADA

- FEV1: _____ (L) (____%) - FVC: _____ (L) _____ - FEV1/FVC: _____%

VOLÚMENES PULMONARES / DLCO

- TLC: _____ (L) (____%) - IC / TLC: _____
 - RV: _____ L (____%) - FRC: _____ (L) (____%)
 - DLCO/VA (KCO): _____

7. PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA.....

	SpO ₂ Fc	Disnea Börg	Piernas Börg
Basal			

6 min.

Primera prueba:

- Sin O₂
- Con O₂: _____ (L/min)

Distancia recorrida: _____ (metros)

Incidencias: _____

	SpO ₂ Fc	Disnea	Piernas
		Börg	Börg
Basal			

6 min.

Segunda prueba:

Sin O₂ Con O₂: ____ (L/min)

Distancia recorrida: _____ (metros)

Incidencias: _____

TRATAMIENTO al alta

- Beta-adrenérgicos de acción corta (Ventolin®, Terbasmin®)
 - A demanda
 - Tratamiento regular Dosis: _____
 - Anticolinérgicos de acción corta (Atrovent®) Dosis: _____
 - Anticolinérgicos de acción prolongada (Spiriva®) Dosis: _____
 - Beta-adrenérgicos de acción prolongada (LABA)
 - Salmeterol (Serevent®, Inaspir®, ...) Dosis: _____
 - Formoterol (Oxis®, Foradil®, Neblik®, ...) Dosis: _____
 - Corticoides inhalados (CI)
 - Fluticasona (Flusonal®, Flixotide®...) Dosis: _____
 - Budesonida (Pulmicort®, Miflonide®, ..) Dosis: _____
 - Terapia combinada (LABA + CI)
 - Formoterol + Budesonida Dosis: _____
 - Salmeterol + Fluticasona Dosis: _____
 - Corticoides orales (mantenimiento) Dosis: _____
 - Teofilinas Dosis: _____
 - Inhibidores de la PD4 (Daxas®) Dosis: _____
 - Mucolíticos Dosis: _____
 - Antioxidantes (N-acetilcisteína) Dosis: _____
- ¿Ha recibido tratamiento farmacológico por tabaquismo en el último año?
- No _____
 - Terapia sustitutiva con nicotina:
 - Bupropion
 - Vareniclina
- Diuréticos Dosis: _____
 - IECAs Dosis: _____
 - β -bloqueantes: _____ Dosis: _____
 - Antiagregantes: _____ Dosis: _____
 - Sintrom
 - Ansiolíticos: _____ Dosis: _____
 - Antidepresivos: _____ Dosis: _____

- | | |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> Estatinas: _____ | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Antidiabéticos orales: _____ | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Insulina: _____ | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Terapia hormonal sustitutiva: | Dosis: _____ |
| <input type="checkbox"/> Otros: | |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |

Oxigenoterapia domiciliaria: Sí..... No.....

- Desde cuándo: _____ (meses)

Ventilación no invasiva: Sí..... No.....

- Desde cuándo: _____ (meses)

Rehabilitación respiratoria: Sí..... No.....

- Desde cuándo: _____ (meses)

COMORBILIDADES al alta (NUEVAS COMORBILIDADES):

- NINGUNA
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Síndrome metabólico (Obesidad de distribución central (abdomen), ↓ HDL, ↑ Triglicéridos, hipertensión arterial e hiperglucemia)
- Diabetes **(1)**: _____ (especificar tipo)
- Diabetes con lesión de órganos diana **(2)**: _____ (especificar)
- Cardiopatía: _____
 - Cardiopatía isquémica
 - Angor
 - Infarto de miocardio **(1)**
 - Arritmia cardíaca: _____
 - Valvulopatía: _____
 - Insuficiencia cardíaca **(1)**
- Enfermedad arterial periférica **(1)**
- Trombosis venosa profunda previa
- Enfermedad neurológica _____
 - ACV previo con pocas secuelas **(1)**: _____ (detalle tipo, y posibles secuelas)
 - Hemiplejía **(2)**
 - Demencia **(1)**
 - Otros: _____
- Enfermedad pulmonar crónica **(1)**: _____
 - EPOC
 - TBC previa: _____
 - Bronquiectasias: _____ (detalle)
 - BQ localizadas
 - BQ en más de un segmento, pero no difusas.
- Otras enfermedades respiratorias:
 - Derrame pleural
 - Asma bronquial (asociado a EPOC)
 - SAHS: _____
 - con CPAP
 - sin CPAP
 - Embolia pulmonar previa
 - Rinitis
 - Obesidad-hipoventilación
- Enfermedades del tejido conectivo **(1)**
- Enfermedad digestiva: _____
 - Ulcus gastroduodenal **(1)**
 - HDA previa
 - Hepatopatía crónica leve **(1)**: _____ (especificar)
 - Hepatopatía crónica con hipertensión portal **(3)**: _____ (especificar)
- Enfermedad renal: _____
 - Insuficiencia renal crónica leve-moderada
 - Insuficiencia renal crónica moderada / grave (Creatinina > 3 mg/dl) **(2)**
- Enfermedades del aparato locomotor: _____
 - Artropatía degenerativa
 - Osteoporosis
 - Fracturas óseas previas
 - Algias osteomusculares (lumbalgias, etc)
- Neoplasias: _____
 - Cáncer de pulmón **(2)**: _____ (especificar)
 - Leucemia **(2)**
 - Linfoma **(2)**
 - Tumor o neoplasia sólida **(2)**: _____ (especificar)
 - _____ (especificar)
- SIDA definido **(6)**
- Anemia _____ (especificar tratamiento)
- Ansiedad _____ (especificar tratamiento, si lleva)

- Depresión _____ (especificar tratamiento, si lleva)
 - Insomnio
 - Cataratas
 - Hipertrofia benigna de próstata
 - Glaucoma
-

SEGUIMIENTO A LOS 3 MESES (V1)

Fecha: ____/____/____

1. ESTADO DE SUPERVIVENCIA

- Vivo
- Exitus Fecha exitus: ____/____/____
- Pérdida Fecha última visita: ____/____/____
- Causa de la muerte:
 - Respiratorio
 - Fracaso respiratorio asociado a EPOC
 - Embolia pulmonar _____ (especificar)
 - Neumonía _____ (especificar)
 - Cardiovascular _____ (especificar)
 - Cerebrovascular _____ (especificar)
 - Neoplasia pulmonar _____ (especificar)
 - Neoplasia (otras) _____ (especificar)
 - Otros _____ (especificar)
 - Muerte súbita
 - Desconocida

¿Cómo se registró la causa de muerte?:

- Historia clínica
- Informe del médico responsable
- Informe familiar

2. EXACERBACIONES ATENDIDAS POR EL MÉDICO (desde la última visita)

	No documentadas	Documentadas	Total
Nº visitas a su médico no programadas por EPOC			
Nº de visitas a urgencias del CAP			
Nº visitas a urgencias hospitalarias			
Nº de ingresos hospitalarios			
- Ingresos en sala			
- Ingresos en UCI			
Nº episodios con necesidad de ventilación no invasiva (VNI)			
Nº episodios con necesidad de ventilación invasiva			
Nº de tandas de antibióticos (por agudización)			
Nº de tandas de corticoides sistémicos			

- Fecha última exacerbación: _____

CAP Urgencias hospitalarias Hospitalización UCI

ORIGINAL

Mortalidad y factores asociados al reingreso en los pacientes dados de alta por una exacerbación aguda de EPOC

A. Cerezo Lajas, E. Rodríguez Jimeno, V. Gallo González, A. Oliva Ramos, L. Puente Maestu, J. de Miguel Díez

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM). Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Madrid.

Rev Patol Respir. 2018; 21(3): 79-85

Resumen

Introducción. Un porcentaje significativo de pacientes ingresados por una exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan una evolución desfavorable en un breve periodo de tiempo tras el alta. El objetivo de este estudio es analizar la mortalidad y los factores asociados a la rehospitalización en los pacientes ingresados por una exacerbación aguda de EPOC en nuestro hospital.

Pacientes y métodos. Se incluyó en el estudio a pacientes diagnosticados previamente de EPOC que ingresaron en nuestro Servicio entre junio de 2014 y abril de 2016. Se recogieron, entre otras variables, características sociodemográficas, parámetros clínicos y tratamiento, tanto de la EPOC como de las comorbilidades. A los 3 meses del alta se revisó el estado de supervivencia y los reingresos durante este periodo de tiempo.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 143 pacientes, 88,9% varones, con una edad media de $72,76 \pm 9,72$ años y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) medio de $47,23 \pm 19,44\%$. La comorbilidad asociada más frecuente fue la hipertensión arterial (71%). Durante el seguimiento fallecieron 10 pacientes (6,99%) y reingresaron 49 (34,26%). Los factores asociados de forma independiente con el reingreso a los 3 meses fueron el FEV₁ (OR 0,97; IC 95% 0,95-0,99) y la existencia de anemia (OR 7,24; IC 95% 1,40-37,42).

Conclusiones. Más de una tercera parte de los pacientes dados de alta por una exacerbación de EPOC reingresan en los primeros 3 meses tras el alta, falleciendo el 6,99% de ellos. Los parámetros que se asocian de forma independiente con el riesgo de reingreso son el FEV₁ y la presencia de anemia.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Exacerbación; Mortalidad; Reingreso.

MORTALITY AND ASSOCIATED FACTORS WITH READMISSION IN PATIENTS DISCHARGED BY ACUTE EXACERBATION OF COPD

Abstract

Introduction. A significant percentage of patients admitted by acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present an unfavorable evolution in a short period of time after discharge. The aim of this study is to analyze the mortality and associated factors with readmission in hospitalized patients hospitalized by acute exacerbation of COPD in our hospital.

Patients and methods. COPD patients who were admitted to our service between June 2014 and April 2016 were included in the study. Sociodemographic characteristics, clinical parameters, and treatment of COPD and comorbidities were collected, among other variables. Three months after discharge, the survival status and readmissions during this period of time were reviewed.

Results. 143 patients were included in the study, 88.9% male, with a mean age of 72.76 ± 9.72 years and a forced expiratory volume in the first second (FEV₁) of $47.23 \pm 19.44\%$. The most frequent associated comorbidity was arterial hypertension (71%). During follow-up, 10 patients died (6.99%) and 49 (34.26%) were readmitted. The factors associated independently with readmission at 3 months were FEV₁ (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99) and the existence of anemia (OR 7.24, 95% CI 1.40-37.42).

Conclusions. More than a third of the patients discharged by acute exacerbation of COPD are readmitted in the first 3 months after discharge, with 6.99% of them dying. The parameters that are associated independently with the risk readmission are FEV₁ and the presence of anemia.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Exacerbation; Mortality; Readmission.

Correspondencia: Javier de Miguel Díez. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. E-mail: jdemigueldiez@telefonica.net

Recibido: 22 de abril de 2018; Aceptado: 1 de octubre de 2018

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una disminución al flujo aéreo, no completamente reversible, progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria pulmonar a partículas tóxicas (principalmente el humo del tabaco), con un componente significativo de manifestaciones extrapulmonares que contribuyen a aumentar la gravedad en muchos pacientes^{1,2}. El componente extrapulmonar se refiere tanto a los efectos sistémicos de la EPOC como a la frecuente comorbilidad que puede asociarse a ella³.

Esta enfermedad supone un importante problema de salud pública, por su elevada prevalencia y su morbimortalidad. Se estima que el 10,2% de la población española entre 40 y 80 años padece EPOC⁴. Por otra parte, en el momento actual es la cuarta causa de muerte en el mundo y se prevé que será la tercera en 2020⁵.

El curso de la enfermedad puede verse alterado por las exacerbaciones, cuyas principales causas son las infecciones respiratorias y los factores estresantes medioambientales, aunque otras patologías concomitantes o comorbilidades pueden desencadenar o complicar dichas agudizaciones⁶. Estos episodios, además de generar elevados costes, contribuyen al deterioro de la salud del paciente, a una disminución progresiva de la función pulmonar y a una reducción de su calidad de vida^{6,7}.

Otro problema importante son los reingresos hospitalarios precoces en los 30 días posteriores a un alta por agudización de EPOC. Ellos se asocian a una duración más prolongada de la hospitalización en comparación al ingreso inicial, una mayor mortalidad y un coste más elevado⁸.

Las comorbilidades que con mayor frecuencia se asocian a la EPOC son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, las arritmias, las infecciones respiratorias, el cáncer y la enfermedad vascular periférica^{9,10}. La prevalencia de cada una de ellas varía ampliamente en diferentes estudios, habiendo presentado además variaciones en los últimos años^{9,11}. Pueden ser las verdaderas responsables de las exacerbaciones de EPOC y del deterioro clínico, sin olvidar el impacto negativo que puede tener una enfermedad exacerbada sobre los otros procesos^{11,12}. La existencia de comorbilidad no solo aumenta el coste anual de la EPOC, también es un factor predictor de mortalidad en los pacientes con dicha patología^{9,13}. Así mismo, se ha observado una asociación de la comorbilidad con la necesidad de ingreso, la duración de la estancia hospitalaria, los reingresos y el pronóstico a corto y largo plazo^{9,12,14}.

El estudio de las comorbilidades de la EPOC y de los factores asociados al reingreso tras un alta hospitalaria por exacerbación de esta enfermedad podría tener beneficios clínicos para los pacientes, en aspectos significativos como la calidad de vida o la supervivencia.

Pacientes y métodos

Se incluyó en el estudio a pacientes diagnosticados previamente de EPOC por criterios GOLD (antecedentes de ta-

baquismo de al menos 10 paquetes-año y evidencia en la espirometría de una obstrucción al flujo aéreo, definida por una relación FEV₁/FVC < 70% tras la realización de una prueba broncodilatadora), que ingresaron en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre junio de 2014 y abril de 2016. Se excluyeron los pacientes que no dieron su consentimiento informado por escrito, aquellos en los que no se pudo llevar a cabo un seguimiento adecuado y los que no poseían un conocimiento suficiente del castellano.

Los pacientes incluidos fueron seguidos durante 3 meses después del alta hospitalaria. El seguimiento se realizó mediante el registro del hospital de las visitas a Urgencias, de los reingresos y de la supervivencia.

El tamaño muestral se calculó para estimar la tasa de reingresos a los 3 meses del alta. Considerando un nivel de confianza del 95% y una tasa del 30% en base a estudios previos, para una precisión de $\pm 8\%$ se precisaba incluir en el estudio al menos 127 individuos. Se incrementó el tamaño muestral en un 10% para cubrir posibles pérdidas durante el seguimiento, por lo que finalmente se fijó el tamaño muestral en al menos 141 individuos.

Las variables recogidas en los pacientes incluidos en el estudio fueron la causa de ingreso, los síntomas de la exacerbación, las variables clínicas basales (características demográficas, hábitos tóxicos, comorbilidades, ingresos y exacerbaciones en el año previo, tratamiento previo, cuestionarios específicos, variables analíticas, pruebas funcionales respiratorias, pruebas complementarias, tratamiento de la EPOC y de las comorbilidades, consumo de recursos), el tratamiento al alta y el estado de supervivencia a los 3 meses.

Los datos generales del estudio se introdujeron en una base de datos diseñada para tal efecto mediante el sistema Microsoft Access y fueron analizadas mediante el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. Los datos cuantitativos se expresaron como la media de la variable con su desviación estándar y los datos cualitativos se expresaron en forma de porcentaje. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para evaluar los factores asociados a las visitas a urgencias y los reingresos tras el alta. Se tomaron como significativos los valores $p < 0,05$.

Resultados

Se reclutaron 143 pacientes, con una edad media de $72,76 \pm 9,72$ años. El 88,9% de ellos eran varones. En relación al hábito tabáquico, el 3,5% eran no fumadores, el 21,8% fumadores activos y el 74,7% exfumadores. El número medio de paquetes-año entre los fumadores o exfumadores fue de $57,45 \pm 35,13$. El IMC medio fue de $26,97 \pm 4,99$ kg/m². En cuanto a la gravedad de la enfermedad, la mayor parte de los sujetos presentaba una EPOC moderada-grave, siendo el valor medio del FEV₁ de $47,23 \pm 19,44\%$ (Tabla 1).

En relación a las comorbilidades asociadas a la EPOC, la más frecuente fue la hipertensión arterial (71%), seguida de la cardiopatía (49,1%) y la dislipemia (47,4%). La frecuencia del resto de comorbilidades estudiadas se recoge en la

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio.

Parámetro	Valor
Edad (años), m (DE)	72,76 (9,72)
Sexo:	
- Varón (%)	88,9
- Mujer (%)	11,1
Tabaco:	
- No fumador (%)	3,5
- Fumador (%)	21,8
- Exfumador (%)	74,7
Nº de paquetes-año, m (DE)	57,45 (35,13)
IMC (kg/m ²), m (DE)	26,97 (4,99)
Índice de Charlson, m (DE)	2,02 (1,20)
FEV ₁ (%), m (DE)	47,23 (19,44)
FVC (%), m (DE)	77,94 (22,04)
FEV ₁ /FVC (%), m (DE)	45,99 (11,85)

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada.

tabla 2. El índice de comorbilidad de Charlson medio fue de $2,02 \pm 1,20$. La distribución de los pacientes en función del número de comorbilidades incluidas en este índice muestra que el 47,1% de los pacientes no presentaba ninguna, el 22,5% tenía 1-2 y el 30,4% tenía más de 2.

En la tabla 3 se expone el tratamiento que seguían los pacientes antes del ingreso por agudización de EPOC. En

Tabla 2. Comorbilidades en los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC.

Comorbilidad	%
Hipertensión arterial	71
Cardiopatía	49,1
Dislipemia	47,4
Diabetes mellitus	30,8
Enfermedad del aparato locomotor	13,5
Enfermedad renal crónica	13
Anemia	12,6
Hepatopatía	9,8
Depresión	8,6
Úlcus gastroduodenal	7,4
Ansiedad	3,3

ella se incluye, tanto el tratamiento empleado para la EPOC, como el de las comorbilidades.

En lo que se refiere a la distribución de los síntomas de la exacerbación en los pacientes del estudio, el 97,9% de los sujetos presentaba aumento de disnea como síntoma principal, el 58,2% incremento en la expectoración y el 41,9% cambios en la coloración del esputo.

Los valores medios de los parámetros analíticos estudiados se muestran en la tabla 4. Los de la hemoglobina,

Tabla 3. Tratamiento previo al ingreso por reagudización, tanto para la EPOC como para las comorbilidades, en los pacientes del estudio.

	Tratamiento previo	%
Para la EPOC	Anticolinérgicos de acción corta a demanda	45,1
	Anticolinérgicos de acción larga (LAMA)	80,3
	Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (SABA)	
	- A demanda	50
	- Tratamiento regular	6,7
	Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (LABA)	13,4
	Corticoides inhalados (CIS)	4,2
	LABA + CIS	56,3
	Teofilina	5,6
	Inhibidores de la fosfodiesterasa 4	4,2
	Corticoides orales	4,9
	Mucolíticos	7,7
	Oxigenoterapia domiciliaria	49,3
	Ventilación mecánica no invasiva	6,3
Para las comorbilidades	Diuréticos	42,3
	IECAs	47,2
	Beta-bloqueantes	12,7
	Antidiabéticos	
	- Orales	16,9
	- Insulina	7
	Estatinas	36,6
	Antiagregantes	26,1
	Anticoagulantes	12
	Vacunación antigripal en el año previo	76,1
	Vacunación antineumocócica previa	62,7

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Tabla 4. Parámetros analíticos y de valoración en los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC.

Parámetros analíticos	Valor medio (DE)
Hemoglobina (g/dl)	13,81 (2,00)
Hematocrito (%)	41,82 (5,83)
Leucocitos (/µl)	11.390 (4.904,71)
Proteína C reactiva (mg/dl)	5,54 (7,04)
Nt-proBNP (ng/L)	719,53 (899,72)
Troponina T (ng/L)	32,33 (20,30)
Gasometría arterial:	
- pH	7,41 (0,05)
- pCO ₂ (mmHg)	46,01 (14,32)
- pO ₂ (mmHg)	62,72 (15,46)
Puntuación total en el cuestionario CAT	12,45 (6,87)
Puntuación en la escala HAD:	
- Ansiedad	3,41 (3,75)
- Depresión	3,55 (3,53)
- Total	6,96 (6,49)
Puntuación en la escala LCADL	24,50 (12,72)
Distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (metros)	258,43 (115,46)
Estancia media (días)	7,80 (4,08)

CAT: COPD Assessment Test. HAD: Hospital Anxiety and Depression questionnaire. LCADL: London Chest Activity of Daily Living.

hematocrito y PCR fueron $13,81 \pm 2$ g/dl, $41,82 \pm 5,83\%$ y $5,54 \pm 7,04$ mg/dl, respectivamente. En la gasometría arterial, los valores medios del pH, PaCO₂ y PaO₂ fueron $7,41 \pm 0,05$, $46,01 \pm 14,32$ mmHg y $62,72 \pm 15,47$ mmHg, respectivamente.

En relación a los cuestionarios recogidos durante el ingreso, la puntuación media en el cuestionario CAT (COPD Assessment test) fue de $12,45 \pm 6,87$ y en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) de $6,96 \pm 6,49$ puntos, siendo de $3,41 \pm 3,75$ puntos para la subescala de la ansiedad (el 96,7% de los pacientes no tenía ansiedad) y $3,55 \pm 3,53$ puntos para la subescala de depresión (el 91,4% de los sujetos del estudio no presentaba depresión). En la escala de actividad física diaria (LCADL), la puntuación total media obtenida fue de $24,5 \pm 12,72$ puntos. Por otra parte, la distancia media recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos (TM6M) fue de $258,43 \pm 115,46$ m. Por último, la estancia media hospitalaria de estos pacientes fue de $7,80 \pm 4,08$ días (Tabla 4).

En la tabla 5 se expone la comparación de las características de los pacientes en función de si reingresaron o no a los 3 meses tras el alta. Los pacientes que reingresaron ($n=49$) presentaron una puntuación en el índice de Charlson más elevada que los que no lo hicieron ($2,35 \pm 1,38$ vs. $1,84 \pm 1,22$ puntos, $p < 0,05$). También obtuvieron una puntuación más elevada en el cuestionario CAT ($14,65 \pm 7,47$ vs. $11,30 \pm 6,27$, $p < 0,05$). Por el contrario, el valor de FEV₁ fue menor en los pacientes que reingresaron ($40,88 \pm 17,23\%$ vs. $50,54 \pm 19,78\%$, $p < 0,05$). En el análisis multivariante se observó que los factores asociados de forma independiente al reingreso fueron el FEV₁ (OR 0,97; IC 95% 0,95-1) y la existencia de anemia (OR 7,25; IC 95% 1,40-37,42) (Tabla 6).

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 10 pacientes. Al comparar las características de los pacientes en función de la mortalidad, se observa que aquellos que fallecieron durante el seguimiento tenían: una mayor edad que

Tabla 5. Comparación de las características de los pacientes en función del reingreso a los 3 meses tras el alta.

Valor medio	Reingreso	Media (DE)	P
Edad (años)	No	72,48 (10,05)	NS
	Sí	73,28 (9,16)	
IMC (kg/m ²)	No	26,95 (4,71)	NS
	Sí	27,00 (5,53)	
Índice de comorbilidad de Charlson	No	1,84 (1,27)	< 0,05
	Sí	2,35 (1,37)	
Puntuación total en el cuestionario CAT	No	11,30 (6,27)	< 0,05
	Sí	14,65 (7,47)	
Puntuación total en el LCADL	No	23,90 (11,83)	NS
	Sí	25,63 (14,32)	
Puntuación en la escala HAD - Subescala de ansiedad	No	3,12 (3,34)	NS
	Sí	3,98 (4,43)	
Puntuación en la escala HAD - Subescala de depresión	No	3,09 (2,70)	NS
	Sí	4,43 (4,65)	
FEV ₁ (%)	No	50,540 (19,785)	< 0,05
	Sí	40,884 (17,234)	
PaO ₂ (mmHg)	No	61,23 (14,14)	NS
	Sí	65,78 (17,64)	
PaCO ₂ (mmHg)	No	46,40 (15,41)	NS
	Sí	45,20 (11,904)	
Distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (metros)	No	267,18 (114,16)	NS
	Sí	239,76 (117,58)	

IMC: Índice de masa corporal. CAT: COPD Assessment Test. LCADL: London Chest Activity of Daily Living. HAD: Hospital Anxiety and Depression questionnaire. FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 6. Análisis multivariante de los factores asociados al reingreso hospitalario en los primeros 3 meses tras el alta.

Parámetro	P	OR	IC 95%
Índice de Charlson:			
- No comorbilidad asociada	1	1	1
- Comorbilidad baja	0,34	1,60	0,59-4,28
- Comorbilidad alta	0,20	1,78	0,73-4,35
Puntuación total en el cuestionario CAT	0,02	0,97	0,93-1,05
FEV ₁ (%)	0,01	0,97	0,95-0,99
Anemia	0,01	7,24	1,40-37,42
Depresión:			
- No	1	1	1
- Dudoso	0,40	0,51	0,10-2,46
- Probable	0,10	4,31	0,74-25,04

CAT: COPD Assessment Test. FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

los que no fallecieron ($80,33 \pm 4$ años vs. $72,22 \pm 9,79$ años, $p < 0,05$), un IMC más bajo ($24,22 \pm 4,14$ kg/m² vs. $27,17 \pm 5$ kg/m², $p < 0,05$), una puntuación total más elevada en el cuestionario CAT ($18,10 \pm 7$ vs. $12,02 \pm 6,7$ puntos, $p < 0,05$), en la escala LCADL ($42,50 \pm 20,55$ vs. $23,13 \pm 10,88$, $p < 0,05$) y en la subescala de depresión ($7,5 \pm 4,84$ vs. $3,25 \pm 3,25$ puntos, $p < 0,05$), así como un valor medio de PaCO₂ más elevado ($70,88 \pm 38,57$ mmHg vs. $44,47 \pm 9,78$ mmHg, $p < 0,05$). Por el contrario, la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos fue menor en los sujetos que fallecieron ($105 \pm 115,54$ m vs. $263,91 \pm 112,13$ m, $p < 0,05$).

Discusión

Los pacientes incluidos en este estudio tuvieron una edad elevada y fueron mayoritariamente de sexo masculino, al igual que lo que se ha descrito previamente^{15,16}. Además, la mayoría eran fumadores o exfumadores. Un pequeño porcentaje de pacientes nunca había fumado, por lo que habría que tener en cuenta en ellos otros factores de riesgo para la EPOC distintos al tabaquismo, como son la exposición laboral o ambiental a los productos de combustión de biomasa, los factores genéticos como la deficiencia hereditaria severa de α_1 -antitripsina, un deficiente crecimiento pulmonar en la infancia o la hiperreactividad de las vías respiratorias¹⁷⁻¹⁹. Por otra parte, el IMC medio de los pacientes de nuestro estudio fue del $26,97$ kg/m². En este sentido, se ha descrito que la presencia de obesidad reduce sustancialmente el riesgo de mortalidad hospitalaria y la posibilidad de reingreso temprano en los pacientes ingresados por una exacerbación de EPOC, y que la malnutrición se asocia con un incremento en la mortalidad hospitalaria y en el riesgo de reingreso durante los 30 días siguientes al alta²⁰. En nuestro estudio no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la tasa de reingresos y factores como la edad o el IMC, en conformidad con los hallazgos de Osman y cols.²¹.

El índice de Charlson medio de nuestros pacientes fue de 2,02. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión

arterial, seguida de la cardiopatía y la dislipemia. En estudios previos se ha detectado también que las comorbilidades son frecuentes en los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC, siendo la hipertensión arterial la más frecuente¹⁴. Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de cardiopatía no solo se relaciona con un mayor riesgo de ingreso, sino que también constituye uno de los mejores predictores de mortalidad tras una agudización de la enfermedad^{22,23}. Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular con independencia de otros factores, por lo que no sorprende la elevada prevalencia de insuficiencia cardíaca en estos enfermos²⁴.

El FEV₁ medio en los pacientes de nuestro estudio fue del 47,23%. Este parámetro se relacionó de forma independiente con el riesgo de reingreso durante los 3 meses siguientes al alta por una exacerbación de EPOC, siendo este mayor cuanto más baja fue la función pulmonar. Otros autores han detectado también una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la EPOC y el número de hospitalizaciones por año²⁵ o el riesgo de ingreso para una nueva agudización^{14,26}.

En nuestro estudio, el 49,3% de los pacientes estaba en programa de tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliar (OCD) antes del ingreso. En este sentido, se ha demostrado que la OCD es un factor de riesgo de mayor número de ingresos al año de seguimiento, posiblemente porque la enfermedad es más grave^{27,28}. No obstante, el tratamiento con oxigenoterapia durante más de 15 horas al día aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria²⁹.

El 71,5% de los pacientes había recibido la vacuna antigripal y el 62,7% la vacuna antineumocócica en el año previo al ingreso. En algunos estudios se ha relacionado la vacuna de la gripe con una disminución de la mortalidad en los pacientes de EPOC^{30,31} y en otros se ha observado que la vacuna antineumocócica ha resultado muy importante para prevenir la neumonía por neumococo en estos enfermos^{32,33}.

Otras variables que han sido empleadas en modelos previos para predecir la evolución de estos pacientes son los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR). Los pacientes de nuestro estudio presentaron una PCR media elevada, aunque este parámetro no se relacionó con una mayor probabilidad de reingreso, al contrario que lo que se ha detectado en otros estudios³⁴.

La anemia de trastornos crónicos, también llamada anemia secundaria y anemia normocítica-normocromica, es un hallazgo frecuente en los pacientes que padecen una EPOC. También tiene importantes implicaciones pronósticas, al determinar una mayor morbimortalidad en estos individuos³⁵. En nuestro estudio se ha demostrado que la existencia de anemia influye significativamente en el riesgo de reingreso de los pacientes dados de alta por una exacerbación aguda de EPOC. En el mismo sentido, Barba y cols.³⁶ también registraron previamente que la presencia de anemia se correlaciona de forma independiente con la tasa de reingresos en estos pacientes. En cualquier caso, existen estudios que sugieren que el tratamiento de la anemia en la EPOC repercute favorablemente en la evolución y el pronóstico de la enfermedad³⁷.

Aunque la PaCO₂ media de los pacientes de nuestro estudio fue elevada, no encontramos una asociación significativa de este parámetro con el riesgo de reingreso. Por el contrario, en otros estudios sí se ha detectado que los sujetos con una PaCO₂ más elevada en el momento del alta tienen más probabilidades de reingreso, ya que indica que padecen una insuficiencia respiratoria grave^{36,39}.

En nuestro estudio no se ha encontrado relación entre la estancia media y la mortalidad o el riesgo de reingreso. Sin embargo, otros autores han observado que la estancia media es una de las variables que mejor se relaciona con la mortalidad a los 90 días y con el reingreso, siendo mayores cuanto menor es la duración del ingreso^{14,40}.

Sería de gran importancia establecer estrategias que ayuden a prevenir la mortalidad y el reingreso en los pacientes dados de alta por una exacerbación de su EPOC, incluyendo el control y el tratamiento de las comorbilidades. Con ello se pretende evitar el deterioro progresivo de estos enfermos, ya que las exacerbaciones se relacionan con una peor calidad de vida, un rápido descenso de la función pulmonar y un aumento del riesgo de mortalidad⁴¹.

Agradecimientos

Este artículo ha sido realizado con la ayuda de una beca proporcionada por NEUMOMADRID.

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Lung Disease (GOLD) 2017. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2017 Report. Disponible en: www.goldcopd.org.
2. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editors. COPD and comorbidity. European Respiratory Society Monograph. 2013; 59.
3. De la Iglesia Martínez F, Serrano Arriba J, Montes Santiago J. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades. *Galicia Clínica*. 2012; 73 (Supl.1): S30-6.
4. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC): Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (Supl 1): 1-16.
5. Calle Rubio M, Morales Chacón B, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (supl. 7): 21-25.
6. Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, Weir CJ, Fishbacher CM, McAllister D, et al. Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. *BMJ Open*. 2016; 6: e009121.
7. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5: 212-27.
8. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Puente Maestu L, Ramírez García L, et al. Readmissions following an initial hospitalization by COPD exacerbation in Spain from 2006 to 2012. *Respirology* 2016; 21: 489-96.
9. De Miguel Díez J, Gómez García T, Puente Maestu L. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (Supl 11): 20-5.
10. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013; 14: 11.
11. Izquierdo Alonso JL. Comorbilidades de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 547-8.
12. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C. The study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1017-22.
13. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 155-61.
14. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidity and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) study. *Chest*. 2012; 142: 1126-33.
15. McGhan R, Raddcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 132: 1748-55.
16. Escarabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M, et al. Auditoría clínica de los pacientes que ingresan en el hospital por agudización de EPOC. Estudio MAG-1. *Arch-Bronconeumol*. 2015; 51: 483-9.
17. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribución de fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de biomasa y por tabaco. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 318-24.
18. Lange P, Celli B, Agustí A, Jensen GB, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015; 373: 111-22.
19. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005; 365: 2225-36.
20. Zapatero A, Barba R, Ruiz J, Losa JE, Plaza S, Canora J, Marco J. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 26 (Suppl. 1): 16-22.
21. Osman LM, Calder C, Robertson R, Friend J, Legge JS, Douglas JG. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 498-503.
22. Adams SG, Mello J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000; 117: 1345-52.
23. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2794-800.
24. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 387-93.
25. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouska I, Chrysofakis G, Samiou M, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med*. 2004; 98: 178-83.
26. García-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarabill J, Féliz MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1002-7.
27. Vega Reyes JA, Montero Pérez-Barquero M, Sánchez Guíjo P. Factores pronósticos de reingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin*. 2004; 122: 293-7.

28. González C, Servera E, Ferris G, Blasco ML, Marín J. Factores predictivos de reingreso hospitalario en la agudización de la EPOC moderada-grave. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 502-7.
29. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
30. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567-72.
31. Schenkeln JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest.* 2008; 133: 767-74.
32. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61: 189-95.
33. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med.* 2007; 22: 62-7.
34. Jing Z, Chun C, Ming S, Hong Z, Bei H, Wan-Shen Y. Systemic inflammatory marker CRP was better predictor of readmission for AECOPD than sputum inflammatory markers. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52: 138-44.
35. De Miguel Díez J, Chillón Martín MJ, Méndez Bailón M, Álvarez Sala JL. Impacto de la anemia en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl 4): 47-50.
36. Barba R, de Casasola GG, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 617-22.
37. Méndez Bailón M, Muñoz Rivas N, de Miguel-Díez J, Álvarez-Sala Walther JL. Anemia inflamatoria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una asociación a veces olvidada. *Medicina respiratoria* 2008; 2: 37-42.
38. Jurado Gámez B, Feu Collado N, Jurado García JC, García Gil F, Muñoz Gomariz E, Jiménez Murillo L, et al. Intervención domiciliar y variables predictoras para reingreso hospitalario en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 10-4.
39. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006; 73: 311-7.
40. Maciá Soler L, Latour Pérez J, Moncho Vasallo J, Mariscal Crespo MI, Orts Cortés MI. Modelo de hospitalización y frecuencia de reingreso en pacientes con exacerbación de EPOC. *Enferm Glob.* 2011; 10(21).
41. García-Rivero JL, Esquinas C, Barrecheguren M, Bonnin-Villaplana M, García-Sidro P, Herrejón A, et al. Risk factors of poor outcomes after admission for a COPD exacerbation: multivariate logistic predictive models. *COPD.* 2017; 14: 164-9.