



Original

Pronóstico tras una agudización grave de la EPOC tratada con ventilación mecánica no invasiva

Jose Echave-Sustaeta^{a,*}, Lorena Comeche Casanova^a, Ricardo García Luján^a, Javier Sayas Catalan^a, Agustín Gómez de la Cámara^b y Angel López Encuentra^a

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Unidad de investigación y Epidemiología Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2009

Aceptado el 13 de marzo de 2010

On-line el 6 de mayo de 2010

Palabras clave:

EPOC

Ventilación mecánica no invasiva

Exacerbaciones

Supervivencia

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con EPOC que sobreviven a una exacerbación grave que necesita ventilación mecánica no invasiva son un grupo de mal pronóstico.

Objetivo: Conocer las tasas de reingreso y mortalidad durante el año siguiente a su alta y analizar los factores asociados a ambos desenlaces.

Métodos: Una cohorte de 93 pacientes con EPOC, que sobrevivieron a una exacerbación de la EPOC que precisó ventilación mecánica no invasiva, fue seguida tras el alta. Se midieron la necesidad de hospitalización por motivos respiratorios y la supervivencia, y se analizaron frente a posibles factores asociados a esos eventos mediante una regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Durante el año siguiente al alta, 61 pacientes (66%) precisaron una nueva hospitalización. En el análisis multivariante, un valor bajo de FEV₁ y una elevada estancia media durante la hospitalización se asociaron de forma independiente con un elevado riesgo de reingreso hospitalario. La probabilidad de supervivencia al año fue de 0,695 (IC95%: 0,589–0,778). En el análisis multivariante la edad, la PaCO₂ antes de iniciar la ventilación mecánica no invasiva y los días de hospitalización en el año previo se asociaron de forma independiente con un elevado riesgo de mortalidad.

Conclusiones: Este grupo de pacientes con EPOC presenta una alta mortalidad y necesidad de rehospitalización en el año siguiente al alta. Las variables estudiadas relacionadas con la gravedad de la enfermedad de base y de la propia agudización demostraron estar asociadas a esos eventos y podrían utilizarse para la aplicación en este subgrupo de pacientes de programas específicos de seguimiento.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognosis Following Acute Exacerbation of COPD Treated With Non-invasive Mechanical Ventilation

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who survived an acute exacerbation with acute respiratory failure that required non-invasive mechanical ventilation (NIMV) are a group with a poor medium-term prognosis.

Objective: To identify re-admission and mortality rates within one year from discharge and to analyse factors associated with both events in a consecutive series of COPD patients treated with NIMV.

Methods: A cohort of 93 COPD patients who survived an acute exacerbation and who required NIMV was followed up after discharge. Re-admissions due to respiratory causes and survival were measured and the outcomes were analysed against possible factors associated to such events using multivariate Cox proportional risk regression analysis.

Results: Over the year following discharge, 61 patients (66%) had to be re-admitted into hospital due to respiratory complications. Upon multivariate analysis, a low FEV₁ value in stable phase and a high average length of stay were associated independently with a high risk of hospital readmission. The probability of survival at 1 year was 0.695. Age, PaCO₂ prior to initiation of NIMV and the number of hospitalisation days in the previous year were associated independently with a high mortality risk.

Conclusions: This group of COPD patients has a high mortality rate and need for re-hospitalisation in the ensuing year following discharge. The variables relating to the severity of the baseline disease and the

Keywords:

COPD

Non-Invasive mechanical ventilation

Exacerbations

Survival

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmechave.mad@quiron.es (J. Echave-Sustaeta).

actual exacerbation have been shown to be associated with these events, and could be applied to this subgroup of patients in specific follow-up programs.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La EPOC se asocia con exacerbaciones periódicas^{1,2}, estas pueden ser tratadas ambulatoriamente, pero alrededor del 4% de las mismas requieren una hospitalización³. Las hospitalizaciones se asocian a un incremento de la mortalidad, de los costes⁴ y un deterioro en la calidad de vida⁵. La necesidad de reingresos es frecuente, y puede llegar hasta el 60% en el primer año tras el alta hospitalaria. La mortalidad de una exacerbación de la EPOC que precisa ingreso hospitalario oscila entre el 11-14%, y llega a superar el 30% si requiere ventilación mecánica. Además las exacerbaciones tienen un significado pronóstico, que depende del número y gravedad de las mismas⁶.

En las exacerbaciones graves de la EPOC que cursan con acidosis respiratoria, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha demostrado⁷: disminución de la mortalidad, reducción de la necesidad de intubación y reducción de la estancia media. Otros beneficios observados son: mejoría más rápida del pH, PaCO₂, PaO₂, disnea y frecuencia respiratoria, disminución de las complicaciones, de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia media en la UCI, así como una reducción considerable de los costes⁸.

En cuanto al pronóstico a medio o largo plazo varios trabajos^{9,10} demuestran que en las agudizaciones graves que cursaban con acidosis respiratoria, los pacientes que recibieron tratamiento con VMNI tenían una mayor supervivencia y menor necesidad de ingresos hospitalarios. A pesar de esto los pacientes con EPOC grave, insuficiencia respiratoria crónica y episodios de fallo ventilatorio agudo o crónico agudizado que precisaron VMNI por una exacerbación grave son un grupo de mal pronóstico a medio plazo¹¹ ya que según un estudio reciente¹², en el año siguiente el 80% de estos pacientes tuvieron nuevas hospitalizaciones por exacerbaciones, un 63% presentaron otra agudización grave y un 49% fallecieron.

Dado el mal pronóstico que tienen estos pacientes, es muy importante el desarrollo de estrategias dirigidas a disminuir la elevada frecuencia de nuevas hospitalizaciones y a reducir la tasa de mortalidad. En este sentido hay autores que consideran indicada la VMNI domiciliaria¹³ en este grupo de pacientes.

El objetivo del presente trabajo fue, en un grupo consecutivo de pacientes con EPOC que recibieron VMNI para una agudización grave, sobrevivieron y fueron dados de alta a su domicilio, evaluar la necesidad de reingreso hospitalario por motivos respiratorios y su supervivencia durante 12 meses tras el alta, identificando factores asociados a ambas.

Métodos

Medio

El centro es un hospital de tercer nivel que ha atendido en los años del estudio a una población que varió entre 500.000 y 750.000 habitantes. El hospital dispone de un 4% de camas de cuidados críticos, de las que la mitad son unidades específicas (posquirúrgicas, traumatológicas, obstétricas, pediátricas, etc.) y solo un 2% están disponibles para el tratamiento intensivo de los pacientes con patología médica. No dispone de una unidad específica de cuidados intermedios respiratorios. El servicio de neumología inició en junio de 1994 un programa de ventilación

mecánica domiciliaria, adquiriendo una amplia experiencia con la VMNI, tanto en pacientes crónicos como en agudos. Por este motivo la mayoría de las agudizaciones graves de la EPOC que requieren tratamiento con VMNI son tratadas en la planta de hospitalización de neumología. Durante el periodo del estudio no se disponía de guardias específicas de especialidad.

Pacientes

Entre enero de 2002 y diciembre de 2006 fueron incluidos en este estudio, todos los pacientes consecutivos que fueron ingresados en el servicio de neumología con exacerbaciones graves de EPOC, recibieron tratamiento con VMNI y fueron dados de alta del hospital de forma exitosa. El diagnóstico de EPOC se realizó conforme a la guía GOLD¹.

La VMNI se indicó en pacientes con exacerbaciones de la EPOC que tras tratamiento convencional presentaban un pH < 7,35 y una PaCO₂ > 45 mmHg^{1,2}. El tratamiento de la exacerbación se realizó conforme a las directrices de las guías^{1,2}: incluyendo broncodilatadores nebulizados a altas dosis, esteroides sistémicos, antibioterapia y oxígeno con FiO₂ ajustada para mantener una SaO₂ entre 90 y 92%. Si en un control con gasometría arterial realizado a las 2 h de iniciar el tratamiento convencional, se mantenían los criterios mencionados, se iniciaba la VMNI. Para este análisis se excluyeron los pacientes con neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, neumotórax y otras causas específicas de exacerbación. Si un paciente presentaba durante el periodo de estudio más de un episodio de agudización grave con acidosis que requiera VMNI, solo se consideró como caso índice el primero de los mismos. Las hospitalizaciones posteriores fueron registradas como uno de los desenlaces del estudio.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local, que consideró que un consentimiento informado no era necesario.

Diseño

Estudio de cohortes observacional y prospectivo.

Tratamiento

Durante la hospitalización todos los pacientes recibieron tratamiento convencional para la exacerbación de la EPOC basado en guías de práctica clínica^{1,2}. La VMNI fue iniciada por médicos del servicio de neumología de acuerdo a un protocolo local preestablecido.

Todos los pacientes que sobrevivieron y fueron dados de alta fueron seguidos en las consultas del servicio de neumología y recibieron tratamiento estándar para la EPOC. En el momento del alta a todos los pacientes se les pautó tratamiento con una combinación de un beta 2 agonista de larga vida media y un corticoide inhalado y un anticolinérgico inhalado, primero bromuro de ipratropio y desde enero de 2003 con bromuro de tiotropio. A todos los pacientes se les indicó tratamiento del tabaquismo cuando estaba indicado.

Un subgrupo de pacientes que fueron diagnosticados de síndrome de apnea del sueño fueron dados de alta en tratamiento con CPAP y otro subgrupo fueron dados de alta en tratamiento con VMNI domiciliaria. En nuestro grupo^{14,15} la decisión de iniciar tratamiento con VMNI tras el alta no fue aleatoria y descansó en la

mayoría de las ocasiones en la tolerancia a la desconexión de la VMNI; nivel de PaCO₂; número y gravedad de ingresos previos por exacerbación de la EPOC, especialmente episodios previos de acidosis respiratoria; hipoventilación inducida por la oxigenoterapia; documentación de hipoventilación nocturna asociada; hipercapnia sintomática, etc.

Variables

Los siguientes datos fueron recogidos de forma prospectiva en el momento inicial: datos demográficos (edad, sexo), espirométricos (en los 6 meses anteriores o posteriores al alta), índice de comorbilidad de Charlson, número total de días total hospitalizados por causa respiratoria en el año previo, gasometría arterial en el momento del inicio de la VMNI, estancia durante la hospitalización inicial y necesidad de tratamiento al alta con oxigenoterapia domiciliaria, CPAP y/o VMNI.

Los desenlaces que se midieron fueron: 1) rehospitalizaciones por causa respiratoria en el año siguiente, 2) muerte por todas las causas; 3) tiempo transcurrido desde el alta hasta el fallecimiento. En caso de no fallecer, tiempo hasta el último contacto, y 4) tiempo transcurrido desde el alta hasta el nuevo ingreso. En caso de no suceder la nueva hospitalización, tiempo hasta el fallecimiento o hasta el último contacto. La mortalidad.

Análisis de datos

Estadística descriptiva: Las variables cualitativas se expresan mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se describieron mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, DE o rango intercuartílico.

Estadística analítica

Para cada uno de los 2 tiempos, tiempo hasta la primera hospitalización por causa respiratoria y tiempo hasta la muerte por todas las causas o último control, se realizaron los siguientes análisis: 1) descripción del tiempo hasta el evento desarrollando las curvas de supervivencia mediante el método actuarial, los datos pronósticos están expresados como probabilidad de supervivencia a un año, presentándose junto con sus intervalos de confianza al 95%, en el caso de la supervivencia se considera un evento la muerte por cualquier causa. 2) La regresión de riesgos proporcionales de Cox se empleo para estudiar la asociación univariante entre las variables independientes y el «tiempo hasta el evento». Se completó el estudio con una regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox, donde para obtener un modelo final se consideraron aquellos factores de riesgo con resultado inferior a $p < 0,15$ en el univariante y se utilizó el criterio de selección por pasos hacia delante (stepwise selection). Los modelos fueron valorados según su capacidad predictiva, el área bajo la curva se utilizó para valorar la capacidad discriminadora de los modelos y el coeficiente de determinación para su rendimiento¹⁶. Se calcularon los hazard ratio asociados para las variables independientes del modelo final, presentándose junto con sus IC al 95%. El paquete estadístico utilizado fue: Stata version 10.1 (StataCorp, College Station, Texas).

Resultados

Durante el tiempo del estudio hubo 140 hospitalizaciones en 120 pacientes por exacerbación de la EPOC que recibieron VMNI en agudos. Solo se cuenta la primera hospitalización de cada uno

de ellos, y las posteriores son uno de los desenlaces del estudio (necesidad de rehospitalizaciones). De los 120 pacientes, 93 sobrevivieron al ingreso y todos ellos fueron seguidos tras el alta. Cuatro pacientes de estos 93 precisaron intubación orotraqueal para superar el fallo ventilatorio asociado a la exacerbación de la EPOC. De los 93 pacientes, solo hubo 4 que tengan seguimiento inferior a 365 días, en concreto: 78, 273, 290 y 311 días. La mediana del tiempo de seguimiento de esta cohorte fue de 19,4 meses (RIC: 7,2-38,0).

En la **tabla 1** se muestran las características de los pacientes. Según la clasificación GOLD 18 pacientes tenían una EPOC muy grave (estadio IV), 41 una EPOC grave (estadio III) y 34 una EPOC moderada (estadio II). Los valores del índice de Charlson en función del estadio GOLD fueron: estadio IV: $1,44 \pm 0,73$; estadio III: $1,78 \pm 0,92$ y estadio II: $2,38 \pm 1,39$. Las diferencias entre los estadios II y IV fueron significativas ($p=0,165$), no así entre los estadios II-III y III-IV.

Tras el alta 79 pacientes fueron dados de alta con oxigenoterapia domiciliaria, a los 3 meses la mantenían el 51% de los pacientes que estaban vivos en ese momento. Doce pacientes que fueron diagnosticados de síndrome de apnea-hipopnea del sueño recibieron tratamiento con CPAP y otros 14 fueron dados de alta en tratamiento con VMNI, en total 28% de los pacientes de la serie recibieron tratamiento con uno u otro sistema. El grupo que fue dado de alta con VMNI a domicilio tenía un FEV₁ más bajo y precisó más días de VMNI antes del *weaning* (**tabla 2**). Además, aunque de forma no significativa, presentó acidosis respiratoria más grave antes de iniciar la VMNI y había precisado más hospitalizaciones por causa respiratoria en el año previo.

Reingresos hospitalarios

Durante el año siguiente al alta, 61 pacientes (66%) precisaron un nuevo ingreso por causas respiratorias. La media de hospitalización fue de 7 días (IQR: 0-16). La media hasta la primera hospitalización fue 172 días (IC 95%: 93-236).

La **figura 1** muestra la curva por el método actuarial para el primer ingreso hospitalario. En el análisis univariante los factores asociados al incremento del riesgo de reingreso hospitalario por causa respiratoria fueron: un valor más elevado de PaCO₂ en el momento previo a iniciar la VMNI, un valor más bajo de FEV₁% y una elevada estancia media durante la hospitalización (**tabla 3**).

En el análisis multivariante, un valor bajo de FEV₁% ($p=0,0008$) y una elevada estancia media durante la hospitalización ($p=0,0100$) se asociaron de forma independiente con un elevado riesgo de reingreso hospitalario (**tabla 4**). La capacidad

Tabla 1
Características basales de los pacientes

Edad (años)	70,7 ± 6,5
Sexo (M:F)	83:10
Índice de Charlson	1,91 ± 1,11
FVC, L (%) (n=85)	1,94 ± 0,57 (62,5 ± 16,2%)
FEV ₁ L (%) (n=85)	1,06 ± 0,38 (43,4 ± 14,02%)
Estancia hospitalaria del episodio de exacerbación (días)	16,04 ± 8,6
Días de hospitalización en el año previo a la exacerbación índice	6,92 ± 14,6
pH*	7,24 ± 0,07
PaCO ₂ * (mmHg)	94,4 ± 21,4
Oxigenoterapia domiciliaria al alta	79 (85%)

VMNI: ventilación mecánica no invasiva. Datos mostrados con media y desviación estándar.

* Previo al inicio de la VMNI.

Tabla 2
Características diferenciales de los pacientes, según fueron dados de alta con o sin VMNI a domicilio (VMD)

	VMD	No VMD	p
N	14	79	
Edad (años)	71,3 ± 3,3	70,7 ± 6,9	0,5867
FEV ₁ (L)	0,79 ± 0,27	1,11 ± 0,37	0,0048
FEV ₁ (%)	35,7 ± 12,7	45,3 ± 13,8	0,0229
pH*	7,23 ± 0,07	7,24 ± 0,07	0,8027
PaCO ₂ (mmHg)*	106,7 ± 32,5	92,3 ± 18,2	0,1276
Duración de la VMNI en el ingreso inicial (días)	14,9 ± 9,9	4,7 ± 5,0	0,0020
Número de hospitalizaciones en el año previo a la exacerbación índice	0,93 ± 1,6	0,59 ± 1,2	0,3693

Datos mostrados con media y DE.

* Previo al inicio de la VMNI.

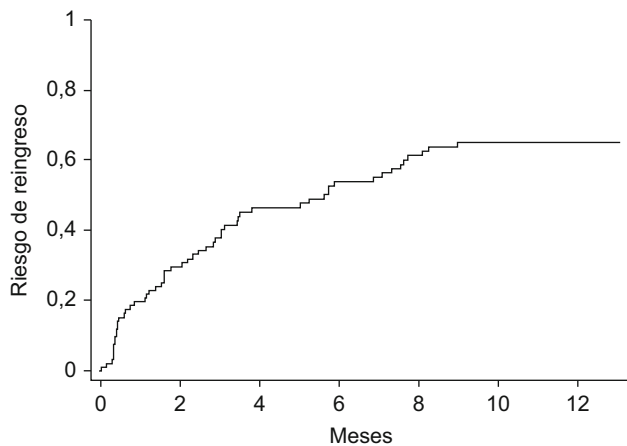


Figura 1. Curva de reingresos por el método actuarial. La figura muestra en el eje de coordenadas la proporción en tanto por uno de pacientes con reingreso por exacerbación de la EPOC, y en el eje de abscisas el tiempo en meses de seguimiento.

Tabla 3
Variables asociadas a rehospitalización. Análisis univariante

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Estancia hospitalaria	1,052 (1,021-1,083)	0,0007
Edad	1,034 (0,991-1,078)	0,1188
pH*	0,084 (0,001-4,797)	0,2301
PaCO ₂ *	1,020 (1,005-1,034)	0,0074
FEV ₁ %	0,960 (0,939-0,980)	0,0002
Días de hospitalización en el año previo	1,014 (0,998-1,030)	0,0771
Charlson	1,063 (0,859-1,315)	0,5763
Oxigenoterapia domiciliaria tras el alta	1,383 (0,626-3,056)	0,4223
VMNI domicilio y/o CPAP	0,754 (0,417-1,363)	0,3495
VMNI domicilio	1,649 (0,868-3,134)	0,1266

* Previo al inicio de la VMNI.

discriminativa del modelo (área bajo la curva) fue de 0,7601 con un R² de 0,334.

Se hizo el mismo análisis excluyendo a los 14 pacientes que recibieron tratamiento con VMD, y los resultados fueron muy similares (tabla 4). La capacidad discriminativa del modelo fue de 0,6955 con un R² de 0,279.

Supervivencia

La probabilidad de supervivencia al año (método de Kaplan-Meier) fue de 0,69 (IC95%: 0,59-0,78). Durante el seguimiento (la mediana del tiempo de seguimiento de esta cohorte fue de 19,4

meses) la mortalidad fue del 52,7%. La curva de supervivencia por el método actuarial se muestra en la figura 2.

En el análisis univariante se asociaron con un incremento del riesgo de mortalidad valores bajos de pH y elevados de PaCO₂ en el momento previo a iniciar la VMNI, el FEV₁ bajo, edad elevada, estancia media prolongada y la utilización de tratamiento con VMD tras el alta (tabla 5). En el análisis multivariante la edad (p=0,0228), la PaCO₂ antes del inicio de la VMNI (p=0,0005) y los días de hospitalización en el año previo (p < 0,0001) se asociaron de forma independiente con un elevado riesgo de mortalidad (tabla 6). La capacidad discriminativa del modelo (área bajo la curva) fue de 0,664 con un R² de 0,218.

Se hizo el mismo análisis excluyendo a los 14 pacientes que recibieron tratamiento con VMD, y los resultados fueron muy similares (tabla 6). La capacidad discriminativa del modelo fue de 0,7717 con un R² de 0,3304.

Excluyendo del análisis los 12 pacientes en los que se asoció a la EPOC a un síndrome de apnea del sueño no se modificaron los resultados de los 2 eventos en estudio.

Discusión

Existen pocos trabajos en la literatura que evalúen el pronóstico a largo plazo de los pacientes con EPOC que sufren exacerbaciones graves que requieren VMNI, y la mayor parte de ellos fueron publicados hace más de 4 años y se refieren a series de hace casi 10 años. En los últimos años hemos asistido a cambios significativos en el tratamiento de la EPOC, que justifican la realización de este estudio.

En el trabajo previo con mayor número de pacientes¹², la necesidad de rehospitalización y la mortalidad al año fueron el 80% y 49% respectivamente. En el estudio SUPPORT¹¹, realizado en una población de pacientes con exacerbaciones de la EPOC y PaCO₂ ≥ 50 mmHg, y publicado antes de la generalización de la VMNI en las exacerbaciones de la EPOC, la mortalidad al año del alta hospitalaria fue del 44%. En ambos trabajos mortalidades sustancialmente superiores a las obtenidas en nuestro estudio. En otros trabajos previos la mortalidad al año en este subgrupo de pacientes que habían recibido tratamiento con VMNI para una agudización de la EPOC fue del 16,7¹⁰, 31¹⁷ y el 38,4%¹⁸, las 2 últimas con cifras más parecidas a las de nuestro estudio. La reducida mortalidad en el estudio de Bardi podría ser atribuida al reducido tamaño de su muestra: 15 pacientes, que pueden hacer los datos poco consistentes.

La comparación de las diferentes series de pacientes con EPOC grave en insuficiencia respiratoria crónica y en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria sugiere un incremento en la supervivencia en las series más modernas comparadas con las más antiguas¹⁹. Entre las causas se citaban entre otras, la introducción de nuevos tratamientos broncodilatadores, la utilización de la

Tabla 4
Análisis multivariante de factores de riesgo de rehospitalización

Variables	n=93, incluye pacientes con VMD		n=79, no incluye pacientes con VMD	
	Hazard Ratio (IC 95%)	p	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Estancia hospitalaria	1,042 (1,010-1,074)	0,0100	1,068 (1,028-1,110)	0,0007
FEV ₁ %	0,964 (0,944-0,985)	0,0008	0,964 (0,941-0,988)	0,0031
	Harrell's C=0,7601; R ² : 0,334		Harrell's C=0,6955 R ² =0,279	

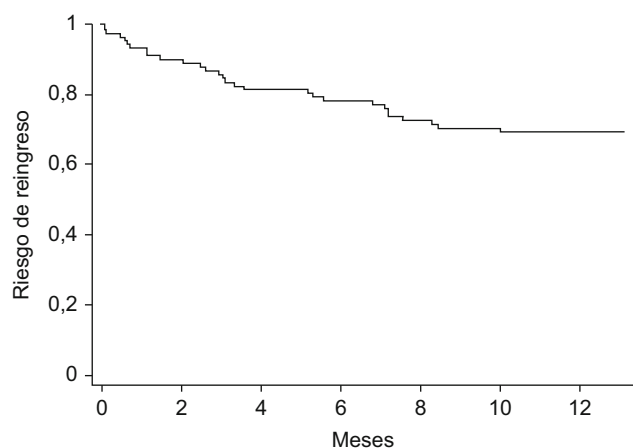


Figura 2. Supervivencia por el método actuarial. Supervivencia a un año por el método actuarial en pacientes que fueron tratados con VMNI y sobrevivieron al alta (en meses).

rehabilitación pulmonar, el descenso del tabaquismo y un mejor manejo de las comorbilidades. En este sentido por ejemplo, en ninguno de los trabajos anteriores^{9-12,17,18}, los pacientes recibieron tras el alta tratamiento de forma habitual con broncodilatadores de larga vida media: beta2 agonistas y anticolinérgicos, que solos o asociados a corticoides inhalados, han demostrado en numerosos trabajos una reducción de la necesidad de hospitalización y en un trabajo reciente incluso de la mortalidad²⁰⁻²².

En nuestro trabajo 14 pacientes (15%) recibieron tratamiento tras el alta con VMNI. En nuestro grupo^{14,15} la decisión de iniciar tratamiento con VMNI tras el alta no fue aleatoria y descansó en la mayoría de las ocasiones en la tolerancia a la desconexión de la VMNI, nivel de PaCO₂, ingresos previos, hipoventilación inducida por la oxigenoterapia, etc. Así el grupo que fue dado de alta con VMNI tenía una EPOC más grave (medida por FEV₁) y precisó muchos más días de VMNI durante la hospitalización. Aunque la realidad es que la evidencia publicada no respalda de forma entusiasta la indicación de iniciar tratamiento con VMNI domiciliaria en la EPOC grave^{15,23,24}, algunos autores lo proponen en el subgrupo de pacientes con las características comentadas¹³. En el estudio europeo de prevalencia de la ventilación mecánica domiciliaria no invasiva²⁵, el 36% del total de pacientes con ventilación domiciliaria en Europa en el año 2001 lo representaban las enfermedades pulmonares (fundamentalmente EPOC, pero también bronquiectasias y fibrosis quística), y en países como Italia este grupo superaba el 50%, y más recientemente en un estudio de prevalencia realizado en la Comunidad Valenciana la EPOC suponía la primera causa de VMNI domiciliaria²⁶.

Así mismo, de los 93 pacientes, 12 tenían un diagnóstico confirmado de SAHS, dado que no se hizo estudio de sueño a los 93 pacientes, no es posible saber con exactitud cuales tenían un SAHS y cuáles no. En el análisis univariante el recibir tratamiento tras el alta con VMNI domicilio y/o CPAP no se asoció a rehospitalización [0,754 (IC95%: 0,417-1,363)] ni a mortalidad

Tabla 5
Variables asociadas a mortalidad. Análisis univariante

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	p
Estancia hospitalaria	1,032 (1,000-1,065)	0,0480
Edad	1,100 (1,044-1,158)	0,0003
pH*	0,018 (0,001-0,533)	0,0202
PaCO ₂ *	1,025 (1,012-1,038)	0,0001
FEV ₁ %	0,975 (0,954-0,996)	0,0211
Días de hospitalización en el año previo	1,028 (1,011-1,045)	0,0011
Charlson	1,011 (0,799-1,279)	0,9293
Oxigenoterapia domiciliaria	0,960 (0,465-1,984)	0,9127
VMNI domicilio y/o CPAP	0,951 (0,511-1,768)	0,8731
VMNI domicilio	2,413 (1,250-4,660)	0,0087

* Previo al inicio de la VMNI.

[HR: 0,951 (IC95%: 0,511-1,768)], por tanto parece poco probable que la presencia de estos pacientes influyeran en los resultados. Además excluyendo del análisis los 12 pacientes en los que se asoció a la EPOC a un síndrome de apnea del sueño no se modificaron los resultados de los 2 eventos en estudio. Aunque en el estudio multivariante el recibir tratamiento con VMNI no se asoció a una reducción del riesgo de ninguno de los 2 desenlaces medidos en el trabajo, nuestro diseño no permite responder a esta pregunta y su respuesta vendrá tras la finalización de los estudios en marcha con diseño de ensayo clínico.

En cuanto a los factores asociados a los eventos: necesidad de rehospitalización y/o mortalidad, solo el trabajo de Chu¹² los ha evaluado en este subgrupo de pacientes. En su mayor parte hacían referencia a la gravedad de la enfermedad de base (disnea, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, IMC, índice de Katz), de igual forma, en nuestro trabajo el FEV₁ y la estancia media en el ingreso fueron factores asociados independientes de necesidad de hospitalización y la edad, PaCO₂ y necesidad de hospitalización en el año previo se asociaron de forma independiente a mortalidad. En un trabajo reciente²⁷, también con un grupo de pacientes con EPOC grave, dados de alta, en el año siguiente el 60,6% precisaron un reingreso, cifra muy parecida a la nuestra, y se encontraron como factores de riesgo de reingreso un FEV₁ bajo, una mala calidad de vida medida mediante el test de calidad de vida de Saint George y la ansiedad medida mediante el «Hospital anxiety and depresión».

Frente a lo que cabía esperar^{28,29}, la comorbilidad medida por el índice de Charlson no fue ni en el estudio univariante ni el multivariante un factor predictor de mortalidad y/o necesidad de hospitalización tras el alta. Esto podría indicar que en este subgrupo de pacientes con EPOC muy grave, el pronóstico está determinado en su mayor parte por la propia enfermedad respiratoria. Además la comorbilidad medida mediante el índice de Charlson fue significativamente mayor en los pacientes con GOLD II que en los pacientes con GOLD IV, probablemente indicando que para que los pacientes con EPOC moderado presenten agudizaciones muy graves deben tener comorbilidades asociados, especialmente cardíacas³⁰. Sin embargo debe tenerse en cuenta que tanto el tamaño muestral de nuestro estudio, como que la única herramienta utilizada para medir la

Tabla 6
Análisis multivariante de factores de riesgo de mortalidad

Variables	N=93, incluye pacientes con VMD		N=79, no incluye pacientes con VMD	
	Hazard Ratio (IC 95%)	p	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Edad	1,067 (1,009-1,129)	0,0238	1,097 (1,030-1,168)	0,0038
PaCO ₂ *	1,029 (1,012-1,045)	0,0005	1,029 (1,010-1,047)	0,0022
Días de hospitalización en el año previo	1,042 (1,023-1,060)	< 0,0001	1,039 (1,018-1,060)	0,002
	Harrell's C=0,664 con un R ² de 0,218		Harrell's C=0,7717, R ² =0,3304	

* Previo al inicio de la VMNI.

comorbilidad fuera el índice de Charlson puede limitar este tipo de afirmaciones.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar el tamaño muestral, así como que no se incluyeran variables que se han asociado de forma pronóstica a la EPOC en numerosos estudios como el IMC o la disnea o que la comorbilidad se midiera solo por el índice de Charlson. Además un subgrupo de pacientes, muy significativo para el tamaño de la muestra, recibió tratamiento con VMNI o CPAP. Sin embargo no creemos que estas modifiquen nuestras conclusiones. Probablemente esta situación junto con la complejidad e inestabilidad de las variables estudiadas genera modelos pronósticos con moderado rendimiento estadístico (R²) pero con áreas bajo la curva (0,7601; 0,664) que permiten su utilización como modelos predictivos que ayuden en la toma de decisiones con este tipo de pacientes.

En conclusión, en nuestro estudio aunque los pacientes con EPOC que superan una agudización grave que ha precisado VMNI presentan una alta mortalidad y necesidad de rehospitalización en el año siguiente al alta, esta es inferior a otros estudios anteriores. Los marcadores de gravedad de la enfermedad de base y de la propia agudización se asocian a un incremento del riesgo de mortalidad y de necesidad de rehospitalización y podrían utilizarse para la aplicación en este subgrupo de pacientes de programas específicos de seguimiento.

Financiación

Estudio financiado en parte por el CIBER Enfermedades Respiratorias.

Bibliografía

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, 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.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol.* 2008;44:271-81.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 2001;17:928-33.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gísbert R. Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and COPD. *Chest.* 2002;121:1449-1455.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59:387-95.
- Soler-Cataluña 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;60:925-31.
- Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:185.
- Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;326:956.
- Confalonieri M, Parigi P, Scartabellati A, Aiolfi S, Scorsetti S, Nava S, et al. Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 1996;9:422-30.
- Bardi G, Pierotello R, Desideri M, Valdisserri L, Bottai M, Palla A. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J.* 2000;15:98-104.
- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
- Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax.* 2004;59:1020-5.
- Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of COPD: what happens after hospital discharge? *Thorax.* 2004;59:1006.
- Echave-Sustaeta JM, García Luján R, Pérez Pérez V. Controversias en ventilación mecánica domiciliaria: el paciente con EPOC estable. *Mon Neumomad.* 2007;11:129-38.
- Budweiser S, Jorres RA, Pfeifer M. Noninvasive home ventilation for chronic obstructive pulmonary disease: indications, utility and outcome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2008;14:128-34.
- Harrell Jr FE. Regression modeling strategies. New York: Springer-Verlag; 2001.
- Vitacca M, Clini E, Rubini F, Nava S, Foglio K, Ambrosino N. Non-invasive ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short- and long-term prognosis. *Intensive Care Med.* 1996;22:94-100.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax.* 2001;56:708-12.
- Rennard S, Carrera M, Agustí AGN. Management of chronic obstructive pulmonary disease: are we going anywhere? *Eur Respir J.* 2000;16:1035-6.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al., UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al., TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al., Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:545-55.
- Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J.* 2007;30:293-306.
- Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Noninvasive home ventilation for chronic obstructive pulmonary disease: indications, utility and outcome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2008;14:128-34.
- Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J.* 2005;25:1025-31.
- Chiner E, Llombart M, Martínez-García MA, Fernández-Fabrellas E, Navarro R, Cervera A. en representación del Grupo de Trabajo de SAHS y VMNI de la Sociedad Valenciana de Neumología. Ventilación mecánica no invasiva en la Comunidad Valenciana: de la teoría a la práctica. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:118-22.
- Gudmundsson G, Gíslason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brøndum E, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J.* 2005;26:414-9.
- Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest.* 2005;127:1904-10.
- Chen Y, Stewart P, Dales R, Johansen H, Bryan S, Taylor G. In a retrospective study of chronic obstructive pulmonary disease inpatients, respiratory comorbidities were significantly associated with prognosis. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1199-205.
- Villar Alvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:387-93.