



Impacto de las agudizaciones e ingresos en la EPOC

Aurelio Arnedillo Muñoz

UGC de Neumología y Alergia, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

RESUMEN

Palabras clave:
 Agudizaciones de la EPOC
 Hospitalizaciones
 Función pulmonar
 Calidad de vida
 Carga económica
 Mortalidad

En la historia natural de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hay períodos de incremento de los síntomas, que conocemos como agudizaciones de la EPOC (AEPOC), que en ocasiones precisan de ingreso hospitalario. Aunque todavía hay debate en cuanto a su definición, y ello ha generado una falta de homogeneidad en los múltiples estudios realizados, estas agudizaciones repercuten de manera muy negativa en los pacientes, y producen un deterioro clínico y de la función pulmonar a largo plazo. También conllevan una disminución de la calidad de vida, que se ve afectada a medio y largo plazo, y un coste socio-sanitario elevado, especialmente durante los ingresos hospitalarios. Finalmente, las AEPOC incrementan la mortalidad de los pacientes tanto a corto plazo, durante el ingreso hospitalario, como después de la hospitalización. Por todo lo anterior, prevenir las AEPOC se ha convertido en uno de los objetivos fundamentales en estos pacientes.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of exacerbations and admissions in chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Keywords
 COPD exacerbations
 Hospitalizations
 Pulmonary function
 Quality of life
 Economic burden
 Mortality

During the natural history of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), an increase in symptom severity can occur, called exacerbated COPD (ECOPD), sometimes requiring hospital admission. Although there is ongoing debate on the definition of ECOPD –leading to a lack of homogeneity in the numerous studies performed– exacerbations negatively affect patients, producing clinical and pulmonary function deterioration in the long term. Exacerbations also decrease quality of life in the medium- and long-term and have a high social and health cost, especially during hospital admission. Finally, ECOPD increases mortality in patients in the short-term, during hospital admission, and after discharge. In view of all of the above, prevention of ECOPD has become one of the main objectives in these patients.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, ocasionada por una reacción inflamatoria anómala, fundamentalmente al humo del tabaco. Esta limitación crónica al flujo aéreo ocasionará la aparición de síntomas, como tos, expectoración y disnea. Las exacerbaciones o agudizaciones de los pacientes con EPOC (AEPOC) consisten en un incremento agudo de estos síntomas, de manera mantenida, más allá de la variabilidad diaria, y que precisan un cambio de trata-

miento. Ésta es la definición más aceptada actualmente de las AEPOC^{1,2}. En esta definición quedan cuestiones por resolver, como por ejemplo qué entendemos por un empeoramiento mantenido de los síntomas. Estos autores explicaban que se entendía por empeoramiento mantenido aquél que se prolongaba durante más de 24 horas, pero no podían excluir algunos pacientes con empeoramiento más agudo, con menos de este tiempo. De todo ello, se deduce lo imprescindible de la definición, ante la falta de marcadores clínicos claros³. Esta dificultad en hallar una definición clara se manifiesta cuando analizamos distintos estudios, así como ensayos clínicos de importancia rele-

Correo electrónico: aure152@separ.es

vante. Algunos autores definen las AEPOC sólo a partir de criterios sintomáticos, mientras que en otros casos se asumen como agudizaciones las circunstancias que han requerido hospitalización o cambios en el tratamiento, habitualmente la utilización de esteroides y/o anti-bióticos³. Algunos autores han indicado que la definición de AEPOC debería incluir el concepto inflamatorio^{3,4}, ya que durante las AEPOC se produce un incremento de la respuesta inflamatoria no sólo en el pulmón, sino también en el ámbito sistémico que puede afectar a otros órganos y ser causa de complicaciones.

Estas AEPOC pueden llegar a ser graves y requerir la hospitalización del paciente. Hay una serie de factores de riesgo para el desarrollo de agudizaciones graves, entre las que se incluyen la existencia previa de un volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV_1) bajo, hipoxemia sin tratamiento, hipercapnia, existencia de comorbilidades y presencia de síntomas respiratorios graves⁵⁻⁷.

La frecuencia de estas AEPOC tampoco es bien conocida, pero están claramente infraestimadas. Langsetmo et al⁸ estudiaron a 421 pacientes con EPOC, que recogían los síntomas en un diario. Estos autores observaron que el número de agudizaciones por paciente y año fue de 2,7, pero sólo se notificaron 0,8 agudizaciones por paciente/año. Ello supuso un empeoramiento del estado de salud de los pacientes en un 48% en el caso de AEPOC no informadas y de un 52% en el caso de las informadas. Por tanto, incluso las AEPOC no notificadas tiene una repercusión significativa en los pacientes.

Las AEPOC actualmente se consideran como episodios muy importantes en la historia natural de los pacientes con EPOC, que repercuten en muchos aspectos de la enfermedad e incrementan la morbimortalidad de los pacientes, de ahí que la prevención de estas AEPOC sea un objetivo prioritario, recogido en las principales guías de consenso^{1,9}.

Repercusiones de las AEPOC

Las consecuencias de las AEPOC son múltiples tanto en los síntomas, función pulmonar, calidad de vida y, lo que es importante, en el incremento de la morbimortalidad de los pacientes. Además, conllevar un coste socioeconómico muy importante, que se ve incrementado cuando el paciente precisa un ingreso hospitalario. A continuación analizaremos con más detalle estas repercusiones.

Repercusión en los síntomas respiratorios

Durante las agudizaciones se produce un incremento de los síntomas respiratorios habituales de la EPOC. Además de estos síntomas, pueden asociarse otros, como el aumento de la temperatura corporal, signos y síntomas derivados de la hipoxemia y/o de la hipercapnia y otros derivados de la descompensación de enfermedades comórbidas del paciente y que van a influir en la gravedad de esta AEPOC.

Sin embargo, las consecuencias clínicas de las exacerbaciones no sólo se limitan al episodio agudo, sino que tienen consecuencias clínicas a largo plazo, especialmente en la disnea y la capacidad de ejercicio. En un estudio reciente, Cote et al¹⁰ estudiaron a 205 pacientes con EPOC (FEV_1 de $43 \pm 15\%$), durante 2 años y compararon los que se agudizaban (130 pacientes con 352 AEPOC) con el resto, en términos de función pulmonar (FEV_1), capacidad de ejercicio (prueba de marcha de 6 minutos), disnea e índice de masa corporal (índice BODE). Los autores observaron que los pacientes con exacerbaciones tenían un deterioro mayor en el grado de disnea medido por la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) durante todo el seguimiento, con un aumento de 0,33 puntos al cabo de los 2 años ($p = 0,009$). Este efecto en la disnea fue más llamativo en los pacientes con frecuentes (más de una) exacerbaciones, en los que la mMRC empeoró un 16%, frente al 7,9% de los pacientes con una sola exacerbación ($p = 0,009$). Además, hubo un deterioro en la capacidad de ejercicio medido por la prueba de marcha de los 6 minutos, con una disminu-

ción de la distancia recorrida de 74 metros a los 2 años ($p = 0,00004$) en los pacientes exacerbadores, con lo que se concluye que las exacerbaciones tienen un impacto en la percepción de los síntomas en la fase estable.

En un estudio retrospectivo, Anzueto et al¹¹ observaron que los pacientes con menos exacerbaciones durante 1 año presentaban una mejoría en el índice transicional de disnea (≤ -1 unidad, diferencia mínima clínicamente importante), frente a los que presentaban más exacerbaciones.

En este sentido, Kirsten et al¹² describieron una mejoría de la disminución de la capacidad de ejercicio después de realizar un programa de rehabilitación, concluyendo que el deterioro clínico puede ser parcialmente revertido con intervenciones terapéuticas como la rehabilitación respiratoria.

Repercusión en la función pulmonar

Durante las AEPOC se produce un aumento de los fenómenos inflamatorios y un deterioro del grado de obstrucción, con aumento de la hiperinsuflación, que produce un incremento de la disnea. No obstante, este deterioro funcional no sólo se produce en el momento agudo, sino que a largo plazo también hay repercusión de las agudizaciones en la función pulmonar.

La repercusión de las AEPOC en la función pulmonar la estudiaron Donaldson et al¹³, los cuales evaluaron la relación entre la frecuencia de las exacerbaciones y la caída de la función pulmonar en 109 pacientes (FEV_1 medio de 1 l [$0,7\text{-}1,3\text{ l}$]), mediante la medición del pico de flujo y síntomas. La tasa media de AEPOC fue de 2,92 agudizaciones/año. Los pacientes que presentaron más de 2,92 agudizaciones anuales se los consideró como exacerbadores frecuentes, mientras que los pacientes que presentaron menos de esta tasa se los consideró como exacerbadores infrecuentes. El FEV_1 fue evaluado durante 4 años, a diario, en el domicilio del paciente, sólo en 32 pacientes (debido a falta de fondos para medirlo en más pacientes). De éstos, 16 eran exacerbadores frecuentes y otros 16, infrecuentes. El grupo de exacerbadores frecuentes era más joven (mediana de edad de 61,6 frente a 71,5 años; $p = 0,03$) y presentaba un número mayor de fumadores activos (9/16 frente a 1/16, respectivamente). La tasa de caída media del FEV_1 fue mayor en el grupo de exacerbadores frecuentes que en el de exacerbadores infrecuentes (40,1 frente a 32,1 ml/año; $p = 0,05$). Esta tasa de caída del FEV_1 era mayor en el grupo de exacerbadores, independientemente del hábito tabáquico.

Si se estratificaba a los pacientes en dos grupos, con menos de 1,5 o con más de 1,5 agudizaciones anuales, las diferencias eran mayores (25,3 frente a 46,1 ml/año; $p < 0,001$).

De manera similar, el pico de flujo espiratorio (PEF) mostró una caída más rápida en 46 exacerbadores frecuentes frente a 63 infrecuentes (2,94 frente a 0,72 ml/min/año; $p < 0,001$).

La causa de este descenso más acusado de la función pulmonar no está clara. Se postula que la inflamación más intensa que se produce durante las agudizaciones podría ser la causa de esta caída acelerada. También parece que los pacientes que más se agudizan tienen una colonización mayor de sus vías aéreas, y esta persistente colonización bacteriana estaría relacionada con la gravedad de la inflamación de la vía aérea¹⁴.

Repercusión en la calidad de vida

La calidad de vida en los pacientes con EPOC se encuentra afectada, probablemente, por la concurrencia de múltiples factores, entre los que se encuentran la limitación al esfuerzo, los síntomas y la personalidad del paciente (fig. 1)¹⁵.

Las agudizaciones tienen un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes con EPOC, tanto a corto, como a largo plazo.

Aaron et al¹⁶ estudiaron a 66 pacientes agudizados, y observaron que las AEPOC tenían un impacto en la calidad de vida a corto plazo

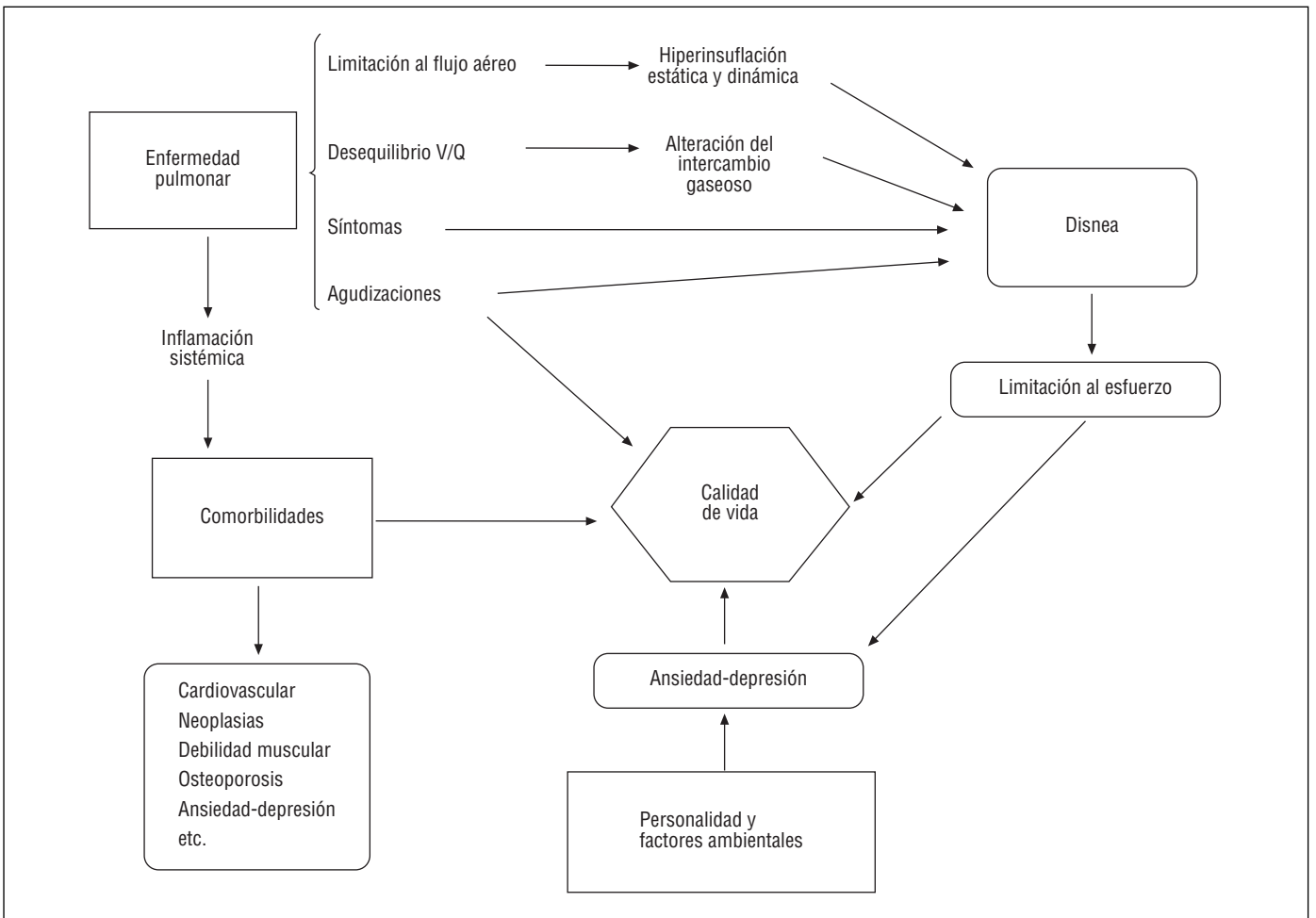


Figura 1. Factores que afectan la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. V/Q: ventilación perfusión.

evaluado por el cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas (CRDQ, del inglés *chronic respiratory disease questionnaire*), que mejoraba a los 10 días de tratamiento. Esta mejoría fue significativa en los

49 pacientes que no presentaron nuevas agudizaciones, mientras que en los 17 pacientes que tuvieron recaídas, la puntuación del cuestionario no mejoró (fig. 2).

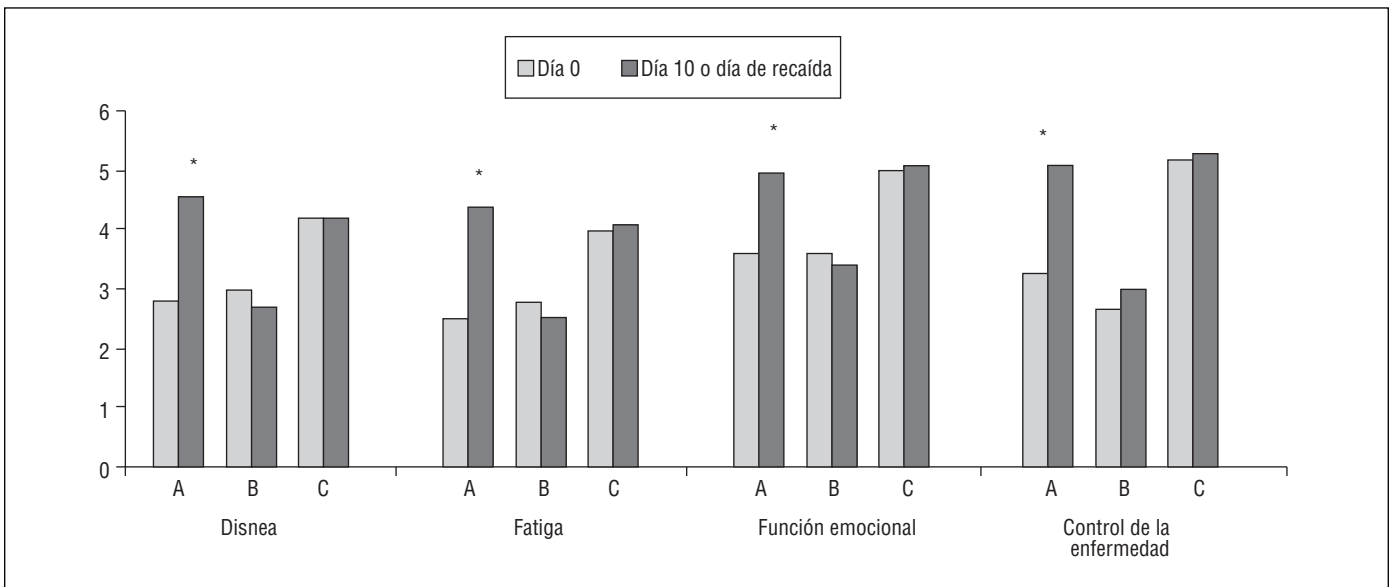


Figura 2. Puntuaciones medias de cada uno de los dominios del cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas (CRDQ). Se comparan los pacientes sin recaídas (A), con recaídas (B) y controles (C). *p < 0,001. Modificada de Aaron et al¹⁶.

Seemungal et al¹⁷ midieron la calidad de vida mediante el cuestionario de St. George (SGRQ) durante 1 año en 70 pacientes con EPOC moderada a grave. Se produjeron 190 agudizaciones en 61 pacientes. Se clasificó a los pacientes a partir de la mediana de agudizaciones como punto de corte, en exacerbadores frecuentes (3-8 AEPOC al año) o exacerbadores infrecuentes (0-2 AEPOC al año). La puntuación total y de cada componente fue significativamente peor en el grupo de exacerbadores frecuentes (puntuación total [diferencia media] [14,8, $p < 0,001$]; componente de síntomas [23,1, $p < 0,001$], actividades [12,2, $p = 0,003$], impacto [13,9, $p = 0,002$]). Estos hallazgos indican que los pacientes con más AEPOC durante 1 año empeoran más su calidad de vida que aquéllos con menos agudizaciones.

Más a largo plazo, Miravittles et al¹⁸ analizaron el impacto de las exacerbaciones en la calidad de vida en una cohorte de 336 pacientes seguidos durante 2 años y evaluados con el cuestionario de St. George. Tras ajustar por las características de los pacientes y por la época del año, los pacientes con EPOC grave (FEV₁ 50-35%) con 3 o más agudizaciones tenían un empeoramiento de su calidad de vida de casi dos puntos de cuestionario más por año que el resto de pacientes ($p = 0,042$). Sin embargo, en los pacientes más graves (FEV₁ < 35%) no se observó mayor deterioro de la calidad de vida según el número de agudizaciones.

Otro aspecto importante es el tiempo hasta la recuperación del estado de salud tras una agudización. Spencer y Jones¹⁹ midieron la calidad de vida mediante el SGRQ en 438 pacientes con EPOC tras experimentar una agudización infecciosa. Este cuestionario se realizó también a las 4, 12 y 26 semanas de la agudización. La puntuación fue peor durante la presentación de la exacerbación y mejoró más rápidamente en las primeras 4 semanas (media 8,9 unidades; intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,5-11,5; $p < 0,0001$) y posteriormente continuó mejorando durante al menos 8 semanas. Sin embargo, la recuperación completa tras una AEPOC fue de más de 3 meses. Por tanto, parece haber dos etapas en la recuperación de la calidad de vida tras una AEPOC. Una primera fase de recuperación rápida y una segunda fase de recuperación más lenta, que puede verse retrasada si se produce una nueva agudización, y a veces puede no llegar a recuperarse totalmente.

En cuanto a la repercusión de las hospitalizaciones en la calidad de vida, Esteban et al²⁰ estudiaron a 611 pacientes con EPOC ambulatorios de manera prospectiva. Todos completaron el SGRQ al principio del estudio y los 391 supervivientes también lo completaron a los 5 años de seguimiento. Los pacientes que no tuvieron ingresos por AEPOC no presentaron cambios en la calidad de vida, frente a los que sí fueron hospitalizados durante el seguimiento, en los que la calidad de vida experimentó un empeoramiento significativo. Los cambios más llamativos fueron los observados en pacientes con 3 o más hospitalizaciones que aumentaron en 13,6 unidades la puntuación del SGRQ. En el análisis multivariante, tras ajustar por FEV₁, edad y comorbilidades, las hospitalizaciones fueron un predictor independiente de cambio en la calidad de vida.

De manera inversa, hay estudios que han demostrado que pacientes con peor calidad de vida presentan una probabilidad mayor de hospitalización²¹ y de agudización²². En el estudio ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease), diseñado para evaluar el efecto de la fluticasona inhalada en pacientes con EPOC durante 3 años, uno de los parámetros que se midió fue la calidad de vida mediante el SGRQ, cada 6 meses durante los 3 años del estudio. La peor calidad de vida medida inicialmente predijo mayores tasas de agudizaciones durante los 3 años de seguimiento. Además, como ya se ha descrito en otros estudios, las agudizaciones frecuentes se asociaron a un empeoramiento más rápido de la calidad de vida²².

Repercusiones económicas de las agudizaciones y hospitalizaciones

La prevalencia de la EPOC en España es del 10,2% de la población entre 40 y 80 años²³ y actualmente constituye la quinta causa de

muerte en países industrializados. Además, es una enfermedad infra-diagnosticada, en la que los pacientes suelen mostrar habitualmente síntomas y suponen un motivo de consulta no desdeñable, tanto en atención primaria como en atención especializada. Además, estos pacientes presentan agudizaciones que pueden conllevar un ingreso hospitalario. Todos estos factores hacen que el coste de la EPOC a los servicios de salud sea elevada²⁴.

La mayoría de los costes directos (los derivados de la asistencia sanitaria y la medicación) de la EPOC están representados por los ingresos hospitalarios, la medicación y la oxigenoterapia, y la magnitud de este coste está relacionado con la gravedad de la enfermedad, la edad, el estado de salud y el nivel asistencial²⁵⁻²⁷. En los pacientes con EPOC grave los costes pueden ser entre 4 y 17 veces más que en las EPOC leves²⁴.

Según el National Heart, Lung and Blood Institute de Estados Unidos, el coste directo estimado de la EPOC en 1993 fue más de 15,5 mil millones de dólares, de los cuales la hospitalización representaba 6,1 mil millones de dólares²⁶. En 2002 los costes directos e indirectos se estimaron en 32,1 mil millones de dólares, estando estas cifras infraestimadas, ya que en muchas ocasiones no se hace constar la EPOC como causa subyacente de muerte o como causa primaria de hospitalización²⁸.

En Europa el coste de la EPOC se estima en 38,7 mil millones de euros²⁹. Otra encuesta económica realizada en Norteamérica y Europa estima los costes (directos e indirectos) de la EPOC en 4.119 dólares por paciente y año, de los cuales el 56% se debe a los ingresos hospitalarios³⁰, el 16% era atribuido a la medicación y el 3%, a la oxigenoterapia³¹. En una revisión de Pauwels y Rabe³², los costes directos de la EPOC se estimaban en unos 209 millones de euros con 665 euros por paciente, suponiendo los ingresos más del 50% del gasto.

En cuanto a los costes indirectos, algunos estudios estiman que pueden representar más del 60% del coste total de la EPOC²⁵.

En España, en un estudio en 1.510 pacientes con EPOC seguidos durante 1 año, Miravittles et al³³ estimaron un coste medio anual por paciente de 1.876 dólares, aunque los pacientes con EPOC grave generaban más del doble del coste que los leves. Los gastos hospitalarios representaban el 43,8% del total; la medicación, el 40,8%, y las consultas y las pruebas complementarias, el restante 15,4%.

Masa et al³⁴ evaluaron, en España, el coste en 363 pacientes del estudio IBEREPOC de manera retrospectiva a través de un cuestionario referido al año previo. Una vez más, la asistencia hospitalaria fue el coste más elevado (41% del total), seguido del tratamiento farmacológico (37%). El coste de la EPOC grave fue 3 veces el de la EPOC moderada y 7 veces el de la EPOC leve, estimando un coste directo anual en España de 238,83 millones de euros (datos de 1997).

Las agudizaciones y los ingresos hospitalarios constituyen, por tanto, la principal fuente de gasto directo de la EPOC. Uno de los problemas que encontramos cuando se analizan estos estudios es que no hay una definición universalmente aceptada de AEPOC; por tanto, los datos varían si en la definición de AEPOC consideramos sólo criterios clínicos o consideramos la utilización de recursos sanitarios. Si consideramos la definición por criterios clínicos, las AEPOC pueden suponer en global entre el 40 y el 57% del coste directo de la enfermedad, y en pacientes graves puede llegar a suponer el 63%²⁴.

Durante las agudizaciones, se incrementan tanto los costes directos como los indirectos. La mayoría de los costes directos están en relación con el incremento en la medicación y el consumo de recursos sanitarios, mientras que los indirectos aumentan por la abstinencia laboral del paciente y/o el cuidador. Estos costes indirectos son difíciles de medir, sobre todo en lo que respecta al coste derivado de los cuidadores o miembros de la familia y de la pérdida de productividad³⁵.

Otro factor que influye de manera definitiva en los gastos ocasionados por las AEPOC es la gravedad de dicha agudización. En este sentido, Andersson et al³⁶ estudiaron en Suecia el coste de las agudizaciones en función de su gravedad. Dividieron las agudizaciones en: a) leves (automanejadas por el paciente); b) leves/moderadas (con-

tacto telefónico con los servicios de salud y/o uso de antibióticos/corticoides sistémicos); c) moderadas (visita a un centro sanitario), y d) grave (visita a servicios de urgencias o ingreso hospitalario). El coste medio por agudización fue de unos 13 euros para las leves, 38 euros para las leves/moderadas, 228 euros para las moderadas y 2.358 euros para las graves. En este estudio, los pacientes con peor función pulmonar experimentaban más AEPOC y esto también se reflejaba en el coste.

Oostenbrink y Rutten-van Mölken³⁷ estimaron el coste de las AEPOC en los Países Bajos y Bélgica, según las agudizaciones fueran leves, moderadas o graves, según criterio del médico que atendió al paciente. Del total de AEPOC, el 10% fueron graves; el 47%, moderadas, y el 43%, leves. El coste medio de estas agudizaciones fue de 4.007 euros, 579 euros y 86 euros, respectivamente. Las agudizaciones que se asociaban a ingresos hospitalarios supusieron el 90% del total del coste de la agudización. Los pacientes que presentaron un riesgo mayor para generar costes elevados fueron aquéllos con enfermedades concomitantes y aquéllos con incremento de disnea.

El coste económico de las agudizaciones también se acentúa en el período final de la vida de los pacientes; en este sentido, un estudio mostró que estos pacientes presentaban tasas mayores de ingresos (en unidades de cuidados intensivos) y costes mayores en sus últimos 6 meses de vida, comparado con pacientes con cáncer de pulmón³⁸.

En el momento actual, el infradiagnóstico e infratratamiento de los pacientes con EPOC, así como la insuficiente o inapropiada aproximación terapéutica, representa una causa importante del aumento del coste económico, tanto directo, como indirecto, de la enfermedad. El tratamiento adecuado y correcto de los pacientes con EPOC ha demostrado disminuir las AEPOC e ingresos hospitalarios, que constituyen la principal fuente del gasto de la enfermedad³⁹.

Repercusión en la morbimortalidad

Las agudizaciones constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con EPOC, y su impacto en la mortalidad se ha demostrado en múltiples estudios^{5,40-43}.

La mortalidad intrahospitalaria varía según las series desde menos del 10 y el 60%, en función de la gravedad de la población estudiada⁴⁴.

Múltiples autores han estudiado la mortalidad intrahospitalaria durante las AEPOC, y han identificado factores independientes asociados a esta mortalidad, como factores no respiratorios (especialmente cardiológicos), duración de la estancia en el hospital, edad avanzada, comorbilidad, estado nutricional, la presión parcial de dióxido de carbono (CO₂) en sangre arterial (PaCO₂) al ingreso, la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂), la existencia de signos de gravedad (cianosis,

asterixis, disminución nivel consciencia, etc.), disnea previa y la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴⁵⁻⁵⁴.

Estos factores pronósticos son muy variables entre los distintos estudios, probablemente debido a las diferencias entre la población estudiada, la duración del seguimiento, las variables medidas y los ámbitos de desarrollo de los estudios.

En un estudio llevado a cabo en Francia, en el que se incluyó a 794 pacientes con AEPOC, Roche et al⁵⁵ obtuvieron una mortalidad intrahospitalaria del 7,4%, aunque se excluyó a los pacientes que requirieron de manera inmediata ingreso en UCI o soporte ventilatorio. Mediante la asignación de una puntuación a factores relacionados con la mortalidad obtenida, estos autores desarrollaron una regla simple para predecir la mortalidad intrahospitalaria y la necesidad de soporte al alta después del ingreso. Los factores relacionados con esta mortalidad intrahospitalaria fueron la edad mayor o igual de 70 años, el grado de disnea antes de la agudización medida por la escala mMRC y una serie de signos clínicos de gravedad al ingreso, como cianosis, asterixis, alteración del estado neurológico, edema de extremidades inferiores o uso de musculatura accesoria (tabla 1). La mortalidad se incrementaba con el aumento de la puntuación.

Por otro lado, también se ha estudiado de modo exhaustivo la mortalidad tras la hospitalización por una agudización de la EPOC. Connors et al⁴⁰ observaron que los pacientes que precisaban ingreso hospitalario por AEPOC presentaban una mortalidad intrahospitalaria del 11%, y en aquéllos que superaron la hospitalización, la mortalidad al año fue del 43%. Almagro et al⁵ observaron una mortalidad al año del ingreso por AEPOC del 22%, cifra que ascendía al 36% a los 2 años.

Se han identificado numerosos factores de riesgo asociados a esta mortalidad mayor después de la hospitalización, como la edad^{40,42,43,45,46}, la PaCO₂^{42,43}, la relación de la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂)⁴⁰, el índice de masa corporal^{5,40}, la albúmina sérica⁴⁰, la comorbilidad asociada^{5,45}, la existencia de *cor pulmonale*^{40,45}, el estado funcional^{5,40,41}, la calidad de vida previa del pacientes²¹ y la tolerancia al ejercicio⁴⁶.

Todos estos hallazgos indican que el principal determinante de muerte tras hospitalización es la gravedad basal de la enfermedad. Sin embargo, a veces observamos pacientes con EPOC grave, que no suelen presentar agudizaciones, y menos que requieran ingresos hospitalarios. Esto hizo pensar a Soler-Cataluña et al⁴³ que los ingresos por AEPOC podrían constituir, en sí, un factor pronóstico de mortalidad tras la hospitalización, además de los factores relacionados con la situación basal de los pacientes. Estos autores siguieron durante 5 años a una cohorte de 304 pacientes varones, y observaron que la frecuencia de exacerbaciones aumentaba el riesgo de muerte, con independencia de otras variables pronósticas (fig. 3). En los pacientes que tenían 1-2 exacerbaciones graves atendidas en el hospital (visitas a

Tabla 1
Riesgo de mortalidad y necesidad de soporte posthospitalización, en función de la puntuación asignada a los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin riesgo inminente de muerte al ingreso

Parámetros	Puntuación	Riesgo de muerte (odds ratio)	Necesidad de soporte posthospitalización (odds ratio)	
Edad	< de 70 años	0		
	≥ de 70 años	1	3,7	
Signos de gravedad			3,4	
	Cianosis	Ninguno	0	1
	Asterixis	1-2 signos	2	5,1
	Alteraciones neurológicas	≥ de 3 signos	3	13,1
Edema de las EEII			2,9	
Uso de musculatura accesoria				
Grado de disnea (mMRC)	0-1	0	1	
	2-3	1	3,3	
	4-5	2	5,5	
Mujeres frente a varones			2,3	

EEII: extremidades inferiores; mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council. Modificada de Welte et al⁵⁹.

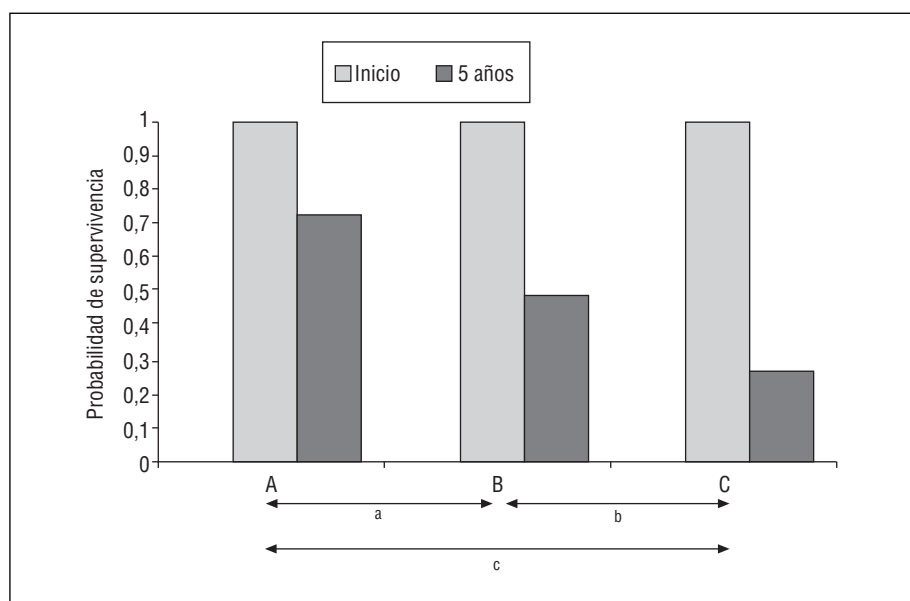


Figura 3. Probabilidad de supervivencia en función de la frecuencia de agudizaciones a los 5 años de seguimiento. A: pacientes sin agudizaciones. B: pacientes con 1-2 agudizaciones que requirieran tratamiento hospitalario. C: pacientes con 3 o más agudizaciones que requirieran tratamiento hospitalario. ^a $p < 0,0002$. ^b $p < 0,069$. ^c $p < 0,0001$. Modificada de Soler-Cataluña et al⁴³.

urgencias u hospitalizaciones), el riesgo de muerte se multiplicó por 2 (IC del 95%, 1,01-3,98) y en los frecuentadores (3 o más exacerbaciones al año) el riesgo de muerte aumentó por 4,13 (IC del 95%, 1,80-9,45) en relación con los casos que no presentaron ninguna agudización. La gravedad de la propia exacerbación también se asoció a una mortalidad mayor, de modo que los casos que precisaban ingreso tenían más mortalidad que los atendidos en urgencias sin necesidad de ingreso.

En cuanto a los pacientes reingresadores por EPOC, en un estudio reciente de Sanjaume et al⁵⁶, que estudiaron a 66 pacientes con uno o más ingresos en el año previo por AEPOC, se observó que sólo la hipercapnia y el índice de BODE fueron variables predictoras independientes de mortalidad.

De todo lo anterior, se deduce que, si conseguimos reducir la tasa de agudizaciones y sobre todo la tasa de ingresos por agudizaciones, podríamos reducir la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, esta deducción no se ha confirmada en uno de los grandes estudios diseñados para valorar si la administración de salmeterol/fluticasona podría reducir la mortalidad en pacientes con EPOC, el estudio TORCH (del inglés Towards a Revolution in COPD Health)⁵⁷. En este estudio, a pesar de conseguirse una reducción significativa de las agudizaciones, también de las agudizaciones graves y mejorar la calidad de vida, la reducción que se obtuvo en la mortalidad, que fue del 17,5%, no fue significativa ($p = 0,052$). El otro gran estudio de referencia, el estudio UPLIFT (del inglés Understanding Potencial Long-Term Impacts on Function with Tiotropium)⁵⁸ demostró como tiotropio reducía las agudizaciones y los ingresos por hospitalización en un 14%, así como la mortalidad por todas las causas, aunque este estudio se diseñó para valorar la caída de la función pulmonar como variable primaria y no para evaluar la mortalidad. Finalmente, Welte et al⁵⁹, a partir de la triple terapia con tiotropio y budesónida-formoterol frente a tiotropio con placebo, también demostraron una reducción significativa de las agudizaciones en pacientes con EPOC grave (FEV₁ medio de 38% del predicho), pero en este estudio no se valoró la mortalidad, debido a su corta duración (12 semanas). Todo ello nos hace pensar que, aunque posiblemente no en todos, en un gran número de pacientes con EPOC el tratamiento farmacológico puede reducir la mortalidad de éstos.

Conclusión

Las AEPOC constituyen episodios muy importantes en la historia natural de los pacientes con EPOC, sobre todo las agudizaciones gra-

ves que precisan de ingreso hospitalario. A pesar del debate existente sobre la definición de las AEPOC, y que ello ha generado una falta de homogeneidad en los distintos estudios realizados, muchos de estos estudios confirman la repercusión negativa de estos episodios en los pacientes, lo que produce un deterioro sintomático que parece ir más allá del momento agudo, así como de la función pulmonar, que conlleva su pérdida acelerada si lo comparamos con pacientes con EPOC que no se agudizan. La calidad de vida también se ve afectada no sólo en el momento agudo, sino también a largo plazo, con una recuperación progresiva de ésta que suele ser lenta y, a veces, sin poder alcanzar su estado de salud basal, debido a que nuevas reagudizaciones vuelven a deteriorar la calidad de vida. También destacan los costes socioeconómicos que generan las AEPOC, tanto costes directos como indirectos, que se incrementan de manera importante durante los ingresos hospitalarios, que suponen la mayor cuantía del coste, así como durante el período final de la vida de los pacientes, donde el consumo de recursos socioeconómicos es también mayor. Finalmente, la repercusión en la morbimortalidad de las AEPOC está ampliamente demostrada, tanto durante los ingresos hospitalarios, como tras la hospitalización, y se han identificado numerosos factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes, incluidos los propios ingresos hospitalarios. Por todo lo anterior, uno de los principales objetivos que debemos marcarnos en estos pacientes es prevenir las agudizaciones. En este sentido, se han desarrollado estudios con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de que disponemos actualmente en la EPOC, con resultados esperanzadores, al menos en algunos subgrupos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated December 2009. Disponible en: www.goldcopd.org
2. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest*. 2000;117:398s-401s.
3. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fucuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med*. 2004;98:99-107.
4. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax*. 2007;62:198-9.

5. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
6. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:234-41.
7. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: EFRAM Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1002-7.
8. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Longitudinal Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:396-401.
9. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT. Updated 2009. Disponible en: www.separ.es
10. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704.
11. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J COPD*. 2009;4:245-51.
12. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jörres RA, Magnussen H. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med*. 1998;92:1191-8.
13. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
14. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116:40-6.
15. Jones PW, Wijkstra PJ. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*. 2006;38:375-86.
16. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brisson RJ, Dickinson G, et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 2002;121:688-96.
17. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
18. 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.
19. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an ineffective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58:589-93.
20. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurola M, España PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med*. 2009;103:1201-8.
21. Fan SF, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalizations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2002;122:429-36.
22. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:698-702.
23. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
24. Halpin D, Miravittles M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:619-23.
25. Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:623-42.
26. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*. 2000;118:1278-85.
27. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment). *Am J Med*. 1998;105:366-72.
28. National Heart, Lung, and Blood Institute. Chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2004. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf
29. European Respiratory Society and European Lung Foundation. Chronic obstructive pulmonary disease. European Lung White Book. Lausanne: European Respiratory Society; 2003. p. 34-43.
30. Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med*. 2003;97:53-14.
31. Britton M. The burden of COPD in the UK: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:571-579.
32. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004;364:613-20.
33. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
34. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz C, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
35. Vestbo J. Socioeconomic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*. 2006;38:463-9.
36. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prütz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2002;96:700-8.
37. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2004;98:883-91.
38. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:326-31.
39. Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:1-10.
40. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
41. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgilio A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:909-13.
42. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459-67.
43. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochoa R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
44. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:203-23.
45. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1995;98:272-7.
46. Solanes I, Casan P, Sangeis M, Calaf N, Giraldo B, Güell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445-9.
47. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119:1840-9.
48. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1180-6.
49. Rieves RD, Bass D, Carter RR, Griffith JE, Norman JR. Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at the time of tracheal intubation. *Chest*. 1993;104:854-60.
50. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:234-41.
51. Pinckney RG, O'Brien R, Piccirillo JF, Littenberg B. Evaluation of co-morbidity indices in patients admitted for chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61:209-12.
52. Yang S, Tan KL, Devanand A, Fook-Chong S, Eng P. Acute exacerbation of COPD requiring admission to the intensive care unit. *Respirology*. 2004;9:543-9.
53. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274:1852-7.
54. Tan WC. Factors associated with outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2004;1:225-47.
55. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perotin D; Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*. 2008;32:953-61.
56. Sanjaume M, Almagro P, Rodríguez-Carballeira M, Barreiro B, Heredia JL, Garau J. Mortalidad posthospitalaria en pacientes reingresadores por EPOC. Utilidad del índice BODE. *Rev Clin Esp*. 2009;209:364-70.
57. Calverley PMA, Anderson JA, Celli BR, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
58. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt 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.
59. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of Budesonida/Formoterol added to Tiotropium in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.