



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

**ESTABILIDAD CLÍNICA TRAS INGRESO POR UNA
AGUDIZACIÓN DE EPOC (AEPOC) Y FACTORES
PREDICTORES**

AUTOR: HENRIQUES ANTUNES, BEATRIZ

TITOR/A: RUANO RAVIÑA, ALBERTO

COTITOR/A: REPRESAS REPRESAS, CRISTINA

Departamento: Psiquiatría, Radiología y Salud Pública.

Curso académico: 2017-2018

Convocatoria: Segunda

Índice

Páginas

Índice.....	3 y 4
Abreviaturas.....	5 y 6
Resumen / Resumo / Abstract.....	7 y 8
1. Introducción.....	9- 21
1.1 ¿Qué es la EPOC y cómo se diagnostica?.....	9 y 10
1.2 ¿Cuáles son las causas de EPOC?.....	10
1.3 Estratificación del riesgo del paciente con EPOC.....	11
1.4 Determinación del fenotipo en pacientes de riesgo alto.....	11 - 13
1.4.1 Fenotipo ACO.....	12
1.4.2 Fenotipo agudizador con enfisema.....	12
1.4.3 Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.....	13
1.4.4 Fenotipo no agudizador.....	13
1.5 Tratamiento de la EPOC.....	13 - 17
1.5.1 Cesación del tabaquismo.....	14
1.5.2 Vacunación.....	15
1.5.3 Medidas farmacológicas.....	15 y 16
1.5.4 Otros tratamientos específicos.....	16 y 17
1.6 Importancia de las agudizaciones en la EPOC.....	17 – 21
1.6.1 Factores de riesgo y factores desencadenantes.....	17 – 20

1.6.1.1.	Fumar y contaminación del aire.....	18
1.6.1.2.	Limitación severa del flujo de aire.....	18
1.6.1.3.	Bronquiectasias.....	18
1.6.1.4.	Microorganismos.....	18 y 19
1.6.1.5.	Biomarcadores.....	19
1.6.1.6.	Exacerbaciones previas.....	20
1.6.1.7.	Comorbilidades.....	20
1.6.2	Seguimiento del paciente tras una AEPOC.....	20 y 21
2.	Objetivos.....	22
3.	Pacientes y métodos.....	23 - 26
3.1	Pacientes y diseño del estudio.....	23
3.2	Variables de estudio, procedimientos y seguimiento.....	23 – 25
3.3	Estudio estadístico.....	25 y 26
3.4	Ética.....	26
4.	Resultados.....	27 – 31
4.1	Características de los pacientes.....	27 - 29
4.2	Factores de riesgo en los pacientes inestables.....	29 - 31
5.	Discusión.....	33 - 35
6.	Referencias.....	37 - 41

Abreviaturas

- ACO: Asthma-COPD overlap.
AEPOC: Agudización de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
AUDIEPOC: Auditoria de la atención ofrecida a los pacientes con EPOC (estudio).
CAT: COPD Assessment Test.
CI: Corticoides inhalados.
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
COPDGene: Genetic Epidemiology of COPD.
CRVP: Cirugía de reducción de volumen pulmonar.
DLCO: Prueba de transferencia del monóxido de carbono.
ECG: Electrocardiograma.
ECLIPSE: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints.
eCOPD: Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
EPI-SCAN: Epidemiologic Study of COPD in Spain.
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 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease.
IC: Intervalo de confianza.
IMC: Índice de masa corporal.
LABA: Agonistas β_2 de acción prolongada.
LAMA: Antimuscarínicos de acción prolongada.
LIN: Límite inferior de la normalidad.
ml: Mililitro.
mm Hg: Milímetros de mercurio.
mMRC: Medical Research Council modificada.
NETT: National Emphysema Treatment Trial.
OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria.
OR: Odds Ratio.
PACEX-EPOC: Proceso asistencial integrado del paciente con EPOC exacerbado.
PaO₂: Presión arterial parcial de oxígeno.
POET-COPD: Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD
SABA: Agonistas β_2 de acción corta.
SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
SPIROMICS: Subpopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study.
TC: Tomografía computarizada.
TACAR: Tomografía computarizada de alta resolución.
TORCH: Towards a Revolution in COPD Health.

HENRIQUES ANTUNES, BEATRIZ

WISDOM: Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management.

α : Alfa.

β : Beta.

Kg: Quilogramo.

m²: Metro cuadrado.

%: Porcentaje.

μ L: Microlitro.

Resumen

Aunque la evidencia es limitada, las guías y consensos actuales sobre EPOC indican que tras una agudización se puede considerar el paso a fase estable de la enfermedad a las ocho semanas del inicio de la descompensación, siempre y cuando no se hayan producido en ese periodo fracasos terapéuticos, recaídas o recurrencias precoces. Por eso se recomienda un seguimiento adecuado en este periodo, especialmente en pacientes de mayor riesgo.

El objetivo de este estudio es conocer el número de pacientes que tras un ingreso por AEPOC no consiguen una estabilidad clínica de al menos ocho semanas y si existen factores sociodemográficos, clínicos o funcionales que se relacionen con ello.

Se incluyeron pacientes ingresados en el Servicio de Neumología por AEPOC, recogiendo una serie de datos previos al alta, y se hizo seguimiento a través de la historia clínica electrónica y mediante llamada telefónica en las siguientes ocho semanas.

Un tercio de los pacientes no alcanzaron estabilidad clínica a las ocho semanas tras el alta por AEPOC. Los factores que se relacionaron de forma independiente con esto fueron: el grado de disnea al alta según la mMRC (OR = 2,5; IC95% = 1,4-5,2; p = 0,001), la cifra de eosinófilos en sangre (OR = 1,8; IC95% = 1,2-2,8; p = 0,005) y el tratamiento con LABA (OR = 0,2; IC95% = 0,04-0,8; p = 0,02), que se muestra como un factor protector. Estos datos nos podrían ayudar a seleccionar el grupo de pacientes en los que se debe hacer un seguimiento más estrecho tras el alta.

Palabras Clave: EPOC, agudización, hospitalización, reingreso, estabilidad.

Resumo

Aínda que a evidencia é limitada, as directrices actuais e o consenso sobre a EPOC indican que tras unha agudización pódese considerar o paso á fase estable da enfermidade ás oito semanas do inicio da descompensación, sempre que non se produzan fallos terapéuticos nese período, recaídas ou recidivas temprás. Polo tanto, recoméndase un seguimento axeitado neste período, especialmente en doentes con maior risco.

O obxectivo deste estudo é coñecer o número de doentes que, despois da alta por AEPOC, non alcanzan unha estabilidade clínica de polo menos oito semanas e se hai factores sociodemográficos, clínicos ou funcionais que se relacionen con iso.

Foron incluídos os pacientes ingresados no Servizo de Pneumoloxía por AEPOC, recollendo unha serie de datos previos á alta e levando a cabo un seguimento a través do historia clínica electrónica e por teléfono nas seguintes 8 semanas.

Un terzo dos doentes non alcanzaron a estabilidade clínica a oito semanas despois da alta por AEPOC. Os factores que se relacionaron de forma independente foron: o grao de dispnea segundo a escala mMRC (OR = 2,5, IC do 95% = 1,4-5,2, p = 0,001), o número de eosinófilos no sangue (OR = 1,8, IC do 95% = 1,2-2,8, p = 0,005) e o tratamento con LABA (OR = 0,2; IC do 95% = 0,04-0,8, p = 0,02), que se mostra como un factor protector. Estes datos poderían axudarnos a seleccionar o grupo de doentes nos que se debe realizar un seguimento máis intensivo tras a alta.

Palabras chave: EPOC, exacerbación, hospitalización, reingreso, estabilidade.

Abstract

Although the evidence is limited, current guidelines and consensus on COPD indicate that after an exacerbation can be considered the step to stable phase of the disease at eight weeks of the onset of decompensation, if failures have not occurred in that period therapeutic, relapses or early recurrences. Therefore, adequate follow-up is recommended in this period, especially in patients at higher risk.

The objective of this study is to know the number of patients who, after admission for eCOPD, do not achieve a clinical stability of at least eight weeks and if there are sociodemographic, clinical or functional factors that are related to it.

Patients admitted to the Pneumology Service by eCOPD were included, collecting a series of data prior to discharge, and follow-up was made through the electronic medical record and by telephone call in the following eight weeks.

One third of patients did not reach clinical stability at eight weeks after discharge from eCOPD. The factors that were related independently to this were: the degree of dyspnea at discharge according to the mMRC (OR = 2.5, 95% CI = 1.4-5.2, p = 0.001), the number of eosinophils in blood (OR = 1.8, 95% CI = 1.2-2.8, p = 0.005) and treatment with LABA (OR = 0.2, 95% CI = 0.04-0.8, p = 0.02), which is shown as a protective factor. These data could help us to select the group of patients in whom a closer monitoring should be done after discharge.

Keywords: COPD, exacerbation, hospitalization, readmission, stability.

1. Introducción

La EPOC representa un importante problema de salud pública y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del mundo. Esta enfermedad es la cuarta causa de muerte en el mundo¹ pero está previsto que sea la tercera en el 2020². Según los datos del estudio EPI-SCAN, el 10.2% de la población general en España entre 40 y 80 años padece EPOC³, y en cerca del 80% de los casos los pacientes desconocían este diagnóstico, por lo que otro preocupante problema es el infradiagnóstico. Por esta razón es muy importante diagnosticar correctamente esta enfermedad y poner en marcha las medidas terapéuticas apropiadas, que ayuden a frenar la progresión de la enfermedad, mejoren la calidad de vida de los pacientes, su pronóstico, y también medidas preventivas para evitar las agudizaciones, por el impacto que van a tener sobre la situación del paciente.

1.1 ¿QUÉ ES LA EPOC Y CÓMO SE DIAGNOSTICA?

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco³. La limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. Suele presentarse con otros síntomas respiratorios como la tos crónica acompañada o no de expectoración. La EPOC además se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes³.

El proceso diagnóstico se inicia con la sospecha clínica ante un adulto fumador o exfumador de más de 10 años-paquete (que es equivalente a fumar un paquete al día durante 10 años), que presenta síntomas respiratorios tales como tos, expectoración y disnea de esfuerzo⁴. La realización de una espirometría permitirá confirmar el diagnóstico si demuestra un cociente entre FEV₁ y FVC tras la prueba broncodilatadora inferior a 0,7 (figura 1, modificado de GesEPOC³), aunque debemos tener en cuenta que este valor puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticar a los de edad más avanzada³. En la guía GOLD recoge una serie de indicadores que nos puede orientar para hacer el diagnóstico de EPOC (tabla 1)⁴.

Tabla 1. Indicadores para considerar el diagnóstico de EPOC⁴.

Considerar EPOC y realizar espirometría, si tiene algún indicador presente en un individuo con más de 40 años. Estos indicadores no son diagnósticos por si solos, pero la presencia de múltiples indicadores aumenta la probabilidad del diagnóstico de EPOC. La espirometría es necesaria para confirmar este diagnóstico.	
Disnea que es:	Progresiva con el tiempo. Característicamente peor con el ejercicio. Persistente.
Tos crónica (>8 semanas):	Puede que sea intermitente y no productiva. Sibilancias recurrentes.
Producción de esputo crónico:	Cualquier paciente con producción de esputo crónico puede indicar EPOC.
Infecciones del tracto respiratorio inferior	

Historia de factores de riesgo:	Factores del huésped (como factores genéticos y otros). Tabaquismo. Humo de cocinar y de sistemas de calefacción. Polvo ocupacional, vapores, gases y otros químicos.
Historia familiar de EPOC y/o factores de infancia:	Como por ejemplo bajo peso al nacimiento, infecciones respiratorias en la infancia, entre otros.

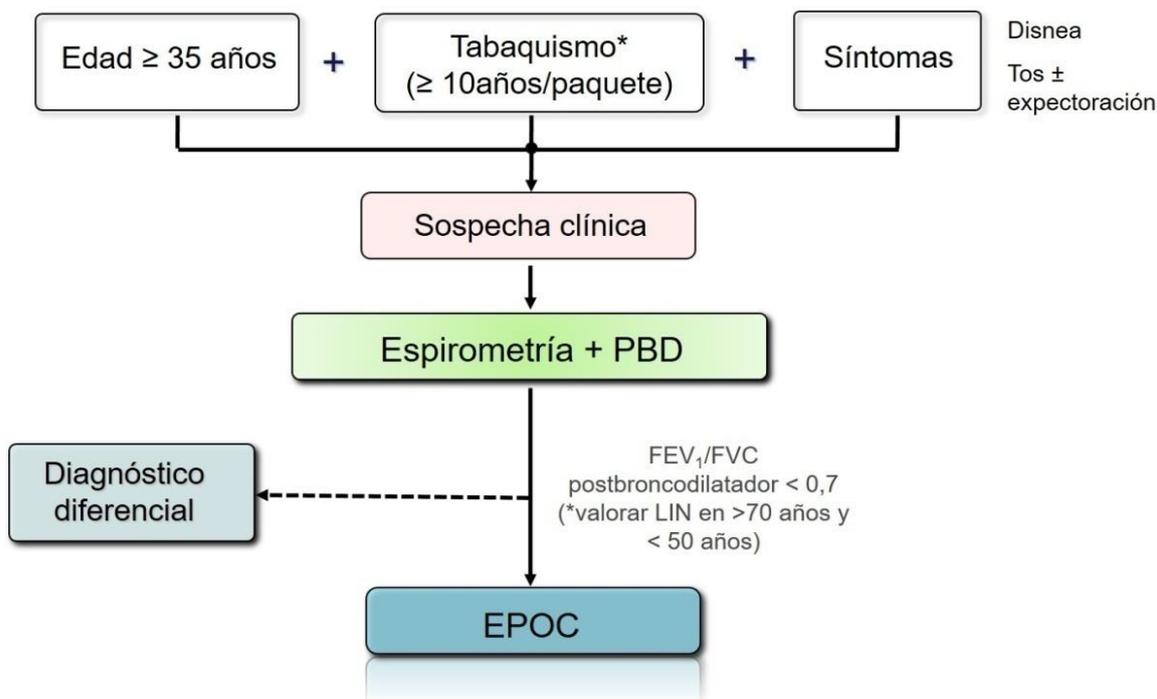


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la EPOC, modificado de GesEPOC³.

1.2 ¿CUÁLES SON LAS CAUSAS DE EPOC?

El principal factor de riesgo para EPOC es el tabaco, pero la polución ambiental, ocupacional y habitacional (la combustión de biomasa) también son factores de riesgo importantes.

Pero también los no fumadores pueden desarrollar EPOC. La EPOC es el resultado de una compleja interacción de largo plazo de exposición acumulativa a gases y partículas nocivas, combinado con una variedad de factores del huésped, incluida la genética, hiperreactividad de las vías respiratorias, edad y género, estado socioeconómico, asma e hiperreactividad de la vía aérea, bronquitis crónica, infecciones y crecimiento pulmonar deficiente durante la infancia⁴.

1.3 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DEL PACIENTE CON EPOC.

No todos los enfermos con EPOC son iguales, por eso hay que evaluar la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad.

Para eso la GesEPOC sugiere una estratificación basada en el grado de obstrucción medido por el FEV₁(%) postbroncodilatador, el nivel de disnea medido por la mMRC⁵ (tabla 2) y la presencia de agudizaciones (figura 2). A mayor nivel de riesgo, la necesidad de intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas será mayor³.

La propuesta terapéutica de GesEPOC corresponde a un tratamiento guiado por síntomas en los de riesgo bajo, y guiado por fenotipo en los de alto riesgo.

Tabla 2: Escala modificada del Medical Research Council (mMRC)⁵.

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

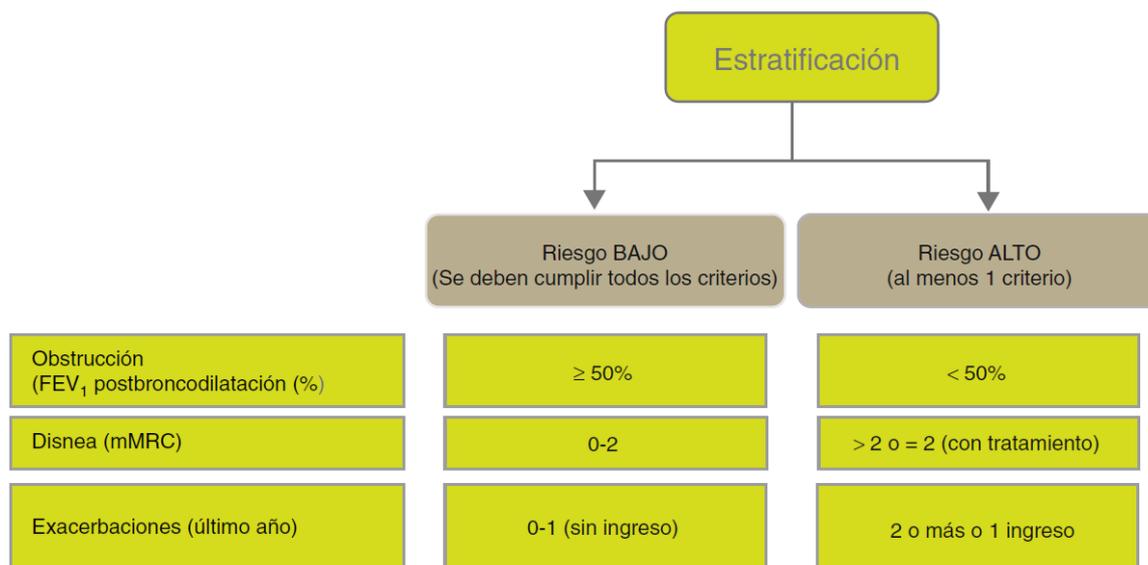


Figura 2. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC³.

1.4 DETERMINACIÓN DEL FENOTIPO EN PACIENTES DE RIESGO ALTO.

En la GesEPOC reconoce 4 fenotipos clínicos distintos, siendo muy importante distinguirlos ya que el abordaje terapéutico es distinto³. Esos 4 fenotipo⁶ (figura 3) son:

- 1) EPOC-asma (ACO);
- 2) agudizador con enfisema;

- 3) agudizador con bronquitis crónica;
- 4) no agudizador.

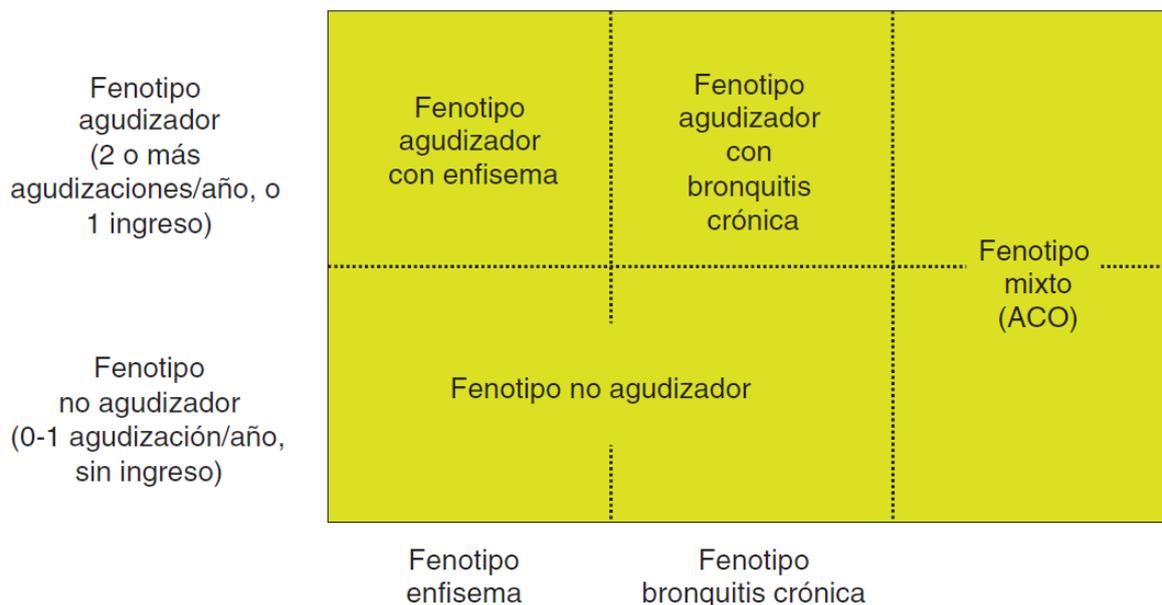


Figura 3. Fenotipos de la EPOC³.

1.4.1 Fenotipo ACO

Según el reciente consenso GesEPOC-GEMA se puede diagnosticar de ACO a un paciente con EPOC que cumpla también los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales, o que presente rasgos considerados asmáticos, como tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV₁ > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 células/mm³.

1.4.2 Fenotipo agudizador con enfisema

Los pacientes con fenotipo agudizador tienen mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad. Debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos, es importante diferenciar los que tienen un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico. En ámbito no hospitalario el diagnóstico de enfisema será clínico/funcional y radiológico. Serán pacientes con escasa o sin expectoración, con disnea de esfuerzo y “hábito enfisematoso” (bajo índice de masa corporal, debilidad muscular periférica y respiratoria, y signos de atrapamiento aéreo a la inspección o en la radiografía de tórax). Para caracterizar mejor el enfisema a nivel hospitalario, nos podemos ayudar de la medición del atrapamiento aéreo mediante los volúmenes estáticos pulmonares y la prueba de transferencia de DLCO. La realización de una TC de tórax será necesaria cuando se piense en la posibilidad de un tratamiento quirúrgico o si presentan agudizaciones frecuentes⁷.

1.4.3 Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Para identificar la bronquitis crónica preguntaremos por la presencia de tos con expectoración al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos. En el caso del paciente con fenotipo agudizador con bronquitis crónica debemos realizar una TACAR para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias⁸ y también cultivos de esputo en fase estable, en especial si la expectoración es amarillenta u oscura⁹. En caso de positividad repetida se considerará que el paciente tiene una infección bronquial crónica¹⁰.

1.4.4 Fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización moderada el año previo. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador³.

1.5 TRATAMIENTO DE LA EPOC.

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en 3:

- reducir los síntomas de la enfermedad;
- disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones;
- mejorar el pronóstico.

Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo).

Según el aumento del nivel de riesgo del paciente, la estrategia terapéutica va a ser distinta (tabla 3).

Existen una serie de medidas generales a tener en cuenta en todo paciente con EPOC que comprenden el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones del paciente, la evaluación y tratamiento de las comorbilidades y la vacunación^{11,12}.

Tabla 3. Adecuación del nivel de intervención asistencial a los niveles de riesgo³.

Nivel de riesgo	Intervenciones terapéuticas
Bajo riesgo	<p>Deshabitación tabáquica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consejo • Tratamiento específico <p>Educación terapéutica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programa estructurado de educación terapéutica orientado a: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Fomentar el autocuidado ➢ Adherencia terapéutica ➢ Técnica inhalatoria <p>Actividad física</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio regular <p>Vacunación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antigripal • Antineumocócica

	Tratamiento farmacológico <ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatadores Comorbilidad <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la comorbilidad
Alto riesgo	Añadir al tratamiento previo: Tratamiento farmacológico <ul style="list-style-type: none"> • Guiado por fenotipo Tratamiento no farmacológico <ul style="list-style-type: none"> • Rehabilitación respiratoria • Valorar oxigenoterapia continua domiciliaria • Valorar ventilación no invasiva

1.5.1 Cesación del tabaquismo

Dejar de fumar mejora el pronóstico de la EPOC, al frenar la caída acelerada de la función pulmonar y mejorar los síntomas. La evidencia sobre el efecto en la prevención de exacerbaciones es bajo. Sin embargo, la recomendación está basada en varias razones: los fumadores con EPOC leve pueden producir tos y expectoración, que mejora sustancialmente al abandonar el tabaco. La expectoración es un claro factor de riesgo para exacerbaciones. El abandono del tabaco también se asocia a una menor pérdida de función pulmonar, otro de los factores de riesgo para exacerbación. Finalmente, el tabaquismo se asocia a un incremento de infecciones como las neumonías. El abandono del tabaco que se asocia a otros muchos beneficios generales de salud, por lo que es la medida más coste-efectiva. Por tanto, debe ser siempre una primera medida para mejorar el pronóstico y prevenir exacerbaciones¹³.

Para que esto ocurra es necesario la motivación y asesoramiento a los pacientes para que logren este objetivo. Para eso la guía GOLD recoge una estrategia para que los profesionales de salud sean capaces de ayudar a sus pacientes (tabla 4)⁴.

Tabla 4. Estrategias breves para ayudar al paciente dispuesto a dejar de fumar⁴.

Assess - Averiguar	Preguntar sobre los factores y las conductas de riesgo, así como sobre los aspectos que afectan a la elección o el cambio de la conducta.
Advise - Aconsejar	Dar consejos claros, específicos y personalizados, e incluir información sobre los riesgos/beneficios personales.
Agree - Acordar	Pactar colaborativamente los objetivos y los métodos más apropiados, basados en los intereses y en la capacidad para el cambio de la persona.
Assist - Ayudar	Usar técnicas para ayudar a la persona a conseguir los objetivos pactados adquiriendo las habilidades, la confianza y el apoyo social/ambiental que favorece el cambio, junto con los tratamientos farmacológicos cuando sean adecuados.
Arrange - Asegurar	Fijar (asegurar) visitas de seguimiento (en el centro o telefónicas) para ayudar/apoyar y para ajustar el plan terapéutico como se necesite, incluida la derivación a unidades especializadas cuando sea necesario.

La evidencia científica disponible indica que el tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC debe asociar intervención conductual (asesoramiento psicológico) y tratamiento farmacológico (terapia sustitutiva con nicotina, bupropion o vareniclina).

1.5.2 Vacunación

Muchas exacerbaciones se producen como consecuencia de una infección del tracto respiratorio inferior de origen viral y/o bacteriano, siendo este último especialmente relevante cuando existe colonización bacteriana previa. Por ello, la vacunación frente a las infecciones víricas y bacterianas, o el tratamiento erradicador de la colonización bacteriana podría tener importantes consecuencias profilácticas (tabla 5)¹³.

La vacunación contra el virus influenza puede reducir enfermedades graves (como infecciones del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización)¹⁴ y muerte en pacientes con EPOC¹⁵.

Tabla 5. Vacunación para EPOC estable⁴.

La vacunación contra el virus influenza reduce la enfermedad grave y la muerte en pacientes con EPOC (Evidencia B).
Se ha demostrado que la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente (PPSV 23) reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC menores de 65 años con FEV1 < 40% y en aquellos con comorbilidades (Evidencia B).
En la población general de adultos ≥ 65 años, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) ha demostrado una eficacia significativa para reducir la bacteriemia y la enfermedad neumocócica invasiva grave (Evidencia B).

1.5.3 Medidas farmacológicas

Los fármacos prescritos para la EPOC incluyen SABA, SAMA, LABA, LAMA, CI, Teofilina, Mucolítico, Macrólido y Roflumilast. La evaluación combinada sugerida por GesEPOC, establece las pautas terapéuticas escalonadas que se muestran en la figura 4.

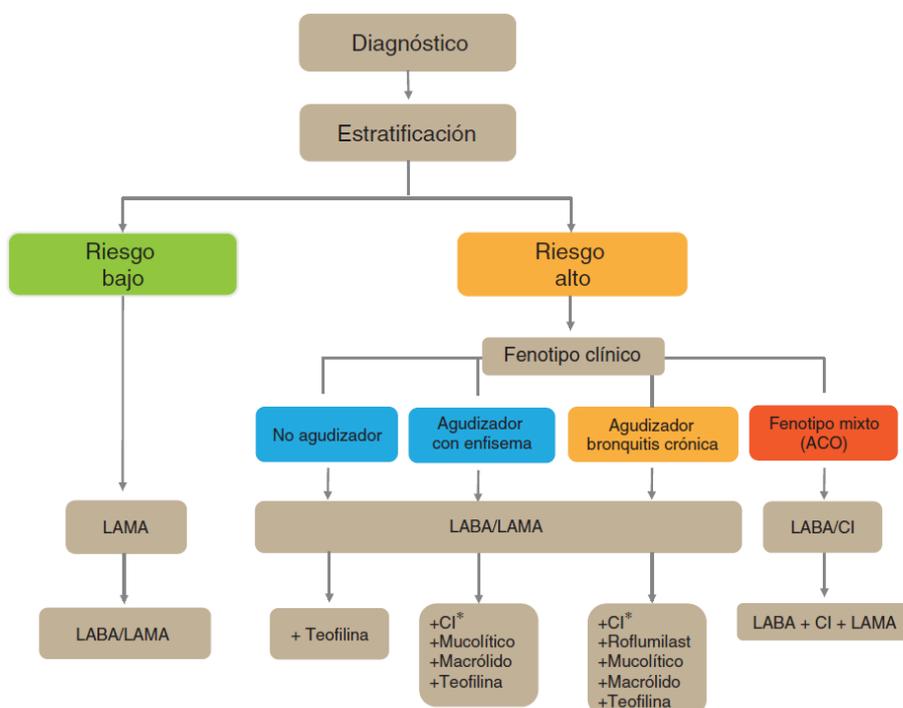


Figura 4. Esquema de tratamiento de la EPOC según nivel de riesgo y fenotipo³.

*Estas opciones de tratamiento no están en orden de preferencia.

Un paciente de riesgo bajo tiene que cumplir la totalidad de estos criterios: un nivel de obstrucción FEV₁ postbroncodilatación leve o moderada (mayor o igual al 50%), un bajo grado de disnea sin tratamiento (mMRC ≤ 2) y al máximo una exacerbación en el último año sin ingresos. Para estos casos se recomienda la utilización de un broncodilatador de larga acción continua y en situación de leves síntomas el uso de un broncodilatador de corta acción a demanda.

Los pacientes de riesgo alto, en que basta uno de los criterios para clasificarlos (obstrucción FEV₁ postbroncodilatación <50% o grado de disnea ≥ 2 (con tratamiento) o 2 o más exacerbaciones o un ingreso), reciben de primera elección una combinación LABA/LAMA, excepto en los casos de ACO en que está indicada la combinación LABA/CI. En estos pacientes se debe determinar el fenotipo, y en caso de control insuficiente añadirán nuevos fármacos de acuerdo con el fenotipo del paciente. Antes de llevar a cabo un incremento en la medicación es importante investigar el cumplimiento adecuado, una correcta técnica inhalatoria y también comprobar si existen comorbilidades que puedan ser la causa de la sintomatología.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EPOC debe reevaluarse periódicamente, pues con la edad, los cambios en las comorbilidades, la estacionalidad de los síntomas, las exacerbaciones, la disponibilidad de nuevos fármacos y las nuevas estrategias de tratamiento, unidos a medidas de higiene y no farmacológicas, deben permitir personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos³.

1.5.4 Otros tratamientos específicos

La OCD es un tratamiento que consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria¹⁶. También ha demostrado reducir el número de exacerbaciones, de hospitalizaciones y mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida¹⁷.

Los beneficios conseguidos con la oxigenoterapia dependen de la duración de su administración. La duración diaria de la OCD se recomienda que debe ser al menos de 16 horas, con el objetivo de mantener una PaO₂ ≥ 60 mm Hg o una saturación de oxígeno ≥ 90% en situación de reposo y al nivel del mar. La indicación debe realizarse cuando la enfermedad está en fase estable y mediante la realización de una gasometría arterial³ (tabla 6).

Tabla 6. Indicaciones de la oxigenoterapia continua domiciliaria³.

Paciente con EPOC estable en reposo y al nivel del mar, respirando aire ambiente PaO ₂ < 55 mm Hg
<p>PaO₂ entre 55-60 mm Hg con repercusión por hipoxemia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hipertensión arterial pulmonar/cor pulmonale. ● Insuficiencia cardiaca congestiva/arritmias. ● Hematocrito > 55%.

Una de las opciones de último recurso es la cirugía de reducción de volumen pulmonar que ha demostrado mejorar la función pulmonar y alargar la supervivencia de un grupo muy concreto de pacientes con EPOC avanzada. Washko et al¹⁸, utilizando datos del estudio NETT, donde se compara la efectividad de la CRVP frente a tratamiento convencional en pacientes con EPOC muy grave, han podido comprobar como el tratamiento quirúrgico

consigue reducir un 30% las exacerbaciones (IC95%: 13-48%, $p = 0.0005$). Este beneficio fue superior en aquellos pacientes “respondedores” que consiguieron mejorías en el FEV₁ superiores a los 200 ml tras CRVP, sugiriendo por ello que este beneficio se obtiene gracias a la mejoría de la función pulmonar tras intervención quirúrgica.

1.6 IMPORTANCIA DE LAS AGUDIZACIONES EN LA EPOC.

Las agudizaciones o exacerbaciones son un aspecto importante en la historia natural de la EPOC. Se definen como un episodio agudo de inestabilidad clínica que se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorio. Desde el punto de vista fisiopatológico, las agudizaciones son eventos complejos habitualmente relacionados con un incremento en la inflamación local y sistémica, aumento de la producción de moco y un marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen a la aparición de síntomas, como el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo. El diagnóstico de una agudización de la EPOC consta de 3 pasos:

1. Diagnóstico diferencial;
2. Establecer la gravedad;
3. Identificar la etiología³.

Es necesario distinguir una nueva agudización de un fracaso terapéutico previo o una recaída. El fracaso terapéutico se define como un empeoramiento de los síntomas durante la propia agudización, y que requiere tratamiento adicional. La recuperación media después de una agudización es de aproximadamente 2 semanas, pero algunos pacientes no se recuperan de forma completa hasta las 4-6 semanas¹⁹. Hablamos de recaída cuando se produce un nuevo empeoramiento de síntomas entre la finalización del tratamiento de la agudización y las 4 semanas posteriores y una recurrencia se produce cuando los síntomas reaparecen en un plazo inferior al año desde la agudización previa, habiendo pasado al menos 4 semanas desde completar el tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de los síntomas.

La intensidad, duración y frecuencia de las agudizaciones varían de unos pacientes a otros, y en el mismo paciente, por lo que resulta difícil precisar sus consecuencias. Pero diferentes estudios han demostrado un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, elevados costes, afectan a la progresión multidimensional y aumentan el riesgo de muerte. La calidad de vida relacionada con la salud informada por el paciente se correlaciona más directamente con la frecuencia de exacerbaciones que con el grado de obstrucción al flujo aéreo⁶. Si se quiere intentar disminuir los gastos que ocasionan las exacerbaciones será necesario reconocerlas precozmente, diagnosticarlas, tratarlas, y también identificar a los pacientes con riesgo de exacerbaciones frecuentes.

1.6.1. Factores de riesgo y factores desencadenantes

Existen varios factores de riesgo y factores desencadenantes de las exacerbaciones de la EPOC.

1.6.1.1. Fumar y contaminación del aire

El humo del tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC^{20,21}, y también puede favorecer exacerbaciones. Por eso, uno de los pilares básicos del tratamiento de la EPOC es dejar de fumar. La EPOC es más común en hombres que en mujeres²², pero hay un aumento en el tabaquismo entre las mujeres. Esto es de especial importancia, porque los estudios han demostrado que la susceptibilidad al tabaco y las exacerbaciones frecuentes en la EPOC son mayores en las mujeres que en los hombres^{23,24}.

El efecto de la contaminación del aire sobre las exacerbaciones de la EPOC todavía está en debate. Algunos estudios han demostrado que la contaminación del aire aumenta significativamente el riesgo de exacerbaciones^{25,26}, mientras que los estudios más antiguos no encontraron correlaciones relevantes. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis mostró que la exposición a corto plazo a los principales contaminantes del aire podría aumentar significativamente el riesgo de exacerbaciones de la EPOC²⁷.

1.6.1.2. Limitación severa del flujo de aire

En un estudio prospectivo, en el que se siguieron a los pacientes durante 4 años después de la primera hospitalización debido a AEPOC²⁸, la mortalidad más alta se observó en el grupo con limitación severa del flujo aéreo. Además, los pacientes de ese grupo tuvieron hospitalizaciones más frecuentes debido a la EPOC. Datos sobre 2164 pacientes de la cohorte ECLIPSE permitieron establecer cinco subgrupos utilizando características clínicas transversales²⁹. El subgrupo con más exacerbaciones de la EPOC tuvo la segunda mortalidad más alta en 3 años. La mortalidad fue solo un poco más alta en el subgrupo con muchas comorbilidades y evidencia de inflamación sistémica.

1.6.1.3. Bronquiectasias

Un metaanálisis de seis estudios observacionales demostró una correlación entre la detección de bronquiectasias en TACAR en pacientes con EPOC y la frecuencia de exacerbaciones (diferencia de medias ponderada 1,54 veces en el año anterior)³⁰. Dado que estos pacientes con bronquiectasias tuvieron en mayor medida colonización crónica por microorganismos patógenos (odds ratio 7,33) y una mayor tasa de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (odds ratio 3.5), esta coexistencia se considera un potencial mecanismo para las exacerbaciones frecuentes.

1.6.1.4. Microorganismos

Los pacientes con EPOC pueden tener evidencia de colonización crónica del tracto respiratorio inferior con bacterias, pero la detección de bacterias en el esputo de pacientes con EPOC no significa que, en general, estos pacientes tengan un mayor riesgo de exacerbaciones. Los estudios más antiguos no encontraron diferencias entre las tasas de aislamiento de

bacterias en el esputo durante la enfermedad estable y en la exacerbación³¹. Estudios más recientes encontraron una asociación entre la exacerbación y el aislamiento de una nueva cepa de un patógeno bacteriano³². Además, la eficacia comprobada del tratamiento antibiótico a largo plazo con macrólidos para reducir la frecuencia de exacerbaciones puede sugerir que las bacterias son relevantes para la inducción de las exacerbaciones, aunque esto es un tema aún controvertido³³.

Las infecciones virales son un factor de riesgo aún más importante para la AEPOC. Un estudio de casos y controles encontró patógenos respiratorios virales con mayor frecuencia en muestras respiratorias de pacientes hospitalizados con AEPOC que en los pacientes control (56% versus 19%)³⁴. Los virus más comunes detectados fueron picornavirus (36%), seguidos por influenza A (25%), virus sincitial respiratorio (22%) y parainfluenza (10%). Una revisión de 24 estudios de infecciones virales en las exacerbaciones de la EPOC (de 2001 a 2015) mostraron tasas de detección de virus en muestras respiratorias es del 22-64%³⁵. La investigación del impacto de estacionalidad en la frecuencia de exacerbación de la EPOC en el estudio TORCH mostró un aumento de casi el doble en los meses de invierno en las regiones norte y del sur, mientras que no se produjo un patrón estacional en los trópicos³⁶. Los autores proponen la mayor exposición a las infecciones virales en esa época como un factor potencialmente contribuyente.

1.6.1.5. Biomarcadores

Se han estudiado muchos biomarcadores potenciales con el objetivo de predecir el desarrollo de las exacerbaciones en los pacientes con EPOC. El COPD Foundation Biomarker Qualification Consortium demostró que los pacientes con niveles elevados de fibrinógeno tuvieron un riesgo casi dos veces mayor de muerte por cualquier causa durante más de 3 años³⁷. Esto llevó a considerarse el fibrinógeno plasmático como un posible biomarcador pronóstico para la mortalidad por todas las causas y en las exacerbaciones de la EPOC. Un estudio publicado más recientemente examinó aproximadamente 90 biomarcadores a partir de dos estudios cohortes de pacientes: SPIROMICS y COPDGene³⁸. Aunque dentro de cada cohorte hubo un subconjunto de biomarcadores que se asoció con las exacerbaciones, la replicación entre las dos cohortes fue pobre. El fibrinógeno no fue un biomarcador predictivo de exacerbación en SPIROMICS ni COPDGene. Los únicos dos biomarcadores sanguíneos predictivos de futuras exacerbaciones graves fueron la decorina y la α 2-macroglobulina. Pero los autores concluyeron que estos biomarcadores sanguíneos tenían solo un pequeño valor aditivo.

Otro parámetro de estudio ampliamente examinado es el recuento de eosinófilos. Un alto nivel de eosinofilia en sangre periférica se ha asociado con un mayor riesgo de AEPOC³⁹. Algunos estudios encontraron asociaciones entre el tratamiento con corticosteroides o su retirada y el recuento de eosinófilos. En pacientes con altos recuentos de eosinófilos hubo más exacerbaciones por año: cuanto mayor sea el nivel de eosinófilos, más frecuencia de exacerbaciones⁴⁰. En estos casos, la tasa aumentada de exacerbaciones podría reducirse con el uso de corticosteroides inhalados. Se observó un resultado similar en un análisis post hoc de WISDOM⁴¹. Pacientes con recuentos sanguíneos de eosinófilos > 300 células μL^{-1} tuvieron una mayor tasa de exacerbación después de la retirada completa de los corticosteroides inhalados.

1.6.1.6. Exacerbaciones previas

Las AEPOC previas tienen un impacto en el curso de la enfermedad a largo plazo. En un estudio de Suissa et al.⁴², el riesgo de exacerbación grave posterior aumentó tres veces después de la segunda exacerbación y 24 veces después de la décima, en relación con la primera. Además, el tiempo medio de una a la siguiente hospitalización debido a una exacerbación disminuyó con el número de exacerbaciones previas. En el estudio POET-COPD, exacerbadores frecuentes tuvieron un aumento de tres veces la tasa de mortalidad⁴³. El factor pronóstico más importante fue la hospitalización relacionada con la exacerbación. En particular, la readmisión dentro de los 30 días posteriores a la AEPOC se correlacionó con un mayor riesgo de mortalidad⁴⁴. El predictor más importante de las exacerbaciones frecuentes es un historial previo de exacerbaciones⁴⁵.

1.6.1.7. Comorbilidades

La mayoría de los pacientes con EPOC tienen comorbilidades. Las cinco comorbilidades más prevalentes son la hiperglucemia, aterosclerosis, hipertensión, dislipidemia y osteoporosis⁴⁶. Las comorbilidades psiquiátricas como la ansiedad y la depresión pueden tener un impacto negativo en la frecuencia de las exacerbaciones. Además, algunas comorbilidades pueden simular una AEPOC (por ejemplo, insuficiencia cardíaca descompensada o cardiopatía isquémica).

El abordaje a los pacientes que se presentan con una exacerbación incluye la evaluación de la gravedad de la enfermedad en sus componentes agudos y crónicos⁴⁷.

1.6.2. Seguimiento del paciente tras una AEPOC.

Para las agudizaciones ambulatorias se establece un control evolutivo con una visita a las 72 horas del inicio del tratamiento, en Atención Primaria, con la intención de valorar la evolución del proceso y poder identificar fracasos terapéuticos. En los casos de agudizaciones que hayan requerido ingreso, el control evolutivo deberá realizarse dentro de las primeras 2 semanas, con una visita de seguimiento adicional a las 8-12 semanas para asegurar que el paciente ha retornado a la estabilidad, según recomienda la guía GesEPOC³.

Pero la realidad es que en la práctica habitual no siempre se cumplen estas recomendaciones de seguimiento. Según el estudio AudiEPOC⁴⁸, la tasa de reingresos después de una agudización de EPOC fue del 37%, pero con importantes variaciones entre los diferentes hospitales, entre el 0 y el 62%, datos que refuerzan la necesidad de un seguimiento estrecho de estos pacientes para reducir la variabilidad y minimizar las consecuencias.

En el propio Proceso Asistencial Integrado del paciente con EPOC exacerbado¹³, elaborado por la SEPAR, se recoge que las siguientes ocho semanas tras una agudización de EPOC constituyen una etapa clínica crucial en la que se producen con cierta frecuencia fracasos, recaídas y recurrencias. Estos eventos producen una importante morbilidad y consumo de recursos sanitarios, fundamentalmente asociados a la hospitalización. Un

seguimiento adecuado durante este periodo, especialmente en los pacientes de mayor riesgo, al mejorar la continuidad asistencial, podría permitir la detección precoz de eventos del tipo de los comentados, corregir errores en el tratamiento y potenciar el autocuidado, siendo uno de los pilares básicos del modelo integrado de atención a enfermos crónicos aplicados a la EPOC.

Conocer si existe algún factor que prediga la inestabilidad en las semanas posteriores al alta podría ayudar a optimizar este seguimiento.

2. Objetivos del estudio

El objetivo de este estudio es conocer el número de pacientes que tras un ingreso por AEPOC no consiguen una estabilidad clínica de al menos ocho semanas y si existen factores sociodemográficos, clínicos o funcionales que se relacionen con ello.

3. Pacientes y Métodos

3.1 PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio prospectivo longitudinal realizado en un centro hospitalario de tercer nivel español. Entre septiembre de 2017 y marzo de 2018 se incluyeron consecutivamente pacientes que ingresaron en la planta de hospitalización de Neumología del Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo) y fueron dados de alta con el diagnóstico de AEPOC.

Para tener datos actualizados de función pulmonar a todos ellos se les realizó previo al alta una espirometría, excluyéndose entonces a aquellos sujetos con cualquier limitación que impidiera la correcta realización de las maniobras espirométricas o que presentasen una contraindicación para esta prueba. A efectos de la evaluación final se excluyeron además a los pacientes en los que la espirometría tras broncodilatación realizada previa al alta no fue obstructiva y por tanto descartaría el diagnóstico de EPOC. El otro criterio de exclusión fue el rechazo del paciente a participar en el estudio.

3.2 VARIABLES DE ESTUDIO, PROCEDIMIENTOS Y SEGUIMIENTO.

En todos los pacientes que aceptaron participar, se revisó su historia clínica electrónica para obtención de datos sociodemográficos y clínicos. Previo al alta se les realizó también una espirometría con prueba broncodilatadora mediante un espirómetro Datospir 120 (Sibelmed, Barcelona), registrándose el FEV₁, la FVC y el cociente FEV₁/FVC, por parte de una profesional de enfermería experta en pruebas de función pulmonar siguiendo las recomendaciones de la SEPAR.

Las variables registradas en la base de datos fueron:

- Variables sociodemográficas (edad, sexo, residencia en medio rural, nivel de estudios);
- Tabaquismo activo o pasado, calculándose el consumo acumulado en índice de años/paquete;
- IMC;
- Grado de disnea según la escala mMRC – Tabla 2;
- Parámetros espirométricos (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC);
- Duración del ingreso hospitalario;
- Frecuencia y gravedad de las agudizaciones de EPOC en el año previo según la clasificación propuesta por GOLD⁴;
- Comorbilidades (índice de Charlson, tabla 7);
- Impacto de la EPOC en calidad de vida (cuestionario CAT – figura 5);
- Cifras de eosinófilos en sangre periférica;
- Tratamiento (tanto farmacológicos como no farmacológicos) prescritos al alta;

- Duración del ingreso hospitalario.

Durante las ocho semanas tras el alta se llevó a cabo el seguimiento de cada paciente mediante la revisión de la historia clínica electrónica, donde se registrarían nuevos eventos con asistencia en Atención Primaria, o servicios de Urgencias, reingresos o fallecimientos. Al finalizar las ocho semanas se realizó también una llamada telefónica a los pacientes para conocer su situación.

Tabla 7. Índice de Charlson⁴⁹.

Score	Condición clínica
1	Infarto de miocardio (historia, no solo alteraciones ECG) Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad vascular periférica (incluyendo aneurisma aórtico \geq 6cm) Demencia Enfermedad pulmonar obstructiva Accidente cerebrovascular Úlcera gastrointestinal Enfermedad hepática ligera Enfermedad de tejidos conectivos Diabetes sin lesión de órganos diana
1	Hemiplejia Enfermedad renal moderada a severa Diabetes con lesión de órganos diana Neoplasia sin metástasis Leucemia (aguda o crónica) Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada a severa
6	Metástasis de neoplasia sólida SIDA (no sólo HIV positivo)
Por cada década por encima de los 40 años, se suma 1 punto al score.	

Su nombre:

Fecha actual:



¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test (CAT)

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarle para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Ejemplo: Estoy muy contento (0) (1) (2) (3) (4) (5) Estoy muy triste

Nunca toso	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	No tengo ninguna energía	

PUNTUACIÓN

El cuestionario de evaluación de la EPOC CAT y su logotipo es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline. ©2009 Grupo de compañías GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos.

Haga clic para obtener su puntuación total

Figura 5. Cuestionario CAT⁵⁰.

3.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de estudio, representando las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes y las cuantitativas como medias y derivaciones estándar. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Para la comparación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de McNemar o Chi-cuadrado

Se llevó a cabo un análisis bivalente y multivalente (regresión logística mediante modelo adelante condicional) de las variables con $p \leq 0,20$, de los posibles factores relacionados con la estabilidad clínica a las ocho semanas tras la AEPOC. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

HENRIQUES ANTUNES, BEATRIZ

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, NY) versión 21.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS.

Todos los pacientes firmarán un documento de consentimiento informado específicamente elaborado, de acuerdo con los protocolos del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. Todos los datos clínico-epidemiológicos de los pacientes incluidos fueron registrados en una base de datos confidencial. La actividad de gestión de los datos recogidos, así como el manejo de las historias clínicas cumplirá en todo momento con las exigencias de la Ley Orgánica de Protección de Datos (15/1999) y el R.D. 994/99.

4. Resultados

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Se incluyeron 152 pacientes con ingreso por AEPOC. Las principales características de los pacientes incluidos se representan en las tablas que se muestran a continuación.

En las ocho semanas tras la AEPOC, 51 (33,6%) presentaron alguno de los eventos comentados que conllevaron consultas no programadas o ingresos por AEPOC (un 19,2% reingresaron, dos pacientes fallecieron).

La edad media global de los pacientes fue de $68,5 \pm 9,2$ años y la mayoría de ellos (84,9%) eran hombres. El 83% de los pacientes tenían solo estudios primarios y un 41% residían en un medio rural. El 35,5% eran fumadores activos en el momento del ingreso, con una historia de consumo acumulado de tabaco de $54,6 \pm 26,4$ años/paquete. El promedio de IMC de los pacientes fue de $26,6 \pm 5,5$.

En la tabla 8 se muestran además los resultados del análisis bivariante de la influencia de las variables sociodemográficas, antecedentes tabáquicos e IMC en la estabilidad a las ocho semanas del alta por AEPOC. En este caso, el grupo de inestables a las ocho semanas, en un mayor porcentaje residían en el ámbito rural (diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 8. Características de la población estudiada y análisis bivariante de predictores de estabilidad clínica a las ocho semanas tras ingreso por AEPOC.

Variable	Total (n = 152)	Estables (n = 101)	Inestables (n = 51)	Valor p
Edad (años)	$68,5 \pm 9,2$	$67,9 \pm 8,7$	$69,8 \pm 10,1$	0,20
Sexo varón	84,9 %	83,2 %	88,2 %	0,28
Residencia a nivel rural	41,4 %	36,7 %	58,7 %	0,01
Nivel de estudios primarios	83 %	81 %	86 %	0,50
Fumadores activos	35,5 %	35,6 %	35,6 %	0,95
Consumo tabaco (años/paquete)	$54,6 \pm 26,4$	$52,6 \pm 24,9$	$56,8 \pm 26,6$	0,4
IMC (Kg/m ²)	$26,6 \pm 5,5$	$26,7 \pm 5,5$	$26,5 \pm 5,5$	0,8

En la tabla 9 se recogen los resultados del análisis bivariante en función de número de exacerbaciones moderadas y graves en el último año, Índice de Charlson, grado de disnea por

mMRC, cuestionario CAT, pertenecer al grupo GOLD D de clasificación de la EPOC (pacientes con grado de disnea ≥ 2 de mMRC, una puntuación ≥ 10 en el cuestionario CAT y 2 o más exacerbaciones o 1 con ingreso, en el último año).

El promedio de exacerbaciones moderadas o graves durante los últimos 12 meses en la globalidad de los pacientes fue de $3,1 \pm 2,3$. El índice de Charlson fue de $2,5 \pm 1,5$. El grado medio de disnea fue $2,1 \pm 1,5$ y el 30,4% de los pacientes presentaban un grado de disnea 3-4 (mMRC). En el cuestionario CAT obtuvieron un score de $16,2 \pm 7,4$ y el 81% se clasificaban como GOLD D (2017).

Tabla 9. Características de la población estudiada y análisis bivalente de predictores de estabilidad clínica a las ocho semanas tras ingreso por AEPOC.

Variable	Total (n = 152)	Estables (n = 101)	Inestables (n = 51)	Valor p
Exacerbaciones moderadas y graves en el último año	$3,1 \pm 2,3$	$2,7 \pm 1,8$	$3,9 \pm 3$	0,02
Índice de Charlson	$2,5 \pm 1,5$	$2,4 \pm 1,4$	$2,7 \pm 1,6$	0,20
Disnea (mMRC)	$2,1 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,9$	$2,4 \pm 2,2$	0,0001
Disnea (mMRC) 3-4	30,4 %	23,8 %	41,7 %	0,03
Cuestionario CAT	$16,2 \pm 7,4$	$15,5 \pm 7,3$	$17,8 \pm 7,2$	0,08
GOLD D (2017)	81 %	76,6 %	91,1 %	0,04

En la tabla 10 están reflejados los datos relacionados con el ingreso por AEPOC, como el número de días que estuvieron ingresados, el tipo de tratamiento al alta y parámetros analíticos relevantes, como es el caso de los eosinófilos.

La estancia media en la globalidad de los pacientes fue de $7,8 \pm 4,7$ días, sin diferencias significativas entre los que estuvieron estables o inestables en las ocho semanas posteriores. Al alta tenían un nivel de eosinófilos en sangre de 100 ± 140 células/ μ L y un porcentaje del $0,95 \pm 1,3\%$, y en este caso sí con diferencias entre los que permanecieron estables y los inestables (con una cifra de eosinófilos al alta mayor). El FEV₁ medio fue del $36,1 \pm 14,7\%$, más bajo en los inestables. Al alta tenían prescrito un tratamiento con SABA a demanda el 36,4% de los pacientes, con SAMA a demanda el 18,4%, con LABA el 88,8%, con LAMA 82,2%, con CI el 83,6%, con oxigenoterapia domiciliaria el 43,4% y una minoría ventilación mecánica no invasiva (11,4%).

Tabla 10. Características de la población estudiada y análisis bivalente de predictores de estabilidad clínica a las ocho semanas tras ingreso por AEPOC.

Variable	Total (n = 152)	Estables (n = 101)	Inestables (n = 51)	Valor p
Estancia media (días)	7,8 ± 4,7	7,6 ± 4,4	8,2 ± 5,3	0,4
Eosinófilos en sangre (células/ μ L)	100 ± 140	90 ± 120	140 ± 160	0,04
Eosinófilos en sangre (%)	0,95 ± 1,3	0,75 ± 0,75	1,3 ± 1,6	0,01
FEV ₁ al alta (%)	36,1 ± 14,7	37,7 ± 14,8	32,8 ± 13,8	0,04
Tratamiento con SABA a demanda al alta	36,4 %	29 %	51 %	0,07
Tratamiento con SAMA a demanda al alta	18,4 %	13,9 %	27,5 %	0,03
Tratamiento con LABA al alta	88,8 %	93,1 %	80,4 %	0,02
Tratamiento con LAMA al alta	82,2 %	88,2 %	70,6 %	0,01
Tratamiento con CI al alta	83,6 %	81,2 %	88,2 %	0,35
Oxigenoterapia domiciliaria	43,4 %	38,6 %	52,9 %	0,11
Ventilación mecánica no invasiva	11,4 %	9 %	21 %	0,10

4.2 FACTORES DE RIESGO EN LOS PACIENTES INESTABLES.

Con respecto a las características generales de los pacientes (tabla 8), el grupo estable fue en promedio 0,6 años más jóvenes que aquellos en el grupo inestable ($p = 0,20$). El porcentaje de hombres en el grupo inestable fue más alto que en el grupo estable ($p = 0,28$). Se comprobó que un 17,3% más de los pacientes inestables habitaban en medios rurales en comparación con el grupo estable ($p = 0,01$). En relación con el hábito tabáquico activo fue prácticamente igual en ambos los grupos ($p = 0,95$), con un mayor consumo acumulado de tabaco en el grupo de inestables. Respecto al IMC no hubo diferencias significativas ($p = 0,8$).

En relación con las características clínicas de los pacientes (tabla 9), el grupo inestable tuvo en promedio más 1,2 exacerbaciones moderadas y graves en el último año ($p = 0,02$); el grupo inestables tuvieron en promedio más 0,3 de score en el índice de Charlson que los pacientes estables ($p = 0,20$). En relación con el grado de disnea, en el grupo inestable un 17,8% más de pacientes presentaban grado de disnea 3-4 (mMRC) al alta comparativo con el grupo estable ($p = 0,03$). En el grupo inestable, un 14,5% más de los pacientes pertenecían al grupo GOLD D ($p = 0,04$).

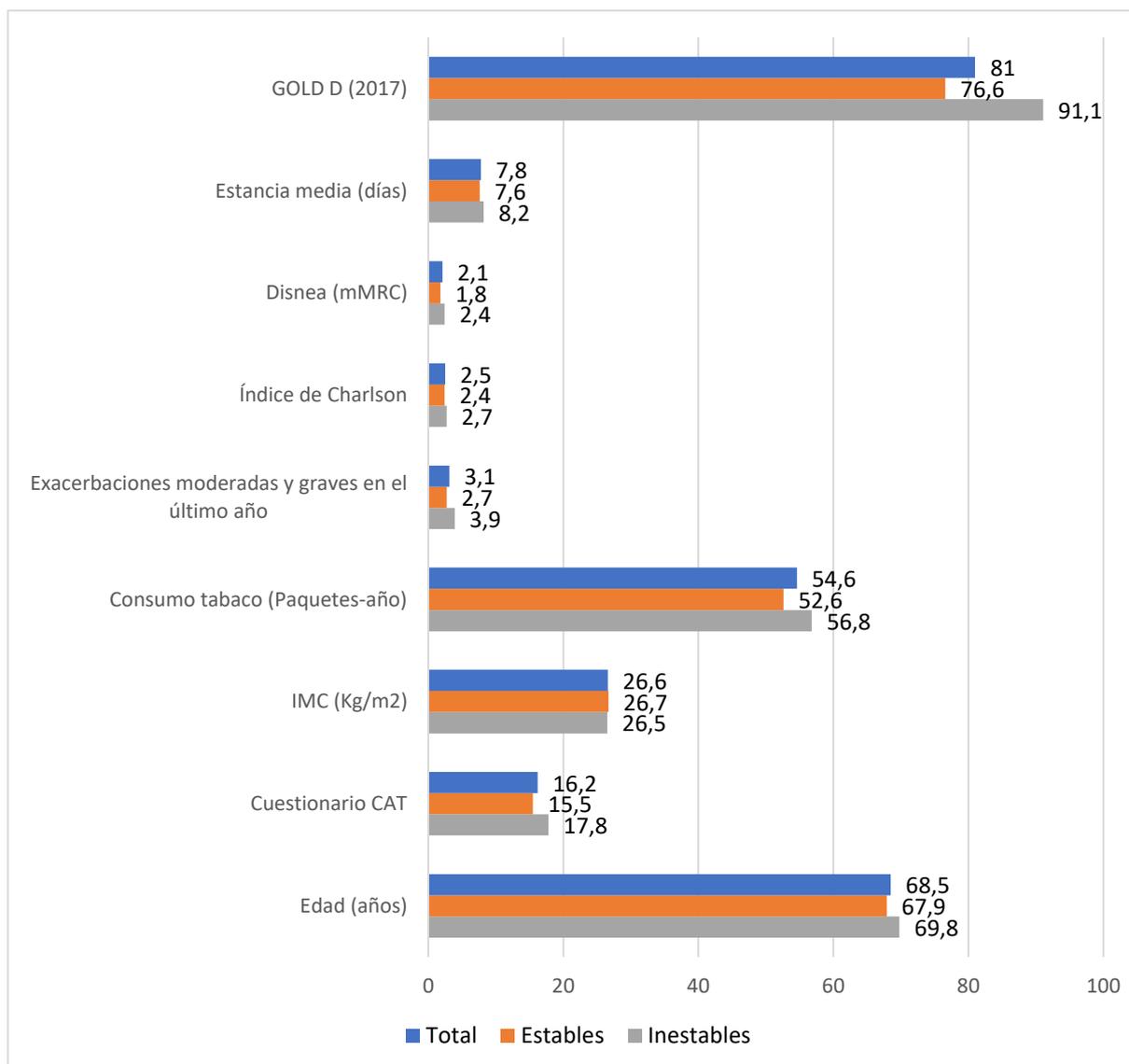


Gráfico 1. Comparativa entre variables cuantitativas en los grupos analizados.

Comparando a los datos clínicos tras el ingreso por AEPOC (tabla 10), el grupo inestable estuvo en promedio 0,6 días más ingresados que el grupo estable ($p = 0,4$); el FEV₁ al alta fue inferior en 4,9% en el grupo inestable ($p = 0,04$); el número de eosinófilos en sangre (células/ μ L) fue en promedio 50 células más que en el grupo inestable ($p = 0,005$) y en sangre más del 0,55% ($p = 0,01$).

Respecto con el tratamiento recibido al alta (tabla 10), un 22% más del grupo inestable tenían SABA a demanda comparado con el grupo estable ($p = 0,07$), un 13,6% más del grupo inestable tenían SAMA a demanda respecto al grupo estable ($p = 0,03$), un 12,7% más del grupo estable estaban tratados con LABA al alta, y un 17,6% más también del grupo estable estaba tratado con LAMA al alta ($p = 0,01$). Un 7% más del grupo de inestables recibió CI respecto al grupo estable ($p = 0,35$). Respecto a otras terapias específicas, un 14,3% en el grupo de inestables precisaron oxigenoterapia domiciliaria al alta respecto al grupo estable ($p = 0,11$) y el 12% más en el grupo inestable tuvo ventilación mecánica no invasiva respecto al grupo estable ($p = 0,10$).

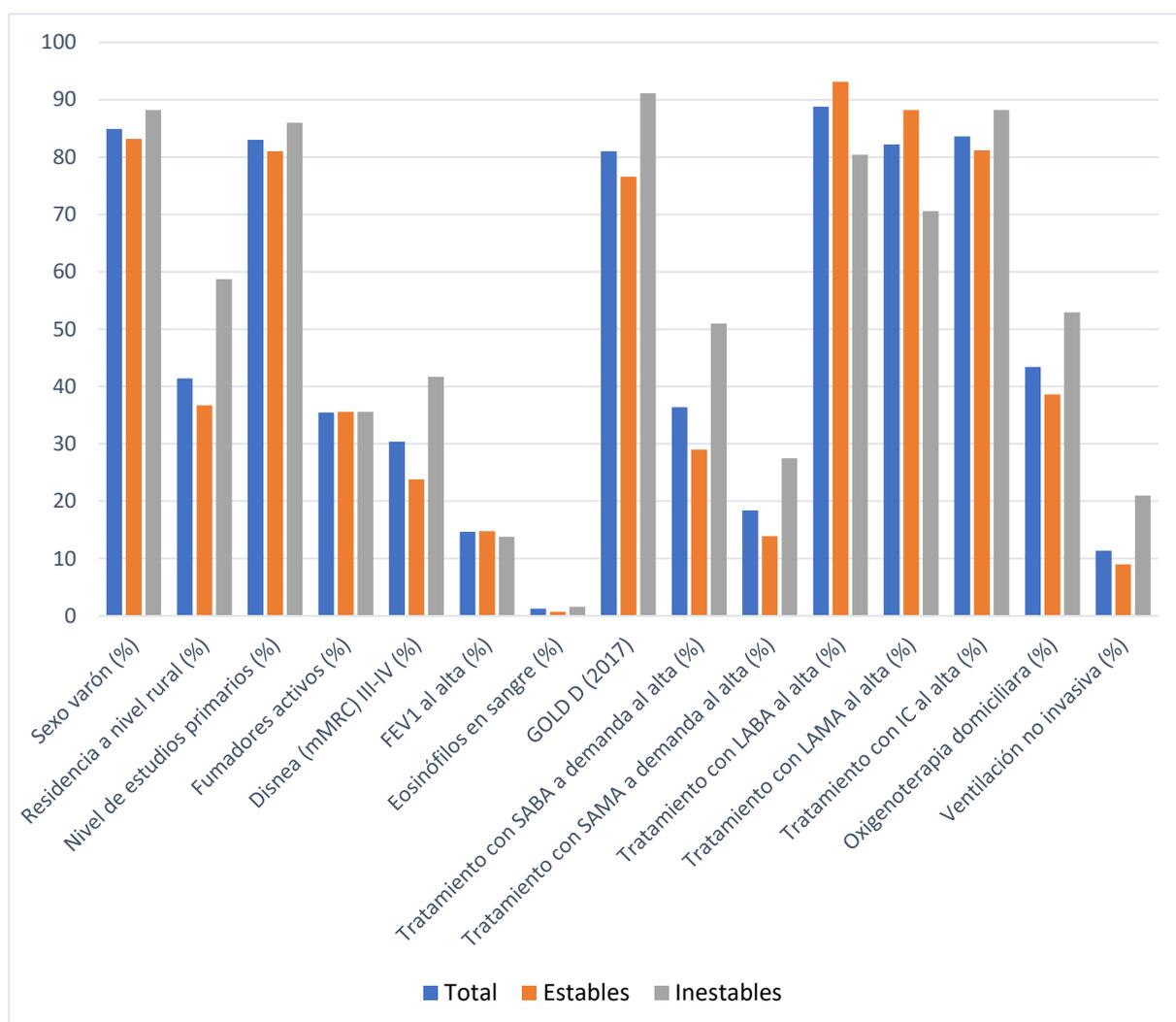


Gráfico 2. Comparativa entre variables categóricas en la globalidad de los pacientes.

En el estudio multivariante, los factores que se relacionaron de forma independiente con la posibilidad de no conseguir la estabilidad durante ocho semanas tras el alta por AEPOC fueron:

- el grado de disnea al alta según la mMRC (OR = 2,5; IC95% = 1,4-5,2; p = 0,001);
- la cifra de eosinófilos en sangre (OR = 1,8; IC95% = 1,2-2,8; p = 0,005);
- el tratamiento con LABA (OR = 0,2; IC95% = 0,04-0,8; p = 0,02).

5. Discusión

Del presente estudio se pueden extraer una serie de hallazgos que podrían ser de utilidad en la práctica clínica. En primer lugar, nos demuestra que un número significativo de pacientes que son dados de alta tras un ingreso por agudización de EPOC, no se mantienen estables durante al menos las ocho semanas posteriores, presentando fracasos terapéuticos, recaídas o recurrencias, que suponen asistencias médicas no programadas o reingresos hospitalarios.

En nuestro estudio, observamos que los pacientes que estuvieron inestables a lo largo de las ocho semanas de seguimiento eran en su mayor parte varones, con edad media en torno a los 70 años, habitaban con más frecuencia en áreas rurales, con mayor grado de disnea, mayor grado de obstrucción por FEV₁, y en un mayor porcentaje pertenecientes al grupo D de GOLD (2017). Otros estudios también tienen demostrado un mayor riesgo de reingresos en hombres y en sujetos mayores⁵¹⁻⁵⁵. Pero hay pocos datos en la literatura sobre los factores relacionados con la inestabilidad de los pacientes que no conlleva reingresos.

Varios estudios han demostrado el valor pronóstico de la disnea, que podría usarse para complementar el FEV₁ en la clasificación de la gravedad de la EPOC. Incluso en algunos estudios, se ha observado que la disnea supera al FEV₁ en cuanto a valor pronóstico de mortalidad^{56,57}. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes inestables tenían un grado de disnea de 3-4 (mMRC), y por tanto de mínimos esfuerzos e incluso con actividades básicas como el aseo o vestirse. También algunos autores han identificado un mayor grado de disnea como factor de riesgo para el reingreso en estos pacientes^{58,59,60}, como en nuestro estudio, donde también se relaciona este factor con la inestabilidad aún sin llegar al reingreso.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio es la relación entre la inestabilidad a las ocho semanas y la cifra de eosinófilos en sangre y la inclusión de un LABA en el tratamiento al alta. La relación entre la eosinofilia y el riesgo de reingreso está siendo analizada en varios estudios en los últimos años. En el trabajo de Yun et al.⁶¹ también encuentran un mayor riesgo de agudizaciones de EPOC en los pacientes con niveles elevados de eosinófilos en sangre.

Un tema de debate es si los fracasos terapéuticos o las recaídas posteriores pueden estar relacionados con las altas precoces en los ingresos por AEPOC. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las estancias medias de los pacientes que estuvieron estables y los inestables en las ocho semanas, por tanto no parece que alargar la estancia hospitalaria sirva para prevenir las recaídas y la inestabilidad en las ocho semanas posteriores.

Estudios previos han demostrado que los pacientes con EPOC que han sido tratados con ventilación mecánica no invasiva durante la exacerbación grave tienen una alta probabilidad de reingreso en el año posterior al alta, además de mayor mortalidad⁶²⁻⁶⁴. Sin embargo, en el nuestro observamos que, aunque esta modalidad terapéutica fue requerida por un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de inestables a las ocho semanas, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

En la mayoría de los pacientes ingresados por AEPOC está presente la historia de tabaquismo actual o pasado, en la línea de otros trabajos publicados al respecto^{65,66}, mostrando el tabaco como principal factor de riesgo de EPOC³, aún sin dejar de lado otros posibles como la exposición a biomasa (humo de leña para cocinar o calefacción),

ambientales, laborales, antecedentes de tuberculosis, enfermedades genéticas o enfermedades respiratorias en la infancia⁴. Llama además la atención que en nuestra serie más de un tercio de los pacientes que ingresan por AEPOC son fumadores activos, lo que pone de relieve la necesidad de abordar de manera prioritaria el abandono del tabaquismo en la Atención Primaria y tratamiento de estos pacientes, siendo además el momento del ingreso una oportunidad para este inicio en la deshabituación.

En algunos estudios, se han propuesto una serie de estrategias para reducir los reingresos después de una exacerbación de EPOC, incluida la educación del paciente, el entrenamiento en el uso de sus dispositivos inhalatorios, la monitorización temprana dentro de los 30 días después del alta por el médico de atención primaria o el neumólogo, la rehabilitación respiratoria, o el uso de telemedicina^{4,59,67-69}. Pero, puesto que todo esto en la práctica es difícil implantarlo de forma generalizada a todos los pacientes que se van de alta tras una AEPOC, otro aspecto importante es seleccionar en qué grupo de pacientes esto sería más importante y tendría más impacto, y a esto es a lo que también da respuesta nuestro estudio, al identificar los pacientes con mayor riesgo de inestabilidad tras el alta.

En otros trabajos se han analizado también los factores asociados con los reingresos, tras una AEPOC, pero no incluyen las asistencias médicas por inestabilidad, aunque no conlleven un nuevo ingreso, como sí incluimos en nuestro trabajo y que le da más valor, y consideramos que es una fortaleza del estudio. En el estudio de Cerezo et al.⁶⁰, en que analizan los factores asociados con reingresos entre un grupo de pacientes con alta frecuencia de reingresos (al menos 2 reingresos en 30 días después del último ingreso) y con baja frecuencia (ningún o 1 reingreso en ese período), encontraron como predictores independientes de alta frecuencia de reingresos el sexo, el fenotipo, las complicaciones durante el ingreso, la presencia de fallo cardíaco, y la duración de la estancia hospitalaria. Pero este estudio, además del tamaño muestral limitado (40 pacientes en cada grupo), tiene la limitación reconocida por los propios autores de que no se tuvo en cuenta el servicio o departamento de ingreso de los pacientes, y esto puede tener influencia en algunos de los factores. En el caso de nuestro estudio, todos los pacientes habían sido ingresados en el Servicio de Neumología, y por tanto sin diferencias significativas en los protocolos de manejo de cada uno de ellos.

Otra fortaleza de nuestro estudio es que no solo se tienen en cuenta los reingresos, como prácticamente todos los estudios que analizan las recaídas tras un ingreso por AEPOC, si no que también tiene en cuenta las asistencias médicas en consultas de Atención Primaria o Especializada por inestabilidad (recogidas en la historia clínica electrónica), e incluso las descompensaciones no reportadas, por las que el paciente no solicitó asistencia pero sí relata en la llamada telefónica que se le hacía a las ocho semanas, y esto es importante puesto que hay estudios que demuestran que hasta un 50% de las exacerbaciones no son reportadas por los pacientes⁷⁰.

La principal limitación de nuestro trabajo es el haber incluido pacientes de un solo centro hospitalario. En el futuro, podría tener interés llevar a cabo un estudio similar multicéntrico, incluyendo pacientes de diferentes regiones, para comprobar si estos mismos resultados se mantienen.

Como conclusión, a la vista de nuestros resultados, podemos decir que un tercio de los pacientes dados de alta tras un ingreso hospitalario por AEPOC no van a alcanzar la estabilidad clínica en las ocho semanas posteriores, siendo el mayor grado de disnea, la mayor cifra de eosinófilos en sangre y la no inclusión de un LABA en el tratamiento al alta, factores predictores de que esto ocurra. Estos datos podrían ayudar a seleccionar el grupo de pacientes a los que hacer un seguimiento más estrecho tras el alta, para evitar los fracasos terapéuticos,

las recaídas o los reingresos, con la importancia y consecuencias que estos últimos tienen para el paciente y para el sistema sanitario.

6. Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324-35.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis - Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis - GOLD website*. 2009.
5. Fletcher CM. Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms. *Br Med J*. 1960;2:1662.
6. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
7. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
8. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors Associated With Bronchiectasis in Patients With COPD. *Chest*. 2011;140:1130-7.
9. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:58.
10. Marin A, Monsó E, Garcia-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295-302.
11. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Treatment of Smoking in Smokers With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2013;49:354-63.
12. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Muscle Dysfunction in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2015;51:384-95.
13. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica S. *Proceso Asistencial Integrado del Paciente con EPOC (PACEX-EPOC)*. 2015. ISBN: 978-84-943323-9-9.
14. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125:2011-20.
15. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD002733.

16. Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001744.
17. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:513-8.
18. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ, et al. The Effect of Lung Volume Reduction Surgery on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:164-9.
19. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29:527-34.
20. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73.
21. Lopez AD, Disease Control Priorities Project. *Global burden of disease and risk factors*. Oxford University Press; 2006.
22. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:020415.
23. Sundh J, Johansson G, Larsson K, Lindén A, Löfdahl C-G, Sandström T, et al. The phenotype of concurrent chronic bronchitis and frequent exacerbations in patients with severe COPD attending Swedish secondary care units. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2327.
24. Sorheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65:480-5.
25. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Low level air pollution and exacerbation of existing copd: a case crossover analysis. *Environ Heal*. 2016;15:98.
26. Neuberger M, Moshhammer H, Rabczenko D. Acute and Subacute Effects of Urban Air Pollution on Cardiopulmonary Emergencies and Mortality: Time Series Studies in Austrian Cities. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4728-51.
27. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-91.
28. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
29. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J, et al. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:303-12.
30. Ni Y, SHI G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1465.
31. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113:465-74.
32. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2002;347:465-71.
33. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-

- 98.
34. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58:37-42.
 35. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax*. 2016;10:158-74.
 36. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J*. 2012;39:38-45.
 37. Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, Furtwaengler A, Leidy N, Lowings M, et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:607-13.
 38. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM, et al. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:473-81.
 39. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48-55.
 40. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435-42.
 41. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-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;4:390-8.
 42. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957-63.
 43. Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res*. 2013;14:116.
 44. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, Huerta A, Gabarrús A, Chetta 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:e0150737.
 45. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
 46. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Bruijnzeel PLB, et al. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728-35.
 47. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170103.
 48. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al. Clinical Audit of COPD Patients Requiring Hospital Admissions in

- Spain: AUDIPOC Study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.
49. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
 50. CATest s. f.
 51. 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;132:1748-55.
 52. Vidal García I, Calvo Álvarez U, Lijó Carballeda C, Alonso AS, Roza CD, Mejuto Martí MJ, et al. Características de pacientes con EPOC ingresados por exacerbación en el área sanitaria de Ferrol. *Pneuma*. 2012;8.
 53. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo Y-F, 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;11:685-94.
 54. Lau CS, Siracuse B, Chamberlain RS. Readmission After COPD Exacerbation Scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;Volume 12:1891-902.
 55. Roberts MH, Clerisme-Beaty E, Kozma CM, Paris A, Slaton T, Mapel DW. A retrospective analysis to identify predictors of COPD-related rehospitalization. *BMC Pulm Med*. 2016;16:68.
 56. 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.
 57. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-6.
 58. Gaude G, BP R, Chaudhury A, Hattiholi J. Outcomes associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disorder requiring hospitalization. *Lung India*. 2015;32:465.
 59. Shah T, Press VG, Huisingh-Scheetz M, White SR. COPD Readmissions. *Chest*. 2016;150:916-26.
 60. 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;196:185-93.
 61. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018.
 62. Echave-Sustaeta J, Comeche Casanova L, García Luján R, Sayas Catalan 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;46:405-10.
 63. 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;59:1020-5.
 64. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47:113-21.
 65. Matkovic Z, Huerta A, Soler N, Domingo R, Gabarrús A, Torres A, et al. Predictors of Adverse Outcome in Patients Hospitalised for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2012;84:17-26.

66. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
67. 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: A Cohort Study. *Chest*. 2017;151:1192-4.
68. Soler LM, Pérez JL, Vasallo JM, Crespo MM, Cortés MO. *Enfermería global*. vol. 10. Servicio de Publicaciones, Universidad de Murcia; 2011.
69. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams M V. Interventions to Reduce 30-Day Rehospitalization: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2011;155:520.
70. SEEMUNGAL TAR, DONALDSON GC, BHOWMIK A, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-13.