

## 2.3 Predicción de reingresos y de mortalidad en la EPOC

R. Boixeda i Viu y F. López García



### CONTENIDOS

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FACTORES PRONÓSTICOS EN LAS AGUDIZACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FACTORES PREDICTIVOS DE REINGRESO

- Importancia de los biomarcadores como factor pronóstico de las agudizaciones

LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

LAS AGUDIZACIONES COMO PREDICTIVAS DE LA MORTALIDAD

- Mortalidad intrahospitalaria
- Mortalidad al alta hospitalaria

ÍNDICES DE PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD

BIBLIOGRAFÍA



### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los factores de riesgo y las herramientas para predecir los reingresos y la mortalidad en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

## FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el tratamiento de la EPOC se deciden, desde hace años, sobre todo por el grado de limitación al flujo aéreo, principalmente con el volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV1). Así, tradicionalmente la EPOC se había considerado una enfermedad exclusivamente pulmonar, que se caracterizaba por una pérdida acelerada de la función pulmonar, expresada por un descenso en el FEV1, ya descrito en 1976 por Fletcher. Recientemente, se ha publicado que no todos los pacientes presentan la disminución del FEV1 igual, siendo más rápida la disminución en los pacientes fumadores activos, con hiperreactividad bronquial, así como en los pacientes con enfisema pulmonar, cambiando levemente la historia natural de la enfermedad.

No hace mucho, también se ha descrito que el grado de gravedad del FEV1 no depende solo de su asociación con el tabaco. Así, se han descrito pacientes con gravedad en el FEV1 en fases precoces, analizando distintas cohortes, como la cohorte Framingham Offspring (FOC) y la Copenhagen City Heart Study (CCHS), y que se han asociado a problemas en la infancia como infecciones respiratorias o asma infantil.

Del mismo modo, también se ha definido la EPOC como una enfermedad multidimensional compleja, y que el FEV1 no expresa adecuadamente esta complejidad. Por ejemplo, algunas manifestaciones extrapulmonares de la EPOC —como la pérdida de peso o la disfunción del músculo esquelético— pueden influir en el curso de la enfermedad, independientemente del FEV1, y, sobre todo, su tratamiento puede contribuir a mejorar el pronóstico y el bienestar de estos pacientes, sin alterar la función pulmonar. Por lo tanto, es necesaria una mejor comprensión de la complejidad de la EPOC para mejorar la práctica clínica y avanzar en la investigación biomédica y en el desarrollo de nuevos fármacos.

Un primer paso importante en la dirección de profundizar en la valoración de esta complejidad fue el desarrollo y la validación de varios índices de evaluación multidimensional, como el índice BODE (B: índice de masa corporal; O: grado de obstrucción según el FEV1; D: disnea según la escala mMRC; E: capacidad de ejercicio según el test de marcha), que trataremos posteriormente.

En el momento actual, el manejo de los pacientes con EPOC se basa en la Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD), las recomendaciones a nivel mundial para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC, publicadas por primera vez en 2001 y revisadas desde entonces anualmente. La GOLD aconseja valorar la gravedad en función de diferentes parámetros, descartando desde el año 2017 la valoración del FEV1 que solo se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad. Así, la clasificación se realiza en cuatro grupos (A, B, C, D) en función de la frecuencia de las agudizaciones, los síntomas (según la disnea puntuada con la escala modificada de la Medical Research Council [mMRC]) y la puntuación de la calidad de vida según la escala CAT (COPD Assessment Test). El CAT es un cuestionario estandarizado, breve y sencillo que se ha desarrollado recientemente para ser utilizado en la práctica clínica.

En la [tabla 2.3-1](#) podemos observar la clasificación de la mMRC y en la [figura 2.3-1](#), la clasificación del riesgo en los pacientes EPOC según la GOLD del 2017.

En España, desde 2012 se ha publicado la GesEPOC, la Guía española de la EPOC, una guía clínica actualizada para la atención del paciente con EPOC, con la colaboración de diferentes sociedades científicas implicadas en la atención de estos pacientes.

La valoración de la gravedad de la EPOC según la GesEPOC se realiza con la estratificación del riesgo, evaluado por criterios funcionales y clínicos en grupos de riesgo bajo y alto, definidos según la obstrucción de la vía aérea (< 50 %), la escala de disnea (mMRC 2-4) y las exacerbaciones en el último año (0-1

**Tabla 2.3-1. Escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC)**

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano o al andar un una subida poco pronunciada
2	La disnea produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas dde la misma edad andando en llano o tener que pararse al andar a su paso en llano
3	La disnea obliga a pararse a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea no le permite salir de casa o aparece ante actividades como vestirse o desvertirse

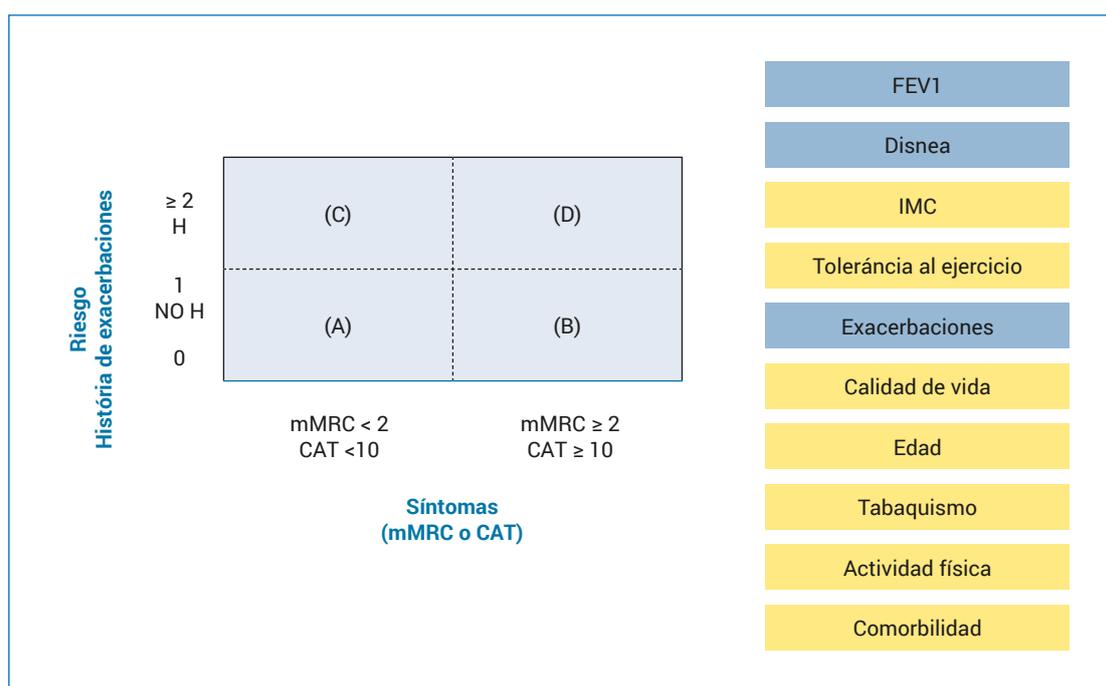
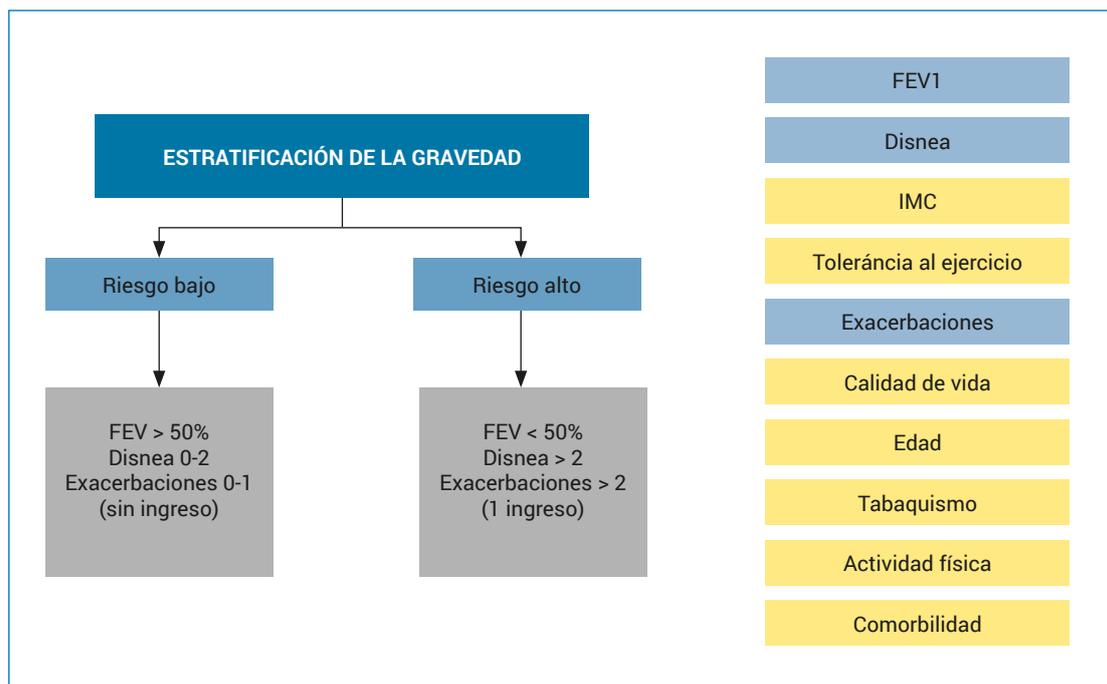


Figura 2.3-1. Estratificación de la gravedad en función de los factores pronósticos según la Global Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2017.

sin ingreso hospitalario, o 1 ingreso hospitalario). En la figura 2.3-2 se muestra la estratificación del riesgo según los factores pronósticos designados por la GesEPOC.

## FACTORES PRONÓSTICOS EN LAS AGUDIZACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

En los últimos años se ha producido un giro radical en la relevancia de las agudizaciones de la EPOC, sobre todo a raíz del énfasis en el impacto económico y la carga asistencial derivada de estas. Como se ha comentado en el apartado anterior, existe un fuerte impacto clínico de las exacerbaciones sobre el estado de salud de los pacientes, la repercusión sobre determinados aspectos extrapulmonares, así como sobre la progresión de la enfermedad, e incluso sobre el pronóstico.



**Figura 2.3-2.** Estratificación de la gravedad en función de los factores pronósticos según la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) 2017.

En cuanto a la duración de la agudización de la EPOC, es vital su identificación para poder discernir entre un fracaso terapéutico (agudización no resuelta) o una recurrencia (nuevo suceso). El fracaso terapéutico debe considerarse cuando existe un empeoramiento de los síntomas durante la propia exacerbación que requiere un tratamiento adicional. Por ello, la guía GesEPOC ha definido los términos de recurrencia, recaída y fracaso terapéutico. Este fracaso se ha descrito hasta en un 12-26 % en las EA-EPOC ambulatorias. Igualmente, también se describe que la aparición de las agudizaciones tiende a agruparse en períodos cortos de tiempo. Hurst et al. describieron que la mayoría de los pacientes con una EA-EPOC presentaban una segunda exacerbación en un período dentro de las 8 semanas siguientes a la agudización inicial.

Un aspecto de importancia en el pronóstico de las agudizaciones de la EPOC es la gravedad y su duración. En cuanto a la gravedad, las agudizaciones que precisan ingreso hospitalario tienen peor pronóstico que las agudizaciones atendidas en el hospital sin necesidad de ingreso. Los factores de riesgo para un ingreso hospitalario ante una agudización son: la gravedad en función del FEV1, y la asociación con otra comorbilidad, como la diabetes *mellitus*, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca. Otros autores no han encontrado relación entre la comorbilidad y la mortalidad en los pacientes con EPOC grave hospitalizados, lo que podría explicar que la comorbilidad cardíaca tiene más importancia en los pacientes con una EPOC leve-moderada.

Se han valorado también los factores de riesgo de un ingreso hospitalario, obteniendo un FEV1 más bajo, la no utilización de la oxigenoterapia domiciliar si esta estaba indicada, y haber sufrido más de tres ingresos en el año previo.

Otro factor pronóstico de las agudizaciones de la EPOC es la duración de las agudizaciones. Dado que el impacto económico está marcado por las hospitalizaciones debidas a las EA-EPOC, se ha identi-

ficado su duración como un factor de gravedad. Así, se ha descrito que la estancia hospitalaria por una EA-EPOC va de los 6 a los 13 días según la gravedad de la población estudiada. Algunos factores que se han asociado a estancias más cortas han sido una baja frecuencia respiratoria, una baja presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) y una menor comorbilidad acompañante. Un estudio más reciente también demostró la utilidad de la escala de disnea (MRC) y el índice de masa corporal (IMC) para valorar las estancias hospitalarias.

## FACTORES PREDICTIVOS DE REINGRESO

Los pacientes que han ingresado en el hospital por una exacerbación grave de la EPOC corren un riesgo considerable de reingresar. Estas hospitalizaciones representan aproximadamente el 10 % de todas las admisiones médicas agudas. El 35 % de todos los pacientes ingresados en el hospital con exacerbaciones de la EPOC reingresan a los 90 días, y aproximadamente tres cuartas partes de las readmisiones están relacionadas con la EPOC. El reingreso puede demostrar el fracaso del alta hospitalaria, o reflejar la gravedad de la EPOC subyacente, o la presencia de comorbilidades. A pesar de los esfuerzos para optimizar el manejo de los pacientes con EPOC, muchas readmisiones pueden no ser prevenibles (Tabla 2.3-2).

Tabla 2.3-2. Factores predictores de reingreso	
Epidemiología	Edad Sexo masculino Vivir solo
Gravedad	Escala de disnea FEV1 disminuido Hipercapnia al alta Tiempo de diagnóstico de EPOC superior a los 5 años
Estado funcional	Disminución capacidad funcional Fragilidad Menor puntuación en las escalas de calidad de vida
Comorbilidad	Coexistencia de asma Comorbilidad cardíaca, incluyendo la hipertensión pulmonar Índice de Charlson
Tratamiento	Altas dosis de corticoides inhalados Corticoterapia crónica oral Teofilina oral

Debido a su relevancia para los pacientes y los costes de la atención médica, la prevención de readmisiones hospitalarias ha adquirido una gran importancia. En este sentido, la identificación de factores de riesgo puede ayudar a los médicos a evaluar a pacientes con alto riesgo de readmisión y, luego, intervenir para reducir ese riesgo.

Se han descrito varios factores predictivos para las readmisiones hospitalarias de pacientes con EPOC, que incluyen factores demográficos, factores relacionados con la enfermedad y factores funcionales (por ejemplo, disnea, dependencia, fragilidad).

Para evaluar el riesgo de reingreso después de una hospitalización por una agudización de la EPOC, Steer et al. estudiaron 920 pacientes con una mortalidad de un 10,1 % y un 19,1 % de reingresos a los 28 días, demostrando que la escala de disnea era un buen predictivo de reingreso. Otros factores predictivos de reingreso después de una agudización de la EPOC estudiados son la edad avanzada y el sexo masculino, vivir solo, un período superior a los 5 años del tiempo de diagnóstico de la EPOC, la hipercapnia al alta, el FEV1 disminuido, la disminución de la capacidad funcional, la fragilidad y una menor puntuación en las escalas de calidad de vida.

También son predictivos de reingreso la comorbilidad, como la coexistencia del asma o comorbilidad cardíaca, incluyendo la hipertensión pulmonar.

Respecto al tratamiento de los pacientes al alta, los factores predictivos descritos de reingreso son las altas dosis de corticoides inhalados, la teofilina oral y la corticoterapia crónica oral.

Finalmente, el Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna elaboró un estudio con 606 pacientes ingresados por una agudización de la EPOC a los tres meses del alta, describiendo como factor predictivo de reingreso la comorbilidad, valorada según el número de patologías o en función del índice de Charlson.

En cuanto a la recurrencia de las agudizaciones, se ha descrito el número de EA-EPOC por año de entre 1 a 4, con gran variabilidad interindividual, llegando a poder definir el fenotipo exacerbador, el que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad.

Finalmente, también se ha utilizado el índice BODE como factor predictivo del número y gravedad de las agudizaciones.

## Importancia de los biomarcadores como factor pronóstico de las agudizaciones

Actualmente, se acepta que las agudizaciones son episodios inflamatorios agudos añadidos a la inflamación crónica característica de la EPOC. Los marcadores inflamatorios, también denominados biomarcadores o marcadores biológicos, son moléculas biológicas que se han utilizado como marcadores de los procesos biológicos normales, los procesos patológicos, o como respuesta a tratamientos determinados. Su uso no supone una sustitución de la valoración clínica de la enfermedad o proceso estudiado, sino que pretenden complementar la valoración de la historia natural de un proceso biológico, así como ayudar al manejo, la toma de decisiones, o a la predicción del pronóstico en el seguimiento.

Se han descrito durante las agudizaciones concentraciones plasmáticas aumentadas de fibrinógeno, interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), lo que demuestra una inflamación sistémica aumentada. Además, se han medido en diferentes procesos de la EPOC, así como en diferentes muestras. En una revisión publicada por Koutsokera e al. de los biomarcadores en la exacerbación aguda de la EPOC (EA-EPOC) se ha descrito la importancia de los marcadores biológicos en los diferentes procesos de la agudización, como son: en el estudio de la historia natural de la agudización, en el diagnóstico, en la etiología de la agudización de la EPOC, en la evaluación de la gravedad de las agudizaciones, como guía para la utilización de antibióticos para la EA-EPOC, y como marcador pronóstico de la evolución clínica de la EA-EPOC en cuanto a la duración de la hospitalización, la duración de la recuperación clínica o la presentación de complicaciones, la frecuencia y recurrencia de otras agudizaciones y, finalmente, la mortalidad del episodio.

Los marcadores biológicos se han relacionado con diferentes marcadores pronósticos. La duración de la hospitalización del ingreso hospitalario por una agudización de la EPOC se relaciona con los niveles de la PCR; existen pocos estudios que valoren la evolución clínica de los marcadores en función de la recuperación clínica, observándose que en los pacientes con fracaso terapéutico los valores de la PCR son persistentemente elevados; varios estudios han demostrado la importancia de los marcadores de inflamación en la EA-EPOC, relacionando un aumento de los niveles de la PCR con una mayor recurrencia de las agudizaciones, independientemente de la gravedad de la EPOC, la frecuencia de las exacerbaciones y el tratamiento con corticoides.

## LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC es una enfermedad crónica con significativas repercusiones sociales, sanitarias y económicas. Representa la cuarta causa más frecuente de mortalidad después de las enfermedades neoplásicas, la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares. De todas formas, de entre todas estas enfermedades, la EPOC es la única donde la mortalidad está aumentando, y se estima que será la tercera causa de mortalidad en el año 2020.

La mortalidad global a los 4-7 años en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65-70 años oscila entre el 30-48 %, y depende sobre todo de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Domingo-Salvany et al., en un grupo de 303 pacientes diagnosticados de EPOC (FEV1  $[\pm DE]$  de 45  $[\pm 18]$  %) seguidos durante un período medio de 4,8 años, hallaron una mortalidad del 33 %. Solanes et al., en un seguimiento a 7 años de 60 pacientes con EPOC (FEV1 35  $[\pm 14]$  %), encontraron una mortalidad del 47 %. Moreno et al., en un análisis retrospectivo de 203 pacientes EPOC (FEV1 31  $[\pm 8]$  %), con un período medio de seguimiento de 38 meses, detectaron que la mortalidad al año, 3 y 5 años era del 20 %, 47 % y 74 %, respectivamente. Otros autores han detectado una mayor mortalidad, pero han analizado pacientes con enfermedad más evolucionada. Martínez et al. siguieron a un grupo de pacientes con enfisema e intensa limitación al flujo aéreo (FEV1 27  $[\pm 7]$  %) durante un período medio de 3,9 años y hallaron una mortalidad del 48 %.

La principal causa de la muerte es la evolución de la propia enfermedad. Entre el 50-80 % de los pacientes con EPOC, en nuestro entorno, mueren por causa respiratoria, ya sea por agudización (30-50 %) de la propia EPOC, por neoplasia de pulmón (8,5-27 %), o bien por otras causas de origen respiratorio. Si agrupamos los diferentes estudios que muestran las causas de muerte de los pacientes con EPOC, estas varían en función de la gravedad de la enfermedad, donde la insuficiencia respiratoria es minoritaria en pacientes con EPOC leve pero más importante en los pacientes graves. De forma contraria, en los pacientes con una EPOC leve, la causa más frecuente de muerte es el cáncer de pulmón, y es la menos frecuente en los pacientes de mayor gravedad. Finalmente, la causa cardiovascular suele representar un 20-30 % de las causas de muerte en todos los estadios de gravedad de la EPOC.

Se ha comentado anteriormente la implementación para el manejo de los pacientes con EPOC de las recomendaciones de la Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD) y la Guía Española de la EPOC (GesEPOC), estratificando la gravedad de los pacientes en función de factores pronósticos conocidos. La GOLD de 2017 la estratifica en cuatro grupos (A, B, C, D), en función de la frecuencia de las agudizaciones, los síntomas y la puntuación de la calidad de vida según la escala CAT, prescindiendo del valor

## Tema 3: Predicción de reingresos y de mortalidad en la EPOC

del FEV1 que sí se incluía en las ediciones anteriores de la GOLD de 2011 y 2007. La GesEPOC estratifica el riesgo según la obstrucción de la vía aérea, la escala de disnea y las exacerbaciones en el último año.

Se ha evaluado la mortalidad de los distintos grupos de estratificación del riesgo. Gedebjerg et al. analizaron la mortalidad de una cohorte en Dinamarca en función de la clasificación de los grupos A, B, C y D según los criterios de la GOLD 2017, 2011 y 2007. Los datos demuestran que la nueva clasificación de 2017 tiene peor poder predictivo de mortalidad respecto a la clasificación de los años 2011 y 2007, lo que demuestra que la inclusión del FEV1 aumenta la predicción de mortalidad por causa respiratoria y por cualquier causa. En la [Tabla 2.3-3](#) se muestran los datos de mortalidad según la clasificación de GOLD 2017.

**Tabla 2.3-3. Mortalidad a los 3 años según la clasificación GOLD 2017**

GOLD 2017	GRUPO A: mortalidad global 10,0% - mortalidad respiratoria 3,0% GRUPO B: mortalidad global 23,8% - mortalidad respiratoria 9,7% GRUPO C: mortalidad global 17,4% - mortalidad respiratoria 6,4% GRUPO D: mortalidad global 36,9% - mortalidad respiratoria 18,0%
Adaptado de Gedebjerg y cols. en Lancet Respir Med. 2018.	

Golpe et al. realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes de una consulta monográfica de EPOC de un hospital universitario para evaluar la capacidad predictiva de la estratificación del riesgo según la Guía GesEPOC de 2017. Se estudiaron un total de 667 pacientes, y un 73,4 % se estratificó como de alto riesgo (215 sujetos tenían un único factor de riesgo, 143 tenían 2, y en 132 casos coexistían los 3 factores de riesgo). La estratificación del riesgo permitía diferenciar la supervivencia en los dos grupos con diferencias estadísticamente significativas. De todas formas, la predicción del riesgo aumenta cuando se analiza la suma de los tres factores de riesgo (disnea, FEV1 y agudizaciones), en lugar de analizarlo de forma dicotómica (alto o bajo riesgo). Los datos se muestran en la [Tabla 2.3-4](#).

**Tabla 2.3-4. Resultados del análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la escala por número de factores de riesgo de GesEPOC 2017, ajustada por edad y comorbilidad**

Variable	HR (IC 95%)	P
Edad	1,03 (1,01 a 1,05)	
Índice de Charlson	1,32 (1,20 a 1,45)	< 0,0001
Un factor de riesgo*	2,35 (1,19 a 4,61)	0,01
Dos factores de riesgo*	4,03 (2,09 a 7,80)	< 0,0001
Tres factores de riesgo*	4,39 (2,29 a 8,42)	< 0,0001
HR: hazard ratio. * El grupo sin ningún factor de riesgo es la referencia.		

El pronóstico de esta enfermedad ha sido ampliamente estudiado y se ha relacionado con múltiples factores. La importancia de identificar un factor pronóstico radica en que se pueda actuar sobre él, o bien mediante la prevención, o bien mediante el manejo terapéutico. Por este motivo, los clasificamos en los propios del individuo y en modificables por intervenciones terapéuticas.

## Tema 3: Predicción de reingresos y de mortalidad en la EPOC

Entre los primeros, la mayoría de los estudios han detectado un aumento del riesgo relativo de morir por la propia edad. Anthonisen et al., Nishimura et al., Domingo-Salvany et al., Oga et al., y Solanes et al. describieron, de forma estadísticamente significativa, un riesgo relativo de muerte de 1,058; 1,12; 1,06; 1,09, y 1,108, respectivamente, por cada año de más del individuo. Martínez et al. detectaron un aumento de riesgo relativo de 1,56 (IC del 95 %: 1,23-2,32) entre los mayores de 70 años, respecto a los que no alcanzaban dicha edad ( $p < 0,0001$ ). De todas maneras, la edad no es un factor modificable y, por tanto, identificarlo como factor pronóstico probablemente tiene poca relevancia en la práctica clínica.

De la misma manera que la edad, el grado de alteración funcional y, sobre todo, el grado de obstrucción han sido ampliamente estudiados y, en la mayoría de los casos, se han relacionado con la mortalidad. El riesgo relativo de morir por cada aumento de 1 % en el FEV1 en los diferentes estudios oscila entre el 0,94-0,97 %. En el estudio de Ries et al., el riesgo se calculó por cada 100 mL de aumento del FEV1 y hallaron un riesgo relativo de 0,84. Schols et al. no hallaron un aumento del riesgo relativo de morir por el cambio en el FEV1, una vez ajustado el análisis con la edad, el IMC y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>). El grupo de Anthonisen analizó el FEV1 basal y posbroncodilatador, y aunque ambos podían predecir la supervivencia, el posbroncodilatador tenía un mayor peso.

Otras variables de función pulmonar se han relacionado con la supervivencia. La capacidad inspiratoria y la relación capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total han demostrado ser un factor pronóstico independiente para predecir la supervivencia en los pacientes con EPOC.

En cuanto a la hiperreactividad bronquial parece ser un factor de mal pronóstico. Hospers et al. siguieron durante 30 años a 2.008 individuos, a quienes habían realizado una prueba de provocación bronquial con histamina. La mortalidad en el grupo de pacientes con EPOC se relacionaba con el grado de hiperreactividad bronquial, de manera que el riesgo relativo de morir aumentaba a medida que se requería menor concentración de histamina para desencadenar una respuesta positiva en la prueba de provocación bronquial respecto a aquellos en los que la prueba era negativa. En cualquier caso, fue precisamente el grupo de pacientes con una prueba de histamina positiva el que más se podía beneficiar del tratamiento con corticoides inhalados; por tanto, una intervención farmacológica sobre este grupo de pacientes podría mejorar su peor pronóstico.

La EPOC se asocia a una respuesta inflamatoria de los pulmones frente a agentes nocivos y es una enfermedad que suele cursar con frecuentes agudizaciones y reingresos. Las agudizaciones y reingresos de estos pacientes son factores independientes a la hora de predecir la mortalidad, de manera que la mortalidad aumenta a medida que aumenta la gravedad y frecuencia de estas exacerbaciones. Esta inflamación no solo se produce a nivel local, sino que parecen existir manifestaciones sistémicas que juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad. El biomarcador más extendido para evaluar dicha inflamación sistémica es la PCR que se encuentra aumentada en algunos de los pacientes con EPOC, y además ha demostrado ser un factor predictivo independiente de mortalidad en esta enfermedad.

Algunos estudios han mostrado un peor pronóstico de la enfermedad en aquellos pacientes que partían de un IMC bajo. Landbo et al. demostraron un peor pronóstico en los pacientes con bajo IMC solo si se asociaba a un grado intenso de alteración funcional. Por otro lado, Bowen et al., Domingo-Salvany et al. y Solanes et al. no detectaron un incremento del riesgo relativo relacionado con el IMC, pero en estos 3 estudios el IMC medio era sensiblemente superior que en los estudios previos. Marquis et al. y Schols et al. detectaron que más que el peso era la pérdida de masa muscular o pérdida de masa libre de grasa la que empeoraba el pronóstico de la enfermedad.

## Tema 3: Predicción de reingresos y de mortalidad en la EPOC

La calidad de vida relacionada con la salud y la disnea la medimos y la cuantificamos con distintos cuestionarios, y no todos ellos parecen ser iguales predictivos de la supervivencia. El Chronic Respiratory Disease Questionnaire no parece ser un cuestionario lo suficientemente sensible como para predecir supervivencia, aunque el área de disnea es la que mejor podría utilizarse en este fin. Otros cuestionarios, como el St. George's Respiratory Questionnaire, el cuestionario de problemas respiratorios o la escala de disnea de 5 puntos de Fletcher modificada, han demostrado ser mejores para predecir la mortalidad.

La tolerancia al esfuerzo submáximo y máximo ha demostrado tener poder de predicción de supervivencia. Hay controversia acerca de cuál de las distintas pruebas es la óptima para este fin. Bowen et al. detectaron que la tolerancia al ejercicio submáximo, evaluada con una prueba de los 6 min de la marcha (6-MWT, por su siglas en inglés, *6-minute walk distance*), después del programa de rehabilitación respiratoria, podía predecir la supervivencia mejor que este parámetro antes del programa. Casanova et al. detectaron además que la desaturación durante la prueba aumentaba aun más el riesgo de morir. Oga et al. y Solanes et al. detectaron que las variables relacionadas con la prueba de esfuerzo máximo eran las que mejor podían predecir la supervivencia. Cote et al. compararon específicamente la prueba de los 6-MWT con la ventilación minuto en la prueba de esfuerzo y detectaron que la prueba de 6-MWT tenía mayor poder de predicción para mortalidad que la ventilación minuto en la prueba máxima.

En cuanto a los factores modificables por las intervenciones terapéuticas, en la literatura médica disponemos de 2 estudios clásicos en los que se demostró que la oxigenoterapia mejoraba la supervivencia de los pacientes con EPOC en insuficiencia respiratoria y unas determinadas características. El primero, en 1980, demostró que el oxígeno continuo 24 h al día mejoraba la supervivencia respecto a la utilización de 12 h durante la noche. El segundo, en 1981, estableció un mínimo de 15 h de oxigenoterapia al día en los pacientes con intensa hipoxemia y *cor pulmonale*. Recientemente, Gorecka et al., en pacientes con hipoxemia moderada (PaO<sub>2</sub> 56-65 mm Hg), han demostrado que el tratamiento con oxigenoterapia domiciliario no mejora la supervivencia. La rehabilitación respiratoria en fase estable ha demostrado mejorar determinados parámetros relacionados con la supervivencia, sobre todo en relación con la calidad de vida, disnea, tolerancia al ejercicio y, por tanto, también en el índice BODE. A pesar de ello, no hay estudios contundentes que demuestren que la rehabilitación respiratoria en fase estable mejore la supervivencia, probablemente porque los estudios realizados para este fin tienen un tamaño de muestra insuficiente y por una falta de continuidad en estos programas, de manera que el efecto se pierde si este deja de realizarse. Los programas de rehabilitación respiratoria después de una agudización podrían tener un efecto beneficioso en la mortalidad. Puhan et al., en un metaanálisis en el que se incluyeron 6 estudios con un total de 230 pacientes después de una agudización de su enfermedad, hallaron una disminución de la mortalidad en aquellos que habían entrado en un programa de rehabilitación, con un riesgo relativo extrapolado de 0,45 (IC del 95 % 0,22-0,91).

La mayoría de los estudios realizados para determinar el efecto de los distintos tratamientos farmacológicos sobre la mortalidad está financiado por la industria farmacéutica. El estudio TORCH, que evaluó el tratamiento con salmeterol y propionato de fluticasona en pacientes con EPOC y un seguimiento de 3 años, demostró una reducción en la caída de la función pulmonar en el grupo tratado con los 2 fármacos respecto al grupo placebo, y aunque había una tendencia del grupo con la combinación a una mejor supervivencia, esta no llegó a la significación estadística ( $p = 0,052$ ). Posteriormente, el estudio UPLIFT evaluó la supervivencia de los pacientes con EPOC en tratamiento con bromuro de tiotropio frente a placebo y un seguimiento de 4 años. A los 4 años, cuando se tenía información de más del 95 % de los

sujetos, había una mejor supervivencia del grupo con tiotropio respecto al grupo control (riesgo relativo 0,87 IC del 95 %: 0,76-0,99). En cambio, a los 4 años y 30 días (aunque se había perdido información sobre buena parte de los pacientes), la diferencia entre ambos grupos en cuanto a mortalidad no llegó a la significación estadística. El estudio INSPIRE comparó, en pacientes con EPOC y seguidos durante 2 años, el tratamiento con bromuro de tiotropio respecto a salmeterol-propionato de fluticasona y, aunque el estudio no fue diseñado específicamente para evaluar diferencias de mortalidad, y por tanto los resultados deben ser interpretados con cautela, mostró una pequeña diferencia, estadísticamente significativa de la supervivencia a favor de los tratados con salmeterol-fluticasona.

Scott et al. publicaron en 2015 una revisión sistemática de los tratamientos para la EPOC y su efecto en la mortalidad. De todos los tratamientos analizados, solo la asociación de salmeterol/propionato de fluticasona y el indacaterol han demostrado una reducción de todas las causas de mortalidad. Existía una mayor supervivencia en los pacientes con la asociación de salmeterol/propionato de fluticasona respecto al grupo control (HR 0,79; IC del 95 %: 0,67-0,94). El indacaterol se asoció a una reducción de mortalidad respecto a placebo (HR 0,28; IC del 95 %: 0,08-0,85).

Recientemente se ha publicado el estudio IMPACT, de Lipson et al., donde se compara la triple asociación de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol con la doble asociación de furoato de fluticasona y vilanterol o umeclidinio y vilanterol. La mortalidad global fue significativamente menor en las asociaciones que incluían el glucocorticoide inhalado furoato de fluticasona (triple terapia y furoato de fluticasona con vilanterol) respecto a la asociación de umeclidinio y vilanterol. La triple terapia respecto a umeclidinio-vilanterol con una *hazard ratio* de 0,58 (IC del 95 %: 0,38-0,88; diferencia de un 42 %; P = 0,01) y una *hazard ratio* para furoato de fluticasona-vilanterol respecto a umeclidinio-vilanterol de 0,61 (IC de 95 %: 0,40-0,93; diferencia de 39 %; P = 0,02).

En cuanto a los tratamientos farmacológicos merece una especial atención el estudio del efecto de la estatinas sobre el pronóstico de la enfermedad por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio sistémico. Un reciente metaanálisis de Dobler et al. mostró que las estatinas podían reducir la morbilidad o la mortalidad en los pacientes con EPOC. De todas maneras, faltan más estudios controlados para asegurar dicha afirmación.

## LAS AGUDIZACIONES COMO PREDICTIVAS DE LA MORTALIDAD

Las agudizaciones constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes EPOC, y su impacto en la mortalidad se ha demostrado en múltiples estudios, como los de Groenlimgro et al., Connors et al., García-Aymerich et al. y Groenewegen et al. Las agudizaciones graves de la EPOC tienen un impacto pronóstico negativo independiente, con un incremento de la mortalidad paralelo a la frecuencia de las agudizaciones graves y de las que requieren hospitalización. Así, Soler-Cataluña et al. demostraron que los pacientes con agudizaciones frecuentes eran los que tenían una tasa de mortalidad más alta. En los pacientes que tenían 1 o 2 exacerbaciones graves atendidas en el hospital, el riesgo de muerte se multiplicaba por 2; y en los frecuentadores (3 o más agudizaciones al año), el riesgo de muerte era 4,3 veces mayor que en los pacientes que no requerían tratamiento en el hospital (Fig. 2.3-3). Por lo tanto, una agudización por sí misma tiene valor significativo asociado a un aumento de la mortalidad en la EPOC, pero la gravedad de la enfermedad subyacente puede influir en la evolución del paciente.

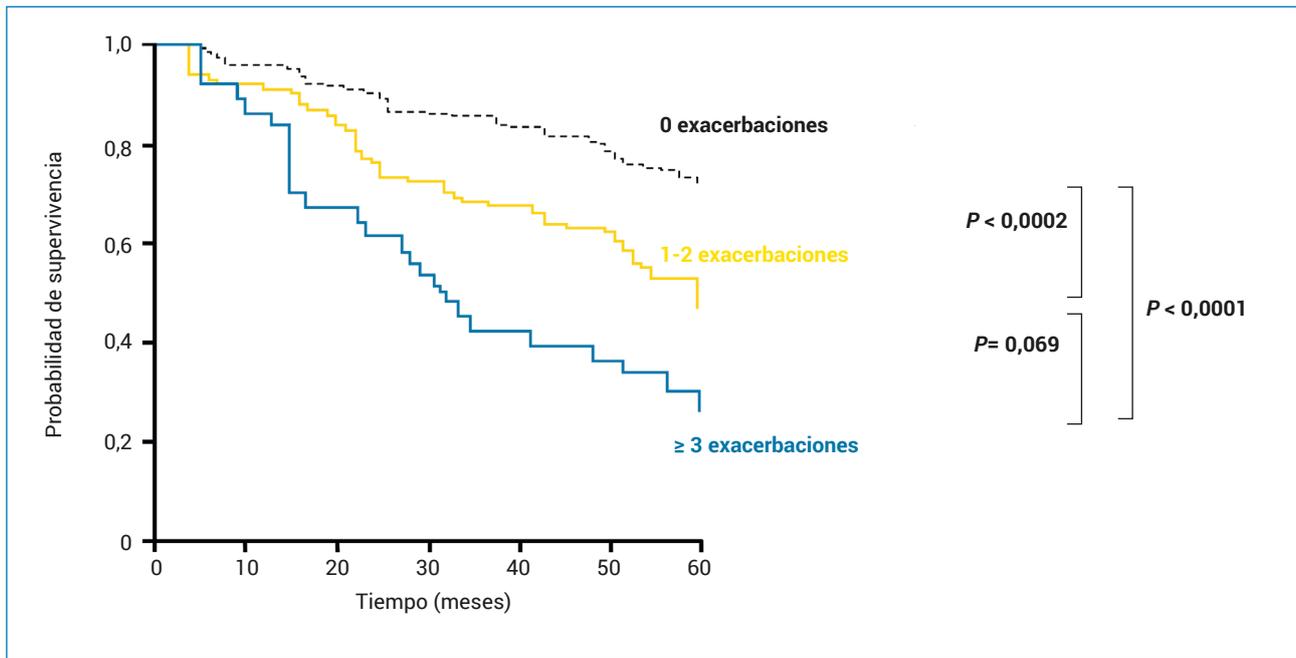


Figura 2.3-3. Curvas de mortalidad en función del número de exacerbaciones graves.  
Adaptado de Soler-Cataluña JJ et al. Thorax 2005.

Al valorar la mortalidad de las agudizaciones que precisan ingreso hospitalario debemos distinguir entre la mortalidad intrahospitalaria (durante el ingreso hospitalario debido a una agudización) y la mortalidad posterior al alta hospitalaria (a corto plazo, 28 días; o a largo plazo en función del seguimiento a 1, 2 o 5 años).

### Mortalidad intrahospitalaria

La mortalidad intrahospitalaria durante las agudizaciones varía, según las series, desde menos del 10 % al 60 %, en función de la gravedad de la población estudiada, según los datos de Seemungal et al.

Múltiples autores han estudiado la mortalidad intrahospitalaria durante las agudizaciones y han identificado los factores independientes asociados a la mortalidad, como los factores no respiratorios (especialmente cardiológicos), duración de la estancia hospitalaria, edad avanzada, comorbilidad, estado nutricional, la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial al ingresar, la presión parcial de oxígeno al ingresar, la existencia de signos clínicos de gravedad (cianosis, asterixis, etc.), la disnea previa y la necesidad de ingreso en la UCI.

Así, en un estudio realizado en Francia por Roche et al. se incluyeron a 749 pacientes con una agudización que precisaban un ingreso hospitalario, excluyendo a los pacientes que en el ingreso precisaban ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o ingreso en la UCI. Obtuvieron una mortalidad intrahospitalaria del 7,4 %, y los factores relacionados con la mortalidad fueron la edad igual o superior a los 70 años, el grado de disnea antes del ingreso según la escala mMRC, y una serie de signos clínicos de gravedad al ingresar, como la cianosis, la asterixis, la alteración del estado neurológico, el edema de las extremidades inferiores, o el uso de la musculatura accesoria (entre estos signos, la alteración neurológica y la muscula-

tura accesoria fueron los únicos factores asociados de forma independiente a un aumento en el riesgo de muerte). No se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca y respiratoria a la llegada a urgencias en cuanto a la mortalidad.

## Mortalidad al alta hospitalaria

Almagro et al. demostraron una mortalidad tras un ingreso hospitalario por una agudización de EPOC del 22 % al año, y que aumentaba al 36 % a los 2 años.

Otros autores como Connors et al. observaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados del 11 % en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnic; y que aquellos que superaban el ingreso, la mortalidad a los 6 meses era del 33 %, y al año era del 43 %. Los factores pronósticos de mortalidad definidos eran la puntuación APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), el índice de masa corporal, la edad, la capacidad funcional 2 semanas previas al ingreso, un cociente bajo entre la  $pO_2$  y la  $FiO_2$ , la insuficiencia cardíaca congestiva, la concentración de albúmina en el suero, la cardiopatía pulmonar, las puntuaciones más bajas en las actividades cotidianas y en las Duke Activity Status Index.

Así, los factores identificados como predictivos de mortalidad tras una EA-EPOC que precisa ingreso hospitalario son: la edad, la  $PaCO_2$ , la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ), el índice de masa corporal, la albúmina sérica, la comorbilidad asociada, la existencia de *cor pulmonale*, y el estado funcional.

La disnea es un síntoma fundamental, es el más debilitante en los pacientes EPOC. Ha demostrado ser un predictivo útil de la mortalidad. La valoración de la escala de disnea basal en el momento del ingreso hospitalario por una EA-EPOC es un buen predictivo de la mortalidad intrahospitalaria según los datos de Steer et al.

Respecto a los pacientes reingresadores, Sanjaume et al. demostraron que los únicos predictivos de mortalidad en pacientes ingresados por una agudización que ya habían precisado un ingreso en el año anterior eran la hipercapnia y el índice BODE. Tanto el BODE como la hipercapnia al alta se han mostrado como buenos predictivos de mortalidad al alta, incluso mejor que el FEV1.

La relación entre la hipercapnia y la mortalidad poshospitalaria se ha demostrado en el momento del alta, no en el momento del ingreso. Ranieri et al. demostraron que la hipercapnia al ingreso no debería utilizarse como predictivo pronóstico, pues la que marca el pronóstico de la enfermedad es la no recuperación al estado basal, ya que muchos pacientes presentan una hipercapnia en la fase aguda, siendo una hipercapnia transitoria, y que no marca el pronóstico de la enfermedad.

Otro factor pronóstico que hay que valorar es la comorbilidad. En los últimos años existe un gran número de trabajos que han centrado su atención en la comorbilidad acompañante de la EPOC y en su impacto clínico.

Valorada la complejidad de los factores pronósticos de la mortalidad en las EA-EPOC, es importante destacar trabajos como los de Almagro et al. donde se demuestra una reducción importante en los últimos años respecto a la mortalidad a los 3 años de una hospitalización por una EA-EPOC (del 47,4 % de mortalidad en 1996, al 38,7 % en 2003), y que se atribuye a un mejor pronóstico en la insuficiencia cardíaca y el cáncer, pero también a una mejor comprensión y tratamiento de la EPOC.

Estos hallazgos los podríamos relacionar también con la optimización de otras patologías acompañantes, como la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia, o la patología cardiovascular. Resultados publicados por Mortensen et al. demuestran una disminución de la mortalidad a los 30 y 90 días posterior a una hospitalización causada por una EA-EPOC en los pacientes que previamente realizaban tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o estatinas.

Una de las patologías más frecuentemente asociada es la insuficiencia cardíaca, que comporta una causa frecuente de hospitalización y empeoramiento del pronóstico, como muestran autores como Almagro y Chatila. A fin de estudiar el valor pronóstico de la insuficiencia cardíaca se han realizado trabajos para buscar marcadores pronósticos de la mortalidad en relación con esta comorbilidad. Así, Sánchez-Martel et al. demostraron que la determinación de la NT-proBNP en pacientes con enfermedad respiratoria crónica agudizada se relacionaba con la mortalidad, donde valores superiores a 350 pg/mL revelarían una disfunción subclínica del ventrículo derecho. También se ha investigado la utilidad de la determinación de la troponina T ultrasensible como predictivo de la mortalidad (niveles superiores a 40 ng/L), y donde la asociación con la taquicardia puede comportar dos evoluciones diferentes: la elevación de la troponina asociada a taquicardia podría traducirse en un infarto agudo de miocardio, tromboembolia pulmonar o arritmia con mal pronóstico a corto plazo, y ante la elevación de la troponina y la ausencia de taquicardia se podría demostrar una cardiopatía isquémica silente, con un impacto pronóstico más a largo plazo, según los datos de Hoisteh et al. Finalmente, Chang et al. demostraron que tanto la troponina T como el NT-proBNP eran buenos predictivos de la mortalidad a corto plazo (30 días poshospitalización), tras una hospitalización por una EA-EPOC; además, presentaban una asociación aditiva (en pacientes sin elevación, un 1,8 % de mortalidad; ante una elevación de la troponina T, un 14,3 % de mortalidad; con elevación del NT-proBNP, un 16,7 % de mortalidad, y si se elevaban ambos marcadores, un 28 % de mortalidad a los 30 días, aumentándose el riesgo unas 15 veces).

Se han evaluado también diferentes alteraciones analíticas que puedan ayudar a valorar el pronóstico de las agudizaciones, entre ellas: la hiperglucemia, la hipoalbuminemia, la anemia, la leucocitosis o leucopenia, la hiperuricemia y la hipofosfatemia.

Así pues, y como resumen, podríamos valorar los factores pronósticos de la mortalidad en las EA-EPOC en función de las características de los pacientes (edad avanzada, comorbilidad, necesidad de oxigenoterapia crónica domiciliaria, corticoterapia oral crónica, disminución de la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud, desnutrición, e ingresos previos), según la clínica y datos de laboratorio en el momento del ingreso hospitalario (grado de disnea, edema de las extremidades inferiores, hipotensión arterial, taquicardia, los criterios de Anthonisen, la hipoxemia, la hipercapnia, la acidosis respiratoria, la hiperglucemia, la hipoalbuminemia, la anemia, la leucocitosis o leucopenia, la procalcitonina, la troponina o NT-proBNP), y otros factores relacionados con pacientes que precisan un ingreso en una UCI o VMNI, como escaleras, como el APACHE, el SAHS, la frecuencia respiratoria, la escala del coma de Glasgow, etc.

## ÍNDICES DE PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD

Ante la complejidad del número de factores pronósticos en la EPOC, en los últimos años se han estudiado diferentes escalas y marcadores pronósticos de la enfermedad que engloban la base multidimensional

que tiene esta enfermedad. Como respuesta a esta investigación nace un índice multidimensional que relaciona variables predictivas de mortalidad al año, este es el índice BODE. Celli et al. describieron el índice BODE, que es un sistema de clasificación multidimensional que ha demostrado ser mejor que el FEV1 para predecir el riesgo de muerte por cualquier causa y por causas respiratorias entre los pacientes con EPOC. Se basa en variables clínicas y funcionales y valora la masa corporal (según el índice de masa corporal), el grado de obstrucción (medido con el FEV1), el grado de disnea (con la escala de la Medical Research Council) y la capacidad al ejercicio (medida con la prueba de marcha a los 6 minutos). A partir de la puntuación obtenida, permite predecir mejor el pronóstico de la enfermedad que cada uno de ellos por separado. Además, a igual puntuación en este índice entre varones y mujeres, la supervivencia en estas es superior. Así, al calcular el índice BODE (ponderación de 0 a 10 puntos), el incremento de un punto se asocia a un aumento del 34 % de la mortalidad al año por todas las causas y del 62 % en la mortalidad por causa respiratoria.

Una vez descrito este índice se han planteado pequeñas modificaciones para que resulten, como mínimo, tan buenas a la hora de predecir la supervivencia. Desde la publicación del índice BODE en 2004, los profesionales que tratan e investigan dicha enfermedad buscan el índice —combinando diversas variables— que mejor pueda predecir la supervivencia, sin tener en cuenta que, probablemente, hay uno de los parámetros mencionados con anterioridad que por sí solo nos da mucha información, la prueba de esfuerzo máxima. El resultado en esta prueba está influido por todas las demás variables: la edad, el IMC, la disnea, la tolerancia al esfuerzo, el grado de entrenamiento, el grado de atrofia muscular, el estado cardiovascular, el grado de obstrucción, el atrapamiento de aire y, en definitiva, el grado de reserva funcional del individuo. La falta de uso de esta prueba se justifica porque en muchos centros no se dispone de ella.

En un intento de simplificar este índice por las dificultades de la realización del test de marcha de 6 minutos en una consulta de Atención Primaria, y dada la importancia de las agudizaciones graves, Soler-Cataluña et al. cambiaron el test de marcha por la frecuencia de exacerbaciones, formando parte el número de estos sucesos de las escaleras predictivas pronósticas multidimensionales. Así, la capacidad pronóstica del BODEx —un índice multidimensional similar al BODE, donde se incorporan las exacerbaciones (Ex) en sustitución de la capacidad del ejercicio (E) fue similar al BODE.

Cote et al. reemplazaron la prueba de los 6-MWT por el consumo de oxígeno máximo en la prueba de esfuerzo máxima (mBODE). El valor para predecir la mortalidad del nuevo índice no era superior al índice BODE, pero sí más difícil de obtener.

También existen otros índices que resultan buenos predictivos. El «COPD Prognostic index» es una escala de 100 puntos que no solo es capaz de predecir la mortalidad, sino también las exacerbaciones e ingresos, publicado por Briggs et al.

En esta misma línea, también se desarrollaron otros índices. Jones et al. han publicado el índice DOSE, donde se valora el grado de disnea, el grado de obstrucción y el hábito tabáquico, incluyendo también las exacerbaciones.

Otros autores como Puhan et al. han descrito y analizado el índice ADO, que incluye la edad, la disnea y la obstrucción al flujo aéreo. Este índice parece ser útil como factor pronóstico en los pacientes con una EPOC, y es más fácil de obtener que los anteriores como se demuestra en una revisión publicada por Motegi et al.

Existen otras escalas que valoran la mortalidad ante una hospitalización por una EA-EPOC dada la importancia del suceso de esta como predictiva de mortalidad y poder influir en la evolución de la enfer-

**Tema 3:** Predicción de reingresos y de mortalidad en la EPOC

medad para modificar su curso. Estas escalas nos permiten poder valorar la gravedad de la agudización en función de la mortalidad utilizando variables sencillas y que se puedan utilizar en la cabecera del paciente, e incluso a la llegada al servicio de Urgencias.

Terzano et al. publicaron un estudio con un índice llamado REFI (Respiratory Functional Impairment Index) donde utilizaban el FEV1, el volumen residual como porcentaje del valor predicho, la PaO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub>. Estudiaron a 228 pacientes con EPOC ingresados por una agudización y seguidos posteriormente al alta.

Chang et al. utilizaron la escala Curb-65 empleada en la neumonía adquirida en la comunidad para valorar su potencia como predictivo de la mortalidad intrahospitalaria ya los 30 días del alta de una EA-EPOC que precisa ingreso.

Asimwe et al. han publicado recientemente un trabajo donde, analizando la albúmina, la PaCO<sub>2</sub> y la urea, pueden discriminar a los pacientes ingresados por una EA-EPOC en cinco grupos: el de riesgo bajo, con una mortalidad intrahospitalaria baja (3 %), hasta un alto riesgo, con una muy alta mortalidad (23,4 %).

Finalmente, desde el Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna se ha publicado también otro índice donde se analiza la comorbilidad, la obstrucción, el grado de disnea y el número de exacerbaciones (Codex), obteniendo un buen índice predictivo de la mortalidad a los 3 meses y al año de un ingreso por una agudización.



## BIBLIOGRAFÍA

- Agusti A, Calverley PM, Celli B et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122-136.
- Agustí A. COPD a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med.* 2005;99:670-682.
- Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006;73:311-7.
- Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Ortiz B, Murio C, Soriano JB, and Working Group on COPD of the Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. *Chest.* 2012;142 (5):1126-33.
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121:1441-8.
- Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax.* 2010;65:298-302.
- Almagro P, Soriano J, Cabrera F et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: The CODEX index. *Chest.* 2013 Sep 26. doi: 10.1378/chest.13-1328.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
- Assimwe AC, Brims FJH, Andrews NP et al. Routine laboratory tests can predict in-hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Lung.* 2011;189:225-232.
- Baker EH, Janaway CH, Philips BJ et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:284-9.
- Barakat S, Michele G, George P, Nicole V, Guy A. Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:155-62.
- Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S et al. Serum uric acid on copd exacerbation as predictor of mortality and future exacerbations. *Eur Resp J.* 2013; J erj02092-2012; published ahead of print 2013, doi:10.1183/09031936.00209212.
- Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2000;118:697-703.
- Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2008;168:71-9.
- Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology.* 2006;11:188-95.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
- Casanova C, Cote C, Marin JM et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest.* 2008;134:746-52.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.

- Chang CL, Robinson SC, Mills GD et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66:764-8.
- Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC, Mills GD, McLachlan JD, Hancox J. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology*. 2011;16:146-51.
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549-55.
- Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *Inter Tuberc Lung Dis*. 2009;13:349.
- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
- Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
- Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132:1778-85.
- Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;12:9-32.
- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:680-5.
- Esteban C, Quintana JM, Aburto M et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008;23 (11):1829-34.
- Farah R, Khamisy-Farah R, Arraf Z, Jacobson L, Makhoul N. Hypophosphatemia as a prognostic value in acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J*. 2013 May 9. doi: 10.1111/crj.12027.
- Fletcher C, Petro R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977;1:1645-8.
- Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1995;98:272-7.
- García-Aymerich J, Ferrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Estudi dels Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58(2):100-5.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1002-7.
- Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LH et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):204-212.
- Golpe R, Suárez-Valor M, Castro-Añón O, Pérez-de-Llano LA. Estratificación de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Se puede mejorar la propuesta de la guía española? *Archivos de Bronconeumología*, In press, corrected proof, available online 2 March 2018.
- Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52:674-9.
- Groenewegen K, Schols A, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459-67.

- Hoisteh AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2011;66:775-781.
- Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000;356:1313-7.
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai Ravary R, Wedzicha J. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:396-74.
- Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and Upper and Lower Airway Inflammation at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):71-8.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer T et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstruction pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
- Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J*. 2011;38:29-35.
- Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;15;180(12):1189-95.
- Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbation of COPD. *Chest*. 2012;141(2):396-405.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856-61.
- Lau AC, Yam LY, Pool B. Hospital re-admission in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:876-84.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-80.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
- Mac Ghan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland TR, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;132:1748-55.
- Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C et al. Prediction of risk of COPD exacerbation by BODE index. *Respir Med*. 2009;103:373-8.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G et al. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:809-13.
- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326-34.
- Miravittles M et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2017;53 (Supl 1):2-64.
- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo S, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. On behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
- Moreno A, Monton C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:181-6.

- Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respiratory Research*. 2009;10:45.
- Motegi T, Jones RC, Ishii Tet al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J COPD*. 2013;8:259-271.
- Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA*. 1991;226(1):80-3.
- 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;121:1434-40.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544-9.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson T Met al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527-34.
- Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002;20:539-44.
- Puhan MA, García-Aymerich J, Frey, Ter Riet G, Antó JM, Agustí AG et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive lung disease: the update BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
- Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res*. 2005;6:54.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-555
- Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgilio A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:909-13.
- Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1:681-6.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131:4-42.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1995;122:823-32.
- Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135:786-93.
- Roche N, Zureik M, Soussan S, Neukirch F, Perrotin D and the Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee and investigators. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Resp J*. 2008;32:953-961.
- Sánchez-Marteles M, Molina Medina A, Bermejo Saiz E, Ruiz Laiglesia F, Nieto Rodríguez JA, Pérez-Calvo JL. Prognostic value of NT-proBNP in chronic pulmonary disease exacerbation. *Medicina Clínica*. 2010;135(10):441-6.
- Sanjaume M, Almagro P, Rodríguez-Carballeira M, Barreiro B, Heredia JL, Garau J. Mortalidad posthospitalaria en pacientes reingresadores por EPOC. *Rev Clin Esp*. 2009;209:364-70.

- Sapey E, Stockley A. COPD exacerbations: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-8.
- Schols A, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C, Wouters E. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:53-9.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1791-7.
- Scott DA, Woods B, Thompson JC et al. P. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15:145.
- Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:203-23.
- Sin DD, Tu IV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:580-4.
- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD – clinical practice guideline, part 1. *Chest*. 2001;119:1185-9.
- Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Guell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445-9.
- Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí, C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Resp J*. 2012;40 (6):1344-53.
- Soler-Catalunya JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-931.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalán-Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? Hot Topics. *Respir Med*. 2011;6:7-12.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103 (5):692-9.
- Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Rosin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators. How much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-284.
- Soriano JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch bronconeumol*. 2009;45(Supl 4):8-13.
- Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012;67(2):117-21.
- Tantucci C, Donati P, Nicosia F, Bertella E, Redolfi S, De Vecchi M et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102:613-9.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
- Terzano C, Conti V, Di Stefano F et al. Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: results from a Longitudinal Study. *Lung*. 2010;188:321-329.
- Tsimogianni AM, Papis SA, Stathopoulos GT, Manali ED, Roussos C, Kotanidou A. Predictors of outcome after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2009;24 (9):1043-8.
- Vega Reyes JA, Montero Pérez-Barquero M, Sánchez Guijo P. Factores pronósticos de reingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina Clínica*. 2004;122:293-7.
- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD et al. ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-92.

**Tema 3:** Predicción de reingresos y de mortalidad en la EPOC

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí Ag et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013;187:347-65.
- Villalta J, Sequeira E, Cereijo AC, Sisó A, de la Sierra A. Factors predicting a short length of stay for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin (Barc).* 2005;124(17):648-50.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:19-26.
- Wedzicha JA, Seemungal TA, Maccallum PK et al. Acute exacerbations of chronic pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):210-215.
- Wildman MJ, Harrison DA, Welch CA, Sanderson C. A new measure of acute physiological derangement for patients with exacerbations of chronic obstructive airways disease: the COPD and Asthma Physiology Score. *Respir Med.* 2007;101:1994-2002.
- Wong AW, Gan WQ, Burns J, Sin DD, van Beden SF. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rate. *Can Respir J.* 2008;15:361-4.
- World Health. World Health Report. Geneva: World Health Organization, 2000.