

Original

## Factores asociados a la hospitalización por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Bernardino Alcázar<sup>a,\*</sup>, Cayo García-Polo<sup>b</sup>, Alberto Herrejón<sup>c</sup>, Luis Alberto Ruiz<sup>d</sup>, Javier de Miguel<sup>e</sup>, José Antonio Ros<sup>f</sup>, Patricia García-Sidro<sup>g</sup>, Gema Tirado Conde<sup>h</sup>, José Luis López-Campos<sup>i</sup>, Carlos Martínez<sup>j</sup>, Joaquín Costán<sup>k</sup>, Marc Bonnin<sup>l</sup>, Sagrario Mayoralas<sup>m</sup> y Marc Miravittles<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Pesset, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital de los Arcos, Murcia, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Castellón de la Plana, Castellón, España

<sup>h</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberes), Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>i</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>j</sup> Servicio de Neumología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>k</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Clínico de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>l</sup> Sección de Neumología, Hospital de Figueres, Figueres, Girona, España

<sup>m</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2011

Aceptado el 12 de octubre de 2011

On-line el 21 de diciembre de 2011

#### Palabras clave:

EPOC

Agudización

Hospitalización

Índice de masa corporal, obstrucción,

disnea, ejercicio

Factores de riesgo

### RESUMEN

**Introducción:** Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que precisan ingreso hospitalario tienen un gran impacto en la progresión de la enfermedad y generan un alto gasto sanitario.

**Método:** Se trata de un estudio observacional, multicéntrico y transversal, con el objetivo de identificar los factores asociados a las hospitalizaciones por exacerbaciones de la EPOC. Se obtuvieron variables sociodemográficas, antropométricas, de calidad de vida, síntomas respiratorios, presencia de ansiedad y depresión, actividad física y pruebas de función pulmonar. Se analizó su asociación con el ingreso hospitalario mediante análisis multivariante con un modelo de regresión logística.

**Resultados:** Se analizaron 127 pacientes, 50 (39%) de los cuales habían sido hospitalizados. El 93,7% fueron hombres, con una edad media de 67 años (DE=9) y un FEV<sub>1</sub> del 41,9% (DE=15,3). En el primer modelo obtenido, la SpO<sub>2</sub> basal, el índice BODE y las visitas a urgencias se asociaron con el ingreso, y el área bajo la curva (ABC) ROC fue de 0,809. En un segundo modelo incluimos solo variables de fácil obtención (sin la prueba de la marcha), y solo la SpO<sub>2</sub> y las visitas previas a urgencias fueron significativas, con un ABC ROC de 0,783.

**Conclusiones:** El ingreso hospitalario por exacerbación de la EPOC se asocia a peor SpO<sub>2</sub>, mayor puntuación del índice BODE y un mayor número de visitas al servicio de urgencias. En caso de no disponer de la prueba de caminar 6 min, las otras dos variables ofrecen una capacidad discriminativa similar.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

#### ABSTRACT

**Introduction:** Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) that require hospital admission have a major impact on the progression of disease and generate high health costs.

**Method:** A multi-center, cross-sectional, observational, study was conducted with the aim to identify factors associated with hospital admission in patients with COPD. We obtained data of socio-demographic

#### Keywords:

COPD

Acute disease

Hospital admission

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balcazar@telefonica.net (B. Alcázar).

BODE index  
Risk factors

and anthropometric characteristics, quality of life, respiratory symptoms, anxiety and depression, physical activity and pulmonary function tests. We analyzed their association with hospital admission with a multivariate analysis using a logistic regression model.

**Results:** We analyzed 127 patients, 50 (39%) of whom had been hospitalized. 93.7% were men, mean age 67 years (SD=9) and a FEV1 of 41.9% (SD= 15.3). In the first model obtained, the baseline SpO2, the BODE index and emergency room (ER) visits were associated with hospital admission and the area under the ROC curve (AUC) was 0.809. In a second model we included only variables readily available (without the 6 minutes walking test) and only the SpO2 and previous visits to the ER were significant with an AUC ROC 0.783.

**Conclusions:** hospital admission for exacerbation of COPD is associated with poor SpO2, higher BODE index score and a greater number of visits to the ER. In case you do not have the 6 minutes walking test, the other two variables offer a similar discriminative ability.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por su elevada mortalidad y morbilidad, es un problema de salud pública tanto en los países desarrollados como en un futuro próximo a nivel mundial<sup>1</sup>.

El curso de la EPOC muestra períodos de empeoramiento brusco de los síntomas conocidos como agudizaciones (A-EPOC), que pueden tener múltiples etiologías<sup>2,3</sup>. Estos episodios conllevan un incremento de la inflamación bronquial y sistémica sobreañadida a la inflamación crónica asociada a la EPOC.

Los pacientes con EPOC sufren aproximadamente entre 1 y 2 episodios de agudización anuales, con mayor frecuencia en los pacientes más graves. Los pacientes con agudizaciones frecuentes (más de 3 episodios anuales de A-EPOC) presentan asimismo una caída más rápida del FEV<sub>1</sub><sup>4</sup>, muestran más inflamación en la vía aérea en la estabilidad clínica<sup>5</sup> y tienen peor calidad de vida relacionada con la salud<sup>6,7</sup>.

Las A-EPOC suponen la parte más importante del gasto económico del tratamiento de la EPOC. Este gasto proviene principalmente de los ingresos hospitalarios, y en especial de los ingresos hospitalarios tras el fracaso del tratamiento ambulatorio<sup>8,9</sup>, que oscilan entre el 13 y el 25%. Debido a su importancia, existe un interés especial por conocer los factores asociados al desarrollo de las A-EPOC y los factores que puedan predecir un ingreso hospitalario. La identificación de estos factores permitiría reconocer a los pacientes de elevado riesgo, en los que la intervención médica tendría que ser más intensa, para conseguir que el paciente no se viera abocado al ingreso hospitalario, con la mejora de los parámetros de salud y con la disminución de los costes que comporta.

El presente estudio se ha diseñado con el fin de identificar factores asociados con el ingreso hospitalario por A-EPOC en un grupo de pacientes reclutado en centros hospitalarios de España.

## Método

Se trata de un estudio transversal, observacional y multicéntrico realizado en pacientes con EPOC atendidos de forma ambulatoria en fase estable de su enfermedad. Los individuos elegibles para el estudio debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad igual o mayor de 40 años, fumadores o ex fumadores de al menos 10 paquetes-año, con un diagnóstico de EPOC realizado en base a los criterios de la normativa GOLD<sup>1</sup> (relación entre FEV<sub>1</sub>/FVC post-broncodilatador <0,70) en fase estable a juicio del clínico responsable y al menos un mes tras el alta hospitalaria. Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos subgrupos según si habían precisado ingreso hospitalario en el año previo. En caso de sospecha clínica de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), se realizaron los exámenes complementarios habituales en la práctica clínica.

El estudio fue aprobado por el comité local de ética e investigación clínica del Hospital Puerta del Mar de Cádiz. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Para cada paciente incluido en el estudio se recogieron datos sobre nivel socioeconómico, tratamiento farmacológico, así como el número y la duración de los ingresos hospitalarios, las visitas al servicio de urgencias y las visitas no programadas al médico de cabecera en el año previo por A-EPOC. Se obtuvieron muestras de sangre, en las que se determinó un hemograma completo y bioquímica con determinaciones plasmáticas de ferritina, alfa-1-antitripsina y proteína C reactiva (PCR). Se realizó una gasometría arterial en reposo, una exploración funcional respiratoria y un test de marcha de 6 min, de acuerdo con protocolos publicados<sup>10</sup>. El grado de disnea basal se midió mediante la escala del Medical Research Council (MRC)<sup>11</sup>. Para evaluar la función cardíaca se realizó un electrocardiograma y una ecocardiografía. Finalmente, a todos los pacientes se les calculó el índice de masa corporal, obstrucción, disnea, ejercicio (BODE)<sup>12</sup>.

La comorbilidad se cuantificó mediante el índice de comorbilidad de Charlson<sup>13</sup>. La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario EuroQOL de cinco dimensiones (EQ-5D)<sup>14</sup> traducido y validado en español; la escala de actividad física del London Chest Activity of Daily Living (LCADL)<sup>15</sup>, también traducida y validada en español, y la escala de ansiedad y depresión Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)<sup>16</sup> en su versión española.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se muestran como número de sujetos que presentan el dato, media y desviación típica. Para variables cualitativas se presentan frecuencias absolutas y relativas. La comparación de variables continuas se realizó mediante el empleo de la t de Student en el caso de distribución normal y la U de Mann-Whitney para las variables de distribución no normal. Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado y se presenta el valor p asociado a dicho test.

Se hizo un análisis multivariante empleando un modelo de regresión logística, ajustando la variable de estudio (ingreso hospitalario) por las variables que demostraron diferencias significativas entre los dos grupos en el análisis bivariante: sexo, edad, nivel de estudios, puntuaciones de EQ-5D, índice de Charlson, LCADL y subescalas de HAD-Ansiedad y HAD-Depresión, grado de disnea de la MRC, BODE, visitas a Urgencias, FEV<sub>1</sub> y saturación parcial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>). Las variables salieron del modelo de regresión logística cuando p > 0,1.

Con las variables asociadas en el análisis de regresión al ingreso hospitalario se construyeron dos modelos, para los que se calculó el área bajo la curva (ABC) junto con su intervalo de confianza al 95%.

**Tabla 1**  
Características de la población de estudio

Parámetro	Hospitalización 50 (39,4%)	No hospitalización 77 (60,6%)	Total 127 (100%)	P valor
Edad	68,5 (9,3)	66,5 (8,2)	67,3 (8,7)	0,193
Sexo varón	48 (96,0%)	71 (92,2%)	119 (93,7%)	0,376
Situación familiar				
Vive solo	5 (10%)	6 (7,8%)	11 (8,6%)	0,707
En pareja	35 (70%)	51 (66,2%)	86 (67,7%)	
Con familiares	10 (20%)	20 (26%)	30 (23,6%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 (5,3)	27,3 (4,9)	26,7 (5,1)	0,089
Nivel de estudios				
Sin estudios	16 (32%)	20 (26%)	36 (28,3%)	0,089
Primarios	26 (52%)	30 (39%)	56 (44,1%)	
Secundarios	6 (12%)	16 (20,8%)	22 (17,3%)	
Universitarios	2 (4%)	11 (14,3%)	13 (10,2%)	
Situación laboral				
Activa	27 (54,0%)	54 (70,1%)	81 (63,8%)	0,066
Consumo de tabaco				
Fumador	12 (24,0%)	20 (26%)	32 (25,2%)	0,80
No fumador/ex fumador	38 (76%)	57 (74%)	95 (74,8%)	
Paquetes-año	56,1 (27,8)	55 (28)	55,5 (27,8)	0,84
Enolismo	20 (20%)	9 (11,7%)	19 (14,9%)	0,19
% visitas a urgencias año previo <sup>a</sup>	35 (70%)	17 (22,1%)	52 (40,9%)	<0,001
Visitas a urgencias año previo	2,02 (2,6)	0,6 (1,5)	1,2 (2,1)	<0,001
% visitas ambulatorias año previo <sup>b</sup>	22 (44%)	23 (29,9%)	45 (35,4%)	0,10
Tratamiento habitual				
B2-agonistas de corta	42 (84%)	55 (71,4%)	97 (76,4%)	0,10
B2-agonistas de larga	47 (94%)	69 (89,6%)	116 (91,3%)	0,52
Anticolinérgicos corta	5 (10,2%)	6 (7,9%)	11 (8,6%)	0,75
Anticolinérgicos larga	44 (88%)	65 (84,4%)	109 (85,8%)	0,57
Teofilinas	13 (26,0%)	10 (13,0%)	23 (18,1%)	0,06
Corticoides inhalados	48 (96,0%)	68 (88,3%)	116 (91,3%)	0,19
Mucolíticos	27 (54,0%)	22 (28,6%)	49 (38,6%)	0,004
Oxigenoterapia	21 (42,9%)	8 (10,4%)	29 (22,8%)	<0,001
Ventilación mecánica domiciliaria	7 (14%)	2 (2,6%)	9 (7,1%)	0,028
Rehabilitación respiratoria	6 (12,2%)	8 (10,4%)	14 (11,3%)	0,74
Vacunación antigripal	40 (80%)	51 (66,2%)	91 (73,4%)	0,09
Vacunación antineumocócica	14 (28%)	29 (37,7%)	43 (36,2%)	0,26

Los resultados se expresan como media (desviación estándar). IMC: índice de masa corporal.

<sup>a</sup> Porcentaje de pacientes con al menos una visita a servicio de urgencias hospitalarias en el año previo.

<sup>b</sup> Porcentaje de pacientes con al menos una visita no programada a su médico de cabecera en el año previo.

Las tablas, listados, análisis y gráficos se produjeron mediante el paquete estadístico SPSS v18. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Participaron en el estudio 13 investigadores, que incluyeron a 127 pacientes en el estudio. La **tabla 1** muestra las características antropométricas y sociodemográficas de los sujetos incluidos. Destaca que el 93,7% fueron hombres, con una edad media de 67,3 años (DE = 8,7), y la mayoría no tenía estudios o solo primarios (72,4%). Tan solo el 25,2% eran fumadores activos, pero el consumo acumulado de tabaco fue elevado, de 55,5 paquetes-año (DE = 27,8). No se encontraron diferencias significativas en estos parámetros en función de la hospitalización previa (**tabla 1**).

Los datos del consumo de recursos en el último año se reflejan en la **tabla 1**. No se detectaron diferencias significativas en la asistencia ambulatoria no programada, pero los pacientes con ingreso previo tuvieron más visitas a urgencias que los no hospitalizados ( $2,02 \pm 2,62$  en los primeros frente a  $0,61 \pm 1,53$  en los segundos).

En relación al tratamiento habitual, los que fueron hospitalizados recibieron con mayor frecuencia mucolíticos (54% frente al 28,6%;  $p = 0,004$ ), así como oxigenoterapia (42,9% frente al 10,4%;  $p < 0,001$ ) y ventilación mecánica domiciliaria (14% frente al 2,6%;  $p = 0,03$ ). Se observó una tendencia no significativa a una mayor

prescripción de teofilinas y vacunación antigripal en los pacientes con ingreso previo (**tabla 1**).

El grado de disnea fue significativamente mayor en el grupo de pacientes hospitalizados (el 36% tenían un grado de disnea 3 o 4, frente a solo el 15,6% en no hospitalizados;  $p = 0,001$ ). También se obtuvieron diferencias en la saturación arterial de oxígeno, que mostró valores más bajos en este subgrupo de pacientes. En cuanto a la función pulmonar, el FEV<sub>1</sub> en mililitros (ml) fue inferior en los pacientes que habían sido hospitalizados, pero no así el FEV<sub>1</sub> (%). Sí se detectaron diferencias en la FVC (%), que fue significativamente menor en el grupo de pacientes que precisaron hospitalización (58,7% frente al 74%;  $p < 0,001$ ). También los pacientes con ingreso previo tuvieron una difusión del CO más alterada (**tabla 2**).

En un subgrupo de 60 pacientes se obtuvieron datos completos de analítica sanguínea y se pudo disponer de un ecocardiograma. Los resultados obtenidos se presentan en la **tabla 3**. Los pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC mostraron menores cifras de hemoglobina y proteínas totales y, por el contrario, mayor recuento total de leucocitos y mayor concentración de fibrinógeno sérico. La exploración ecocardiográfica mostraba mayor presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) y mayor frecuencia de insuficiencia tricuspídea en los pacientes con ingreso hospitalario.

Los pacientes que fueron hospitalizados presentaban una calidad de vida significativamente más deteriorada, y su puntuación en el índice EQ-5D fue de 0,55 (DE = 0,2) frente a 0,64 (DE = 0,2) en no

**Tabla 2**  
Exploración funcional respiratoria

Parámetro	Hospitalización (n = 50)	No hospitalización (n = 77)	Total (n = 127)	Valor de p
pH	7,4 (0)	7,4 (0)	7,4 (0)	0,54
pO <sub>2</sub>	63,1 (11,4)	71,5 (10,7)	68,2 (11,7)	<0,001
pCO <sub>2</sub>	46,6 (8,6)	42,9 (8,3)	44,4 (8,6)	0,027
SpO <sub>2</sub> (%)	90,9 (4,9)	94,0 (3,2)	92,8 (4,2)	<0,001
FEV <sub>1</sub> (%)	38,8 (14,1)	44,3 (15,9)	41,9 (15,3)	0,07
FEV <sub>1</sub> mL	1005 (398)	1214 (492)	1124 (464)	0,020
FVC (%)	58,7 (18,4)	74,0 (19,7)	67,4 (20,5)	<0,001
FVC, mL	2056 (791)	2640 (950)	2490 (959)	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC	50,4 (13,9)	45,9 (12,3)	47,9 (13,1)	0,08
RV (%)	141,5 (56,6)	150,6 (46,1)	147,9 (49,3)	0,43
TLC (%)	99,9 (24,4)	109,5 (22,6)	106,4 (23,5)	0,07
DLCO (%)	47,3 (19,6)	61,1 (19,1)	56,7 (20,6)	0,002
<b>Grado de disnea (MRC)</b>				
0	1 (2%)	7 (9,1%)	8 (6,3%)	0,001
1	13 (26%)	43 (55,8%)	56 (44,1%)	
2	18 (36%)	15 (19,5%)	33 (25,9%)	
3	13 (26%)	10 (13%)	23 (18,1%)	
4	5 (10%)	2 (2,6%)	7 (5,5%)	

Los valores se expresan como media (desviación estándar).

SpO<sub>2</sub>: saturación transcutánea de oxígeno; RV: volumen residual; FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TLC: capacidad pulmonar total; DLCO: difusión del CO mediante respiración única.

hospitalizados ( $p = 0,01$ ). Hubo una tendencia a peores puntuaciones en las escalas de ansiedad y depresión en hospitalizados, pero sin alcanzar la significación estadística, aunque sí se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de posibles trastornos de ansiedad y depresión entre ambos grupos. El índice BODE mostró un mayor deterioro en los pacientes que precisaron hospitalización (4,98 frente a 3,02;  $p < 0,001$ ) (tabla 4).

En el análisis multivariante se incluyeron las variables obtenidas en la población total, por lo que las variables de analítica sanguínea y ecocardiograma no se pudieron utilizar. Una peor SpO<sub>2</sub>, una puntuación mayor del índice BODE y un mayor número de visitas a urgencias fueron las variables que se asociaron significativamente a haber sufrido un ingreso hospitalario con una ABC de 0,809 (tabla 5, fig. 1). En un segundo modelo se excluyó la prueba de caminar 6 min (y con ella el índice BODE), ya que es una prueba que no se realiza de forma habitual en la práctica clínica. En este caso, de nuevo una peor SpO<sub>2</sub> y un mayor número de visitas previas a urgencias se asociaron de forma significativa con el ingreso hospitalario con una ABC muy similar al modelo anterior (0,783) (tabla 6, fig. 1).

## Discusión

Los pacientes que habían sido hospitalizados por agudización de su EPOC relataban un mayor número de visitas a urgencias, tenían peor puntuación en el índice BODE y una peor saturación arterial

de oxígeno. Cuando no disponemos de resultados de la prueba de caminar 6 min, la saturación arterial de O<sub>2</sub> y las visitas a urgencias nos proporcionan una información muy parecida a la obtenida al añadir el índice BODE. Estas variables son las que se han asociado de forma significativa e independiente con la hospitalización previa en una cohorte de pacientes con EPOC procedente de diversos centros de España, y aunque los modelos propuestos en este trabajo deben ser validados en una cohorte prospectiva, los resultados descritos pueden suponer una ayuda para identificar a los pacientes con peor pronóstico y pueden ser utilizados en cualquier nivel asistencial.

Las exacerbaciones de la EPOC que precisan hospitalización, además de su importancia pronóstica, generan el mayor gasto sanitario de la enfermedad<sup>5,14</sup>. Por ello, hay numerosos trabajos que intentan identificar los factores asociados a las exacerbaciones graves que requieren ingreso. Una revisión sistemática de 17 trabajos<sup>17</sup> identificó una gran variedad de factores de riesgo que incluía aspectos de tipo sociodemográfico, psicológico, funcional respiratorio y de tratamiento, junto con la frecuencia de exacerbaciones previas. No obstante, la mayoría de los estudios existentes sobre factores de riesgo de ingreso son de tipo descriptivo, que muestran variables asociadas sin establecer una clara relación de causa-efecto. Esto explicaría en parte la heterogeneidad de los resultados, ya que muchos de los factores analizados pueden ser variables de confusión. Para obviar en lo posible esta contingencia se suele proceder a realizar un análisis discriminante, como ha sido en nuestro caso, en el que se ha identificado un reducido grupo de factores

**Tabla 3**  
Características de los parámetros bioquímicos y de la exploración ecocardiográfica

Parámetro	Hospitalización 23 (38,33%)	No hospitalización 37 (61,66%)	Valor de p
Hemoglobina (gr/dl)	14,1 (1,4)	14,9 (1,4)	0,015
Leucocitos totales (10 <sup>3</sup> /μl)	9,3 (2,5)	8,1 (2,2)	0,011
Fibrinógeno (mg/dl)	446,4 (156,6)	356,5 (173,4)	0,001
Proteínas totales (mg/dl)	6,6 (0,5)	7,2 (0,6)	<0,001
Alfa1- antitripsina (mg/dl)	136,3 (37,7)	144,1 (26,1)	0,34
PCR (ultrasensible) (mg/dl)	3,9 (6,8)	2,6 (4,2)	0,38
Ferritina (mg/dl)	186,6 (135)	196,5 (142)	0,81
PSAP (mmHg)	25,7 (24,8)	13,1 (15,6)	0,009
Fracción de eyección, VI (%)	59,1 (12,9)	61,3 (10,4)	0,34
Disfunción diastólica, n (%)	13 (17,6%)	17 (22,9%)	0,85
Aumento de cavidades derechas n (%)	7 (9,5%)	4 (5,4%)	0,27
Insuficiencia tricuspídea, n (%)	19 (25,7%)	14 (18,9%)	0,04

Los valores se expresan como media (desviación estándar).

PCR: proteína C reactiva. PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar.

**Tabla 4**  
Índice BODE, comorbilidad, actividad física, calidad de vida y escalas de ansiedad y depresión

Parámetro	Hospitalización (n = 50)	No hospitalización (n = 77)	Valor de p
Índice BODE	4,9 (2,3)	3 (2,1)	<0,001
Test de marcha (distancia en metros)	315,9 (118)	431 (117)	<0,002
Disnea basal MRC	2,2 (1)	1,4 (0,9)	<0,001
Índice de Charlson	3,7 (2,1)	3,4 ± 2,2	0,36
London Chest (LCADL)			
Puntuación total	44,1 (15,9)	41 (12,8)	0,23
EUROQOL			
EQ-5D	7,8 (2,1)	6,5 (1,6)	0,002
EQ-5D (EVA)	55,09 ± 19,68	64,84 ± 18,60	0,004
Escala hospitalaria de ansiedad/depresión			
Subescala ansiedad	5,8 (4)	4,5 (4)	0,07
Subescala depresión	5,6 (4)	4,4 (4)	0,08
Escala hospitalaria de ansiedad/depresión (casos probables/confirmados)			
Ansiedad	18 (32,7%)	15 (18,9%)	0,041
Depresión	16 (29,09%)	15 (18,9%)	0,043
Ansiedad y depresión	10 (18,8%)	7 (8,86%)	0,053

Los valores se expresan como media (desviación estándar).

EQ- 5D: cuestionario de calidad de vida EuroQol de cinco dimensiones; EQ-5D (EVA): cuestionario de calidad de vida EuroQol en escala analógica visual; LCADL: escala de actividad física del London Chest Activity of Daily Living.

independientes asociados a la hospitalización a partir de un grupo más numeroso observado en el análisis univariante.

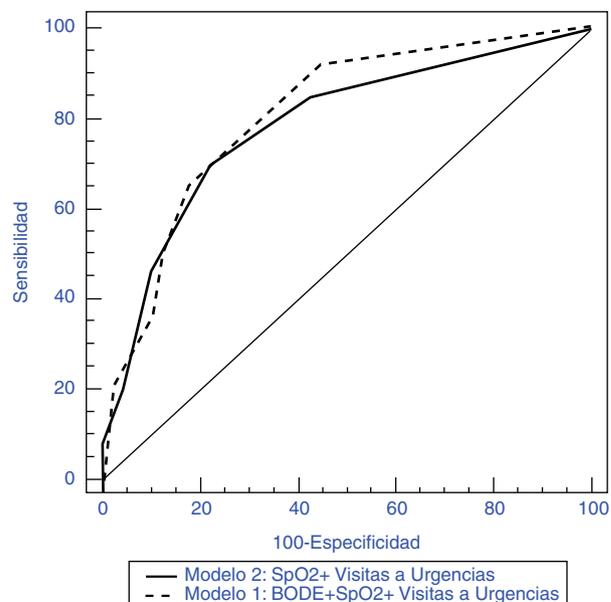
Inicialmente, el análisis univariante identificó la peor función pulmonar, con valores inferiores de FEV<sub>1</sub> (ml), FVC y DLCO con la hospitalización previa, pero estos parámetros no fueron significativos en el multivariante. Esto indica que la saturación de oxígeno es un mejor predictor de gravedad que las variables espirométricas, al menos en esta población de EPOC grave de origen hospitalario. En poblaciones de pacientes atendidos en atención primaria, con un espectro mayor de gravedad, el FEV<sub>1</sub> (%) sí fue un factor asociado al ingreso hospitalario<sup>18,19</sup>. También en un estudio epidemiológico reciente, García-Aymerich et al.<sup>20</sup> observaron una asociación entre la gravedad de la EPOC y el riesgo de hospitalización, pero en el citado estudio no se analizaron otras variables de gravedad como las gasométricas, que han resultado mejores predictoras de ingreso en nuestra población. No hemos encontrado diferencias significativas en la frecuencia del tabaquismo activo o la comorbilidad entre grupos, y es posible que en pacientes graves estos factores sean menos decisivos en el pronóstico que en los pacientes leves o moderados.

**Tabla 5**  
Análisis multivariable. Factores determinantes de la hospitalización (modelo 1)

Parámetro	OR	IC del 95%
Vistas a urgencias	1,485	1,092-2,019
EuroQuol-5D	1,324	0,968-1,810
EuroQuol (EVA)	0,997	0,969-1,026
Charlson	1,053	0,849-1,306
HAD ansiedad	0,996	0,866-1,145
HAD depresión	0,880	0,866-1,145
BODE	1,303	1,054-1,610
LCADL	0,993	0,960-1,028
SpO <sub>2</sub>	0,858	0,761-0,967
Características de rendimiento diagnóstico		
Sensibilidad		76,2%
Especificidad		77,3%
Valor predictivo positivo (VPP)		61,5%
Valor predictivo negativo (VPN)		87,2%
Curva ROC		
ABC (índice visitas+ BODE+ SpO <sub>2</sub> )		0,809

HAD ansiedad: puntuación en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, en sus apartados de ansiedad; HAD depresión: puntuación en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, en sus apartados de depresión; LCADL: escala de actividad física del London Chest Activity of Daily Living; SpO<sub>2</sub>: saturación parcial de oxígeno.

La disnea es el síntoma principal de la EPOC y empeora habitualmente en las exacerbaciones. A pesar de ser un indicador pronóstico de mortalidad, incluso más preciso que el grado de obstrucción<sup>21</sup>, no se ha descrito como factor importante en la predicción de hospitalización en la EPOC. En cambio, en nuestro estudio la intensidad de la disnea medida con la escala MRC fue significativamente superior en el grupo de hospitalización. Una disnea más intensa y una peor saturación de oxígeno nos indican una peor aptitud física; consecuentemente, la distancia recorrida fue netamente inferior en hospitalizados, por encima de la diferencia clínicamente relevante<sup>22</sup>. Esto explica las diferencias observadas en el índice BODE entre hospitalizados y no hospitalizados, ya que las diferencias en FEV<sub>1</sub> (%) e IMC fueron de escasa magnitud. Nuestros resultados complementan estudios previos que han descrito la importancia del índice BODE como predictor del riesgo de exacerbaciones graves de la EPOC<sup>23</sup> y también han observado que el BODE empeora de forma significativa tras las agudizaciones<sup>24</sup>.

**Figura 1.** Curva ROC para la detección de ingreso hospitalario del modelo 1 (SpO<sub>2</sub>, BODE y visitas a urgencias) y del modelo 2 (SpO<sub>2</sub> y visitas a urgencias).

**Tabla 6**  
Análisis multivariable. Factores determinantes de la hospitalización (modelo 2)

Parámetro	OR	IC del 95%
Visitas a urgencias	1,504	1,102-2,052
EuroQuol-5D	1,277	0,922-1,769
EuroQuol (EVA)	0,998	0,970-1,027
Charlson	1,073	0,863-1,335
HAD ansiedad	0,997	0,865-1,149
HAD depresión	0,879	0,744-1,039
Disnea (MRC)	1,644	0,932-2,899
LCADL	0,986	0,954-1,019
IMC	1,017	0,942-1,097
SpO <sub>2</sub>	0,843	0,753-0,944
Características de rendimiento diagnóstico		
Sensibilidad		74,8%
Especificidad		78,1%
Valor predictivo positivo (VPP)		62,4%
Valor predictivo negativo (VPN)		86,1%
Curva ROC		
ABC (índice SpO <sub>2</sub> + visitas)		0,783

HAD ansiedad: puntuación en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, en sus apartados de ansiedad; HAD depresión: puntuación en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, en sus apartados de depresión; LCADL: escala de actividad física del London Chest Activity of Daily Living; IMC: índice de masa corporal; SpO<sub>2</sub>: saturación transcutánea de oxígeno.

Las enfermedades crónicas como la EPOC pueden acompañarse de trastornos psiquiátricos, especialmente la depresión, que complican y agravan su pronóstico y la calidad de vida<sup>25</sup>. Los pacientes con ingreso previo presentaban una mayor prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad que los no ingresados, pero en el modelo obtenido ni la depresión ni la ansiedad se asociaron de forma independiente a la hospitalización. Es probable que nuestro estudio no tenga potencia estadística suficiente para demostrar estas asociaciones, que sí se han observado en trabajos previos<sup>26</sup>. En cualquier caso, nuestros datos sugieren una asociación entre mayor gravedad de la EPOC, mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos y peor calidad de vida, factores que pueden potenciarse entre ellos. En efecto, el grupo de hospitalización mostró peores puntuaciones en el cuestionario genérico EQ-5D, de forma consistente con los trabajos que han descrito una relación entre una peor calidad de vida, mayor frecuencia de agudizaciones y hospitalizaciones<sup>6</sup>, e incluso mayor mortalidad en la EPOC<sup>27</sup>.

Por motivos organizativos, en algunos centros participantes no ha sido posible obtener variables de analítica sanguínea y de ecocardiografía en todos los pacientes, por lo que estas variables no fueron incluidas en los modelos multivariantes para no perder población. Esta es una de las limitaciones del estudio que no ha permitido valorar el impacto de estas alteraciones y su asociación con el ingreso hospitalario. Sin embargo, del análisis de los resultados obtenidos en el subgrupo de 60 pacientes podemos sugerir que los pacientes hospitalizados tienen mayores signos de cronicidad (más anemia y concentraciones menores de proteínas plasmáticas) y mayor inflamación sistémica (mayores concentraciones de fibrinógeno y leucocitos). En una amplia serie de pacientes con EPOC, la anemia fue más frecuente (17%) que la policitemia (6%) y se asoció a una mayor disnea y menor capacidad de ejercicio<sup>28</sup>, pero no se conoce su asociación con un mayor riesgo de ingreso. La anemia también se ha asociado a una más intensa inflamación sistémica en la EPOC<sup>29</sup>, tal como se observó en nuestros pacientes con hospitalización previa.

La presencia de inflamación sistémica en la EPOC está bien documentada<sup>30</sup>, y en particular concentraciones elevadas de fibrinógeno circulante, tal como hemos identificado en los pacientes con hospitalización, se han descrito en pacientes con EPOC<sup>29</sup>. Las concentraciones elevadas de fibrinógeno se han asociado con un riesgo elevado de agudizaciones en la EPOC<sup>31</sup>, y un estudio

previo observó que las concentraciones elevadas de fibrinógeno, al igual que se observa en el trabajo actual, se asociaban con una peor función pulmonar y un riesgo elevado de ingreso hospitalario, aun después de ajustar por los posibles factores de confusión<sup>32</sup>.

En la EPOC es frecuente encontrar comorbilidad cardiovascular, que tiene un impacto en su evolución y pronóstico<sup>33</sup>. Del estudio ecocardiográfico deducimos que los pacientes hospitalizados tenían mayores signos de hipertensión arterial pulmonar, con una presión sistólica en arteria pulmonar mayor y mayor frecuencia de insuficiencia tricuspídea. La identificación de la mayor presión arterial pulmonar como factor asociado al riesgo de hospitalización la hemos encontrado tan solo en un estudio previo con 64 pacientes en el que este factor, junto con la PaCO<sub>2</sub> elevada, fueron los únicos predictores de ingreso en pacientes con EPOC moderada-grave<sup>34</sup>. Es interesante destacar que nuestros resultados concuerdan con estudios previos que relacionan la presencia de hipertensión pulmonar con una mayor intensidad de la inflamación sistémica<sup>35</sup>, como ocurre en nuestro subgrupo de pacientes con hospitalización previa.

En el apartado de limitaciones del estudio debemos mencionar su diseño transversal, que permite sugerir asociaciones pero no nos permite identificar relaciones causales. Los datos obtenidos en estudios previos sugieren que los factores identificados pueden actuar en ambos sentidos, como marcadores que identifican a pacientes con mayor riesgo de ingreso<sup>17,18</sup>, y también que los ingresos hospitalarios pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad, incluido un deterioro del índice BODE<sup>22</sup>. Los resultados presentados deben interpretarse como generadores de hipótesis que deberían ser demostradas en estudios más amplios y complejos, que están fuera del alcance de este grupo de investigación. Destacan, por otra parte, dos fortalezas del estudio, su diseño multicéntrico y la diversidad de variables analizadas que permiten analizar los principales factores asociados al ingreso tanto de la propia EPOC como de sus comorbilidades más importantes.

En conclusión, de los diversos factores diferenciales entre los pacientes con EPOC con o sin hospitalización previa, las visitas a urgencias en el año previo, la puntuación del índice BODE y los niveles de saturación de oxígeno son variables asociadas de forma significativa e independiente a la hospitalización por exacerbación de la EPOC. Proponemos dos modelos que ayudan a identificar pacientes más graves, susceptibles de ingresar por una agudización con similar fiabilidad diagnóstica, y que permitirían modificaciones en el enfoque terapéutico para intentar prevenir el ingreso hospitalario.

## Financiación

La realización del estudio ha sido posible gracias a una ayuda no restringida a la investigación de GlaxoSmithKline al grupo InEPOC.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55.
- Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:554-64.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-21.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.

5. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114-20.
6. 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 COPD: A 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387-95.
7. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obst Pulm Dis*. 2009;4:245-51.
8. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121:1449-55.
9. López-Campos Bodineau JL, Fernández Guerra J, Lara Blanquer A, Perea-Milla López E, Moreno L, Cebrían Gallardo JJ, et al. Análisis de los ingresos por enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía, año 2000. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:473-8.
10. Vilaró J. Prueba de marcha de 6 minutos. En: Burgos Rincón F, Casan Clara P, editores. Manual de procedimientos SEPAR. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar-II. LUZAN, S.A: Mallorca; 2004. p. 100-13.
11. 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.
12. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
13. 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.
14. Badía X, Roset M, Monserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQoL: descripción y aplicaciones. *Med Clin*. 1999;112:79-86.
15. Vilaró J, Gimeno E, Sánchez Férez N, Hernando C, Díaz I, Ferrerc M, et al. Actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: validación de la traducción española y análisis comparativo de 2 cuestionarios. *Med Clin*. 2007;29:326-32.
16. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:277-83.
17. Bahadori K, Fitzgerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation – systematic review. *Int J Chron Obst Pulm Dis*. 2007;2:241-51.
18. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO Study Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
19. Murio C, Soler X, Pérez M, Calero G, Ruiz-Manzano J. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary care in Spain: The EPOCAP study. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:215-23.
20. García-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66:585-90.
21. 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.
22. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1278-82.
23. Marín JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martínez P, Soriano JB, Agustí AGN, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. 2009;103:373-8.
24. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704.
25. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, vestbo J, watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:604-11.
26. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167:60-7.
27. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:680-5.
28. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923-9.
29. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-9.
30. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
31. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WCJ, Wielders PLML, Schlösser NJJ, Wouters EFM. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008;133:350-7.
32. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1008-11.
33. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956-62.
34. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzernblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:158-64.
35. Joppa P, Petrasova D, Stanca B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130:326-33.