

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y
DERMATOLOGÍA

Impacto de la comorbilidad en la EPOC

Trabajo de Fin de Grado de Medicina
Curso 2014-2015

Autor:

María Castiella Junquera

Directora:

Dra. Marta Sánchez Marteles

Codirector:

Dr. Juan Pérez Calvo

RESUMEN

Introducción: Hasta hace poco, la EPOC era considerada una patología exclusivamente pulmonar; sin embargo, diversos estudios y guías de la EPOC han puesto de manifiesto la importancia del componente extrapulmonar y su asociación con distintas patologías (comorbilidades), así como sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. El objetivo del presente estudio es valorar la prevalencia de dichas comorbilidades en pacientes ingresados por EPOC, así como su impacto a corto y medio plazo en el pronóstico.

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes históricas realizado sobre pacientes ingresados en el HCU Lozano Blesa. Se analizaron datos clínicos y analíticos de pacientes ingresados por EPOC agudizado, se realizó una evaluación de la comorbilidad y del índice de Charlson y finalmente se valoró el impacto pronóstico a través de los reingresos y la mortalidad. También se incluyeron datos referentes al ingreso actual.

Resultados: Se estudiaron 375 pacientes, 298 varones (79,5%) y 77 mujeres (20,5%), con una media de edad de 75 años (DE 11) y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo medio del 42,7% (DE 20).

Se asociaron una media de 1,44 (DE 1,3) enfermedades y la puntuación media del Índice de Charlson fue de 1,78 puntos (DE 1,68). Las comorbilidades más frecuentes al ingreso fueron la insuficiencia cardíaca crónica (27,7%), la enfermedad vascular periférica (18,7%) y la diabetes mellitus no complicada (18,1%). Un 15,7% había padecido un infarto agudo de miocardio y un 15,5% presentaba algún tumor sólido sin metástasis.

Se observó una asociación significativa entre las comorbilidades y la mortalidad durante el ingreso, al mes y en el primer año; sin embargo no se asociaron de manera significativa con los reingresos. Éstos se relacionaron significativamente con valores de FEV₁ más bajos. Las principales causas de mortalidad fueron las enfermedades respiratorias y cardiovasculares.

Discusión: Los resultados obtenidos son similares a los presentados en estudios anteriores, y las variaciones entre ellos pueden deberse al diseño de los mismos.

Con este estudio confirmamos la elevada prevalencia de comorbilidades en pacientes ingresados por EPOC, así como sus implicaciones pronósticas.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; comorbilidad; índice de Charlson; reingreso; mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: COPD was considered exclusively a pulmonary disease; however, several studies and COPD guidelines have shown the relevance of extrapulmonary component and the association with different diseases, as well as their prognostic and therapeutic implications. The aim of the present study is to evaluate the prevalence of these comorbidities in hospitalized COPD patients, as well as their impact on prognosis short and medium term.

Methods: An observational historic cohort study of patients hospitalized in the Lozano Blesa CUH. Clinical and laboratory data of patients admitted for COPD exacerbation were analyzed, an assessment of comorbidity and Charlson index was performed and finally the prognostic impact through readmissions and mortality. Data relating to current admission were also included.

Results: We studied 375 patients, 298 men (79,5%) and 77 women (20,5%), with mean age of 75years (SD 11), and a postbronchodilator forced expiratory volume in one second of 42,7% (SD 20)

The number of associated chronic diseases was 1,44 (SD 1,3), and the mean Charlson index score was 1,78 (SD 1,68). The most frequent comorbidities on admission were chronic heart failure (27,7%), peripheral vascular disease (18,7%) and uncomplicated diabetes mellitus (18,1%). A 27% suffered a myocardial infarction and 15,5% had any solid tumor without metastasis.

We observed a significant association between comorbidities and mortality during hospitalization, at first month and at first year; however they were not significantly associated with readmissions. These were significantly associated with lower FEV1 values. Main causes of death were respiratory and cardiovascular diseases.

Discussion: The results are similar to those reported in previous studies, and the variations among them may be due to the design of thereof.

This study confirmed the high prevalence of comorbidities in patients with COPD and their prognostic implications.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; comorbidity; Charlson index; readmission; mortality.

Índice

1.	Introducción.....	6
1.1.	Definición y carga de EPOC.....	6
1.2.	Factores de Riesgo.....	7
<u>1.2.1.</u>	Tabaco.....	7
<u>1.2.2.</u>	Otras sustancias nocivas.....	7
<u>1.2.3.</u>	Género.....	8
<u>1.2.4.</u>	Genética.....	8
<u>1.2.5.</u>	Edad.....	8
<u>1.2.6.</u>	Desarrollo pulmonar.....	8
<u>1.2.7.</u>	Nivel Socioeconómico.....	8
1.3.	Fisiopatología.....	9
1.4.	Impacto de la comorbilidad en la EPOC.....	12
<u>1.4.1.</u>	Enfermedad cardiovascular.....	14
<u>1.4.2.</u>	Cáncer de pulmón	14
<u>1.4.3.</u>	Diabetes.....	14
<u>1.4.4.</u>	Osteoporosis.....	15
<u>1.4.5.</u>	Anemia.....	15
<u>1.4.6.</u>	Depresión y ansiedad.....	16
<u>1.4.7.</u>	Debilidad muscular y caquexia.....	16
1.5.	Evaluación clínica.....	17
2.	Objetivos.....	19
3.	Material y métodos.....	20
4.	Resultados.....	22
4.1.	Características demográficas y clínicas.....	22
4.2.	Comorbilidad.....	23
4.3.	Reingresos.....	26
4.4.	Mortalidad.....	27
5.	Discusión.....	30
6.	Conclusiones.....	36
7.	Bibliografía.....	37

1. Introducción

1.1. Definición y carga de EPOC

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad de base inflamatoria que se caracteriza fundamentalmente por una limitación persistente al flujo aéreo, que es, generalmente, progresiva y poco reversible¹⁻³. Se confirma por un resultado del cociente entre el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) menor de 0,70 en una prueba espirométrica post-broncodilatación³.

Debe considerarse un problema prioritario de salud pública a nivel mundial, ya que se trata de una enfermedad con una alta prevalencia y una elevada morbimortalidad. Según estimaciones de la OMS (2004), alrededor de 64 millones de personas están diagnosticadas de EPOC en el mundo, variando su prevalencia en los distintos países, y supone la cuarta causa de muerte mundial, provocando alrededor de 2'9 millones de muertes al año⁴⁻⁷.

En España hasta un 10% de la población entre los 40 y los 69 años sufre esta patología, que se posiciona como la quinta causa de muerte global con alrededor de 18000 muertes al año^{4,5}.

Se prevé que las tasas de prevalencia y mortalidad de la EPOC seguirán aumentando en las próximas décadas, llegando a convertirse en la tercera causa de muerte en el mundo y la séptima causa de años de vida perdidos o vividos con discapacidad. Esto se debe a dos factores principales: la continua y creciente exposición a factores de riesgo de la enfermedad (tabaco, contaminación ambiental y laboral...) y el envejecimiento progresivo de la población (aumenta del tiempo de exposición y es un factor en sí mismo)^{3,4,6}.

Supone un elevado coste social y sanitario, debido tanto a los gastos directos de la enfermedad, como los tratamientos empleados y los ingresos hospitalarios, como a los gastos indirectos que ocasiona (es la causa de un 35% de las incapacidades laborales definitivas)^{2,5}.

El coste económico de la EPOC en España supone el 2% del presupuesto sanitario total^{4,5}.

Conociendo los factores asociados a un mayor número de ingresos, podremos identificar aquellos pacientes que tengan más riesgo, pudiendo intervenir antes y evitar así nuevos ingresos, lo que supondría una mejora en la calidad de vida de los pacientes y una reducción importante de los costes².

1.2. Factores de Riesgo

En la etiopatogenia de la EPOC se ha observado una importante interacción entre los factores ambientales y la genética de cada paciente, ya que ante exposiciones similares podemos encontrar diversas respuestas en los distintos individuos³.

1.2.1. Tabaco

Es el principal factor de riesgo de esta enfermedad, actuando como irritante directo en las vías respiratorias y contribuyendo a la inflamación sistémica.

Los pacientes fumadores presentan una mayor afectación de la función pulmonar, con una mayor tasa de disminución del volumen espiratorio y una mayor tasa de mortalidad que los no fumadores.

Sin embargo, también existe un pequeño porcentaje pacientes (10%) que no presentan antecedentes de tabaquismo^{3,4}.

Así mismo, la acción de carcinógenos del humo del tabaco a nivel local como su participación en el aumento de la respuesta inflamatoria sistémica condicionan un aumento en el riesgo de cáncer de pulmón y otras neoplasias.

1.2.2. Otras sustancias nocivas

Tanto las exposiciones laborales a polvos orgánicos (estiércol, madera), inorgánicos (carbón), gases y diversos agentes químicos, como la contaminación atmosférica exterior contribuyen al desarrollo de enfermedades pulmonares, aunque su asociación con EPOC es menor que la del humo del tabaco³.

1.2.3. Género

Hasta hace unos años, la prevalencia de la EPOC era mayor en la población masculina, pero debido a los cambios en los patrones de consumo de tabaco en la sociedad actual, la prevalencia de EPOC en mujeres está aumentando, aproximándose a la prevalencia de la enfermedad en hombres, y se prevé un aumento en los próximos años³.

1.2.4. Genética

El déficit de α 1-antitripsina, de herencia autosómica codominante, es el factor genético mejor conocido relacionado con la EPOC³.

La α 1-antitripsina es una proteína que inhibe principalmente las elastasas de los neutrófilos y la tripsina. Cuando sus niveles descienden, aumenta la actividad de las enzimas elastolíticas, favoreciendo la destrucción de las fibras elásticas de la pared alveolar y agravando el daño pulmonar.

De la misma manera, puede dañar otras estructuras como el parénquima hepático, sobre el que podría favorecer el desarrollo de cirrosis a largo plazo.

1.2.5. Edad

La prevalencia de EPOC aumenta en pacientes mayores. Los distintos agentes nocivos dañan de forma lenta e insidiosa la mucosa bronquial. Provocan efectos inmediatos, pero también actúan de manera progresiva, lo que genera una mayor prevalencia de la enfermedad sintomática en pacientes de edad avanzada³.

1.2.6. Desarrollo pulmonar

El desarrollo pulmonar está condicionado por todos los procesos que se dan durante la gestación, el nacimiento, y la infancia de un individuo (crecimiento intraútero, peso al nacer, infecciones, exposiciones a sustancias contaminantes...), y será fundamental en su predisposición a padecer patologías pulmonares, como la EPOC³.

1.2.7. Nivel Socioeconómico

Niveles socioeconómicos bajos se relacionan con una mayor prevalencia de EPOC, aunque no se conocen con exactitud los factores implicados; estos podrían tener

relación con el hacinamiento, defectos de nutrición o una mayor prevalencia de infecciones³.

1.3. Fisiopatología

La EPOC engloba dos entidades clínicamente diferenciadas, la bronquitis crónica y el enfisema, que suelen coexistir en mayor o menor medida en un mismo paciente y que son causantes de la obstrucción al flujo aéreo que caracteriza la enfermedad.

La bronquitis crónica es un concepto clínico que se define por la presencia de tos y expectoración durante al menos tres meses al año durante dos años consecutivos.

El enfisema se define por un atrapamiento aéreo distal al bronquiolo terminal que provoca una dilatación anormal del mismo y conduce a la destrucción de la pared alveolar (superficie de intercambio gaseoso), con la subsiguiente pérdida de elasticidad y de capacidad para evitar el colapso de la vía aérea durante la espiración. Esta limitación de la espiración llevará con el tiempo a una hiperinsuflación pulmonar³.

En los pacientes con EPOC se produce una respuesta inflamatoria crónica anormal favorecida por la exposición a diversas sustancias nocivas como el humo del tabaco que es la responsable del daño pulmonar y las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

El estudio de naturaleza de los mecanismos patogénicos implicados en la inflamación sistémica en estos pacientes podría ayudar a predecir las manifestaciones clínicas y las respuestas al tratamiento, y podría favorecer la apertura de líneas de investigación hacia nuevas terapias^{3,8}.

Mediadores inflamatorios

En estos pacientes, se ha demostrado un aumento de un gran número de mediadores inflamatorios, como factores quimiotácticos (quimiocinas), que favorecen la activación de la médula ósea y la movilización y el reclutamiento de células inflamatorias (neutrófilos y monocitos fundamentalmente), citoquinas inflamatorias, que amplifican el proceso inflamatorio, y factores de crecimiento, que contribuyen a los cambios estructurales de las vías aéreas^{3,8}.

Dentro de las distintas quimiocinas que participan en el reclutamiento de células inflamatorias, cabe destacar las interleucinas IL-8 (CXCL8) e IL-1 (CXCL1) , que se encuentran especialmente elevadas en estos pacientes. Estas sustancias se han visto implicadas también en procesos de destrucción muscular.

Los monocitos son reclutados hacia los pulmones de una manera más intensa que en la población general, y allí se diferencian a macrófagos. En algunos pacientes, los macrófagos resultantes presentan un defecto en la fagocitosis de bacterias como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, implicadas en las agudizaciones de la EPOC⁸.

Por otro lado, los monocitos circulantes liberan más metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), sustancias que favorecen la degradación del colágeno y estimulan la acción de TNF- α , favoreciendo el daño pulmonar.

El recuento total de neutrófilos en sangre periférica no se ve aumentado en pacientes con EPOC; sin embargo, esto es debido a una migración aumentada hacia la microcirculación pulmonar que enmascara el aumento de producción de los mismos en la médula ósea. De la misma manera que los monocitos, presentan un aumento de su actividad proteolítica en pacientes con EPOC, así como un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno⁸.

Además, en estos pacientes se ha observado una disminución de la capacidad fagocítica y citotóxica de las células Natural Killer (NK)⁸.

No es sencillo realizar una valoración de los cambios en las poblaciones linfocitarias en estos pacientes; algunos estudios sostienen que en pacientes con EPOC se produce un aumento de linfocitos B sin cambios en los niveles totales de linfocitos T, cuya apoptosis parece estar aumentada en sangre periférica, aunque sí se observa un aumento relativo de las poblaciones CD8+⁸.

Por otra parte, las principales citoquinas inflamatorias halladas en estos pacientes son la IL-6, que induce la producción y liberación al torrente sanguíneo de proteínas de fase aguda hepáticas y podría contribuir al daño de fibras musculares esqueléticas, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que contribuye también al deterioro de la musculatura esquelética y favorece la leucocitosis, y la interleucina IL-1 β asociada así mismo a la caquexia observada en estos pacientes. A pesar de no encontrar una elevación significativa de los niveles de esta última (IL-1 β) en los pacientes con EPOC, si se ha comprobado que existe una asociación de la enfermedad con un polimorfismo del gen que la codifica ⁸.

Así mismo, en pacientes con EPOC, y especialmente en aquellos con reagudizaciones frecuentes y durante las mismas, se ha observado un aumento significativo de los niveles plasmáticos de ciertos reactantes de fase aguda, como la PCR, cuya función principal es la activación del sistema del complemento, el fibrinógeno, relacionado con niveles más bajos de FEV1, la proteína sérica amiloide A (SSA), que participa en la activación de neutrófilos, monocitos y linfocitos T-helper, y la proteína surfactante D, secretada por los neumocitos tipo II, que desempeña un papel fundamental en la respuesta inmune innata ⁸.

También se ha evidenciado un desequilibrio en la actividad proteasa-antiproteasa. Esto se produce por un aumento de enzimas elastolíticas, como la elastasa, producida por los neutrófilos y los macrófagos alveolares, y una disminución de inhibidores de las mismas, como la α 1-antitripsina. Todo ello lleva a un aumento de degradación de elastina, componente fundamental del tejido conectivo, que conducirá a la destrucción del mismo característica del enfisema ³.

Además se ha observado que en estos pacientes se produce un aumento de estrés oxidativo y una disminución de los antioxidantes endógenos, lo que contribuye al daño pulmonar ^{3,8}.

En algunos pacientes podemos encontrar asimismo hipertrofia e hiperplasia de las glándulas submucosas bronquiales causantes de la hipersecreción mucosa que provoca

la tos productiva característica de la bronquitis crónica³.

En estados avanzados de la enfermedad, podemos observar hiperplasia de la capa íntima de las arteriolas bronquiales, e hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial, que contribuyen a la obstrucción bronquial³.

1.4. Impacto de la comorbilidad en la EPOC

Hasta hace poco, la EPOC era considerada una patología exclusivamente pulmonar, considerándose casi únicamente el cor pulmonale como una insuficiencia cardíaca secundaria en pacientes con enfermedad avanzada.

En los últimos años, diversos estudios y guías de la EPOC han ido poniendo de manifiesto la importancia del componente extrapulmonar de la enfermedad y su asociación con distintas patologías (comorbilidades), así como sus implicaciones pronósticas y terapéuticas, lo que ha conducido a considerar la EPOC como una enfermedad de base sistémica⁴.

El mecanismo por el cual la EPOC presenta un componente extrapulmonar todavía no está claro; sin embargo, se han postulado distintas hipótesis al respecto.

Por un lado, una generalización del proceso inflamatorio que se produce a nivel pulmonar mediante el paso de mediadores inflamatorios a la circulación general podría ocasionar las manifestaciones sistémicas que aparecen en estos pacientes e iniciar o empeorar las comorbilidades asociadas.

Por otro lado, podría considerarse la EPOC como una manifestación más de un estado inflamatorio sistémico con compromiso multiorgánico⁸.

Según diversos estudios, las manifestaciones sistémicas que con mayor frecuencia vemos en los pacientes con EPOC son la pérdida de músculo esquelético y la caquexia^{4,8}.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC según la bibliografía revisada son las enfermedades cardiovasculares (entre las que destacan la insuficiencia cardíaca (27-35%), la cardiopatía isquémica (17-20,8%), la hipertensión arterial (55-63,4%) y la fibrilación auricular (27%)) y las neoplasias (fundamentalmente

pulmonares), que son así mismo las causas de muerte más frecuentes en estos pacientes, sobre todo en aquellos con EPOC leve y moderada ^{3, 4, 5, 9, 10}.

Otras patologías que se presentan a menudo asociadas a la EPOC son la diabetes no complicada (26-28,4%), la enfermedad vascular periférica (13%), la enfermedad cerebrovascular (10%), la osteoporosis (9'7-16%), la dislipemia (34%), la obesidad abdominal (29%), la anemia (19-33%, fundamentalmente ferropénica), la insuficiencia renal (6,5%), hepatopatías (6%) y trastornos psicológicos como depresión o ansiedad (10-80%) ^{3, 4, 8, 9}.

Las frecuencias de las principales comorbilidades halladas en el estudio de Almagro et al ⁴ quedan recogidas en la Figura 1.

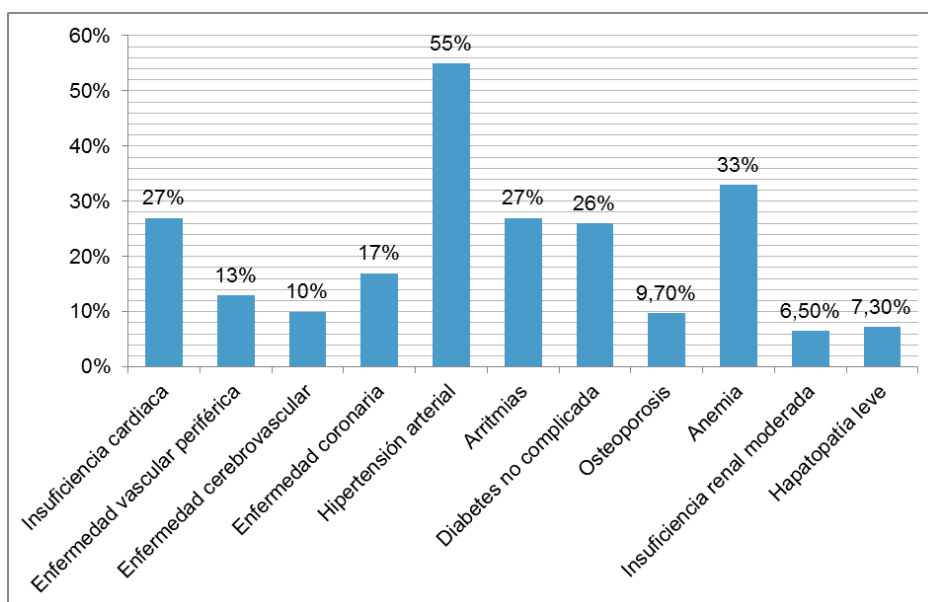


Figura 1. Frecuencia de comorbilidades en la EPOC. Adaptada de Almagro et al ⁴.

Aunque podemos encontrar pacientes que presenten comorbilidades desde el momento del diagnóstico, su frecuencia de aparición aumenta con la progresión de la enfermedad, con una media de 3,6 enfermedades asociadas por paciente ^{4,9}. Como consecuencia de ello, el pronóstico y la evolución de la EPOC pueden verse afectados propiciando un aumento de las hospitalizaciones y de los costes sociales y sanitarios, y una disminución de la tasa de supervivencia, por lo que es imprescindible una correcta evaluación de las mismas que nos permita actuar de forma precoz ^{4, 8, 9}.

1.4.1. Enfermedad cardiovascular

Dada la importante relación anatómica y funcional entre los pulmones y el corazón, cualquier patología que afecte a uno de los dos órganos tendrá repercusiones en el otro. Por ello, la enfermedad cardiovascular es probablemente la comorbilidad más frecuentemente asociada a la EPOC y la de mayor importancia.

En los pacientes con EPOC, podemos asumir dos tipos de relación: por un lado, algunos factores asociados a la EPOC participan también en la patogenia de diversas afecciones cardiacas (tabaco, edad, hipertensión, diabetes)

Por otro lado, un deterioro de la función pulmonar repercute directamente en la función cardiaca (por ejemplo, un aumento en la tensión pulmonar llevará a una sobrecarga del ventrículo derecho y finalmente a disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca congestiva)^{3,8}.

1.4.2. Cáncer de pulmón

La prevalencia de cáncer de pulmón (especialmente el de células pequeñas y el escamoso) aumenta en los pacientes con EPOC, y se considera, junto con las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de muerte en pacientes con EPOC leve y moderada.

La EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, sin tener relación con la historia tabáquica. De hecho, en un estudio en pacientes con EPOC, el cáncer de pulmón resultó ser más frecuente en pacientes que nunca habían fumado.

Se piensa que el aumento de prevalencia de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC está directamente relacionado con la inflamación sistémica y el aumento de estrés oxidativo. Las citoquinas proinflamatorias pueden inhibir la apoptosis, interferir en los mecanismos de reparación celular y promover la angiogénesis (aumento de EGFR), favoreciendo la proliferación tumoral y las metástasis^{3,8,10}.

1.4.3. Diabetes

Aunque los mecanismos de asociación todavía no están claros, se ha observado un aumento de la prevalencia de diabetes en pacientes con EPOC desde etapas iniciales de la enfermedad

La inflamación sistémica podría ser la desencadenante, ya que factores proinflamatorios como TNF- α , e IL-6 inducen resistencia a insulina mediante el bloqueo de vías de señalización del receptor de la misma.

Así mismo, también se observan aumentos de TNF- α , IL-6 y PCR en el síndrome metabólico, que favorece la resistencia a la insulina.

Dado que la diabetes se observa también en pacientes con EPOC leve, se considera que el tratamiento con corticoides no es un factor de riesgo para su desarrollo ⁸.

1.4.4. Osteoporosis

Numerosos estudios han demostrado una elevada prevalencia de osteoporosis y una disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con EPOC, incluso en etapas precoces de la enfermedad; sin embargo, en numerosas ocasiones pasa desapercibida (infradiagnóstico).

Los pacientes con EPOC, presentan numerosos factores de riesgo para desarrollar osteoporosis, como la edad avanzada, la disminución de ejercicio físico, el tabaco y el uso de corticoides para su tratamiento. Además, la inflamación que caracteriza la enfermedad es un factor de riesgo en sí, ya que mediadores como TNF- α , IL-1b e IL-6 inducen resorción ósea mediante la estimulación de osteoclastos.

Se da más frecuentemente en pacientes con fenotipo enfisematoso, y está asociada a una disminución del índice de masa corporal y de la masa magra (masa libre de grasa).

Está íntimamente relacionada con la limitación funcional de los pacientes, ya que favorece el riesgo de fracturas. Las fracturas vertebrales por compresión son relativamente frecuentes en estos pacientes, y resultan en un aumento de la cifosis torácica que podría contribuir al deterioro de la función pulmonar.

Se asocia a un mal estado de salud y un peor pronóstico ^{3,8}.

1.4.5. Anemia

En estos pacientes lo más frecuente es encontrar anemias normocíticas de proceso crónico relacionadas con la inflamación sistémica (resistencia a la eritropoyetina) o bien anemias ferropénicas asociadas a los déficits nutricionales que presentan.

Se ha observado en distintos estudios una relación directa entre los niveles de hemoglobina en sangre y la disnea y la capacidad de ejercicio de los pacientes, por lo

que una disminución de los mismos acarreará una importante limitación funcional y una mala calidad de vida.

Es considerada un factor de riesgo independiente para la mortalidad en estos pacientes ⁸.

1.4.6. Depresión y ansiedad

Si bien la depresión y la ansiedad son enfermedades comunes a muchos procesos crónicos por el propio estado de salud, se ha constatado una mayor prevalencia en pacientes con EPOC que en pacientes con otras enfermedades crónicas.

Esto podría explicarse porque factores como el envejecimiento, el tabaquismo y la hipoxemia podrían actuar sobre la función cerebral y, además, se ha observado que la inflamación, particularmente el aumento de IL-6, podría estar también implicada en su génesis.

Pueden confundirse en ocasiones con síntomas ocasionados por la propia enfermedad (astenia, disminución de la actividad), por lo que pueden pasar desapercibidas.

Aparecen con más frecuencia en pacientes jóvenes, en mujeres, en fumadores, en pacientes con un menor FEV1 y en pacientes con problemas cardiovasculares ^{3,8}.

1.4.7. Debilidad muscular y caquexia

Se ha demostrado una importante alteración estructural (sarcopenia) y funcional del músculo esquelético en los pacientes con EPOC.

La atrofia muscular que se produce es un proceso complejo, que implica cambios en el metabolismo proteico (aumento de degradación o disminución de síntesis), en la capacidad regenerativa de las fibras musculares, la diferenciación y la apoptosis.

La inflamación sistémica, mediante la activación de NF-κB, el aumento de estrés oxidativo, la malnutrición, la hipoxia y la inactividad presentes en estos pacientes podrían contribuir al daño muscular.

La disminución de la masa muscular resultante tendrá efectos sobre la función respiratoria, la tolerancia al ejercicio, el estado general, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Es considerada un factor de riesgo de reingreso y de necesidad de asistencia respiratoria ^{3,8}.

1.5. Evaluación clínica

Clásicamente, la evaluación de la EPOC se centraba en la valoración de la función pulmonar, mediante criterios clínicos y espirométricos.

Para el diagnóstico clínico, los síntomas característicos de la enfermedad son la disnea progresiva, tos crónica y expectoración (aunque los dos últimos pueden faltar) ^{3,10}.

Uno de los métodos más extendidos para valorar el grado de disnea de los pacientes es la escala modificada del British Medical Research Council (mMRC), que tiene una buena correlación con el resto de parámetros clínicos y con la predicción del riesgo de mortalidad ^{3,9}.

El diagnóstico clínico debe confirmarse mediante una espirometría con test posbroncodilatador, que es la prueba más objetiva para determinar la obstrucción al flujo aéreo. Para el diagnóstico de EPOC es preciso medir la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de los pacientes, así como el cociente entre ambos parámetros (FEV₁/CVF).

Según criterios de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), un valor de FEV₁/CVF < 0,7 posbroncodilatador se considera diagnóstico de EPOC, ya que confirma la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo ³.

La clasificación GOLD determina distintos grados de gravedad en función de la severidad de la limitación al flujo aéreo (FEV₁) en pacientes con FEV₁/CVF < 0,7 ³:

- GOLD I: limitación leve: FEV₁ ≥ 80% del valor de referencia
- GOLD II: limitación moderada FEV₁ 50-80%
- GOLD III: limitación severa FEV₁ 30-50%
- GOLD IV: limitación muy severa FEV₁ < 30%.

Hoy en día, el reconocimiento del papel fundamental de las comorbilidades en la EPOC y su impacto en el pronóstico de los pacientes, hacen necesario realizar una evaluación global de los pacientes y los efectos de la EPOC sobre su estado de salud.

Para ello, se utilizan diversos métodos que valoran parámetros como las comorbilidades asociadas, la limitación funcional y capacidad de ejercicio, la calidad de

vida, la edad, el número de visitas ambulatorias y a servicios de urgencias o el número de ingresos hospitalarios de los pacientes ^{3, 4, 10}.

Uno de los métodos más utilizados para evaluar las comorbilidades en los distintos pacientes es el Índice de Charlson, que cuantifica una serie de enfermedades asociadas y predice en función de las mismas la mortalidad ^{8, 10, 11}.

Este índice incluye gran parte de las comorbilidades más asociadas a la EPOC; sin embargo, deja de lado algunas patologías relevantes para la enfermedad, como la osteoporosis, la dislipemia o la anemia, que algunos autores incorporan a sus estudios ^{5, 12, 13}.

De la misma manera, el índice de Charlson no tiene en cuenta la edad de los pacientes, por lo que algunos autores recomiendan realizar en estudios con seguimientos a largo plazo (>2 años) una posterior corrección por edad de la mortalidad, generalmente añadiendo un punto índice al resultado por cada década a partir de los 50 años, lo que se denomina Índice de Charlson corregido ^{5, 11, 13}.

Además, el uso de herramientas multidimensionales como el BODE, que incluye el índice de masa corporal, el grado de obstrucción pulmonar, la disnea y la capacidad de ejercicio, puede facilitar la valoración integral de la EPOC ¹⁰.

La calidad de vida relacionada con la enfermedad se puede valorar mediante diversos cuestionarios como el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ), el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), el COPD Assessment Test (CAT), el Clinical COPD Questionnaire (CCQ), o el EuroQol ^{2, 3, 10}.

Así mismo, podemos valorar la capacidad de ejercicio con escalas como la London Chest Activity of Daily Living (LCADL) ².

A pesar de la existencia de múltiples índices y cuestionarios, la valoración multidimensional de estos pacientes es difícil de llevar a la práctica clínica diaria. Con el presente estudio se pretende valorar la prevalencia de comorbilidad en los pacientes EPOC y el impacto a corto y medio plazo en el pronóstico.

2. Objetivos

1. Conocer la prevalencia de comorbilidad de los pacientes con EPOC ingresados por reagudización en un hospital de tercer nivel.
2. Definir las características clínicas de estos pacientes en relación a la comorbilidad asociada y a la severidad de la EPOC.
3. Estudiar el impacto pronóstico en términos de reingresos y mortalidad al mes y a los 12 meses del ingreso hospitalario.

3. Material y métodos

Se trata de un estudio observacional de cohortes históricas, realizado sobre 375 pacientes ingresados por reagudización de Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica a lo largo del año 2011, en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

El HCU “Lozano Blesa” es un hospital de tercer grado, centro de referencia del Sector Sanitario III de Zaragoza, que comprende 22 Zonas Básicas de Salud, con 116 municipios y una población de unos 300.000 habitantes ^{14,15}.

Se incluyeron varones y mujeres hospitalizados con diagnóstico al alta de EPOC reagudizado (CIE 491), enfisema (CIE 492) y obstrucción crónica al flujo aéreo (CIE 496).

Se analizaron las historias clínicas de todos aquellos pacientes que fueron ingresados con estos diagnósticos en los diferentes servicios del HCU “Lozano Blesa” desde el inicio del estudio el 29 de noviembre del año 2010 hasta la finalización del mismo el 30 de diciembre del 2011.

Procedimientos

Se revisaron datos clínicos y analíticos de cada paciente incluido en el estudio.

Además de los datos de identificación (sexo, edad, motivo de ingreso), se registraron datos de función respiratoria (FEV₁, CVF e índice de Tiffeneau) y necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, presencia y número de ingresos durante los tres meses previos y número de reingresos por EPOC u otras causas al mes y durante el primer año postingreso.

Los datos de función respiratoria sólo estuvieron disponibles en 116 de los 375 pacientes.

Se realizó una evaluación de las comorbilidades asociadas en cada paciente, incluidas aquellas que se valoran en el Índice de Charlson.

Finalmente, se incluyeron datos referentes a la hospitalización actual (días de estancia hospitalaria, necesidad de soporte ventilatorio, ingreso en unidad de cuidados intensivos, evolución y diagnósticos principales y secundarios al alta).

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes); por su lado, las variables cuantitativas se expresaron mediante medias y/o medianas, según su distribución normal o no normal respectivamente, y desviaciones estándar.

La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el empleo del test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en función de la normalidad de las distribuciones.

Para la comparación de variables cuantitativas continuas se realizó una comparación de medias a través de la t de Student de variables independientes, asumiendo una distribución paramétrica en todas las variables por ser el número de pacientes (n) mayor de 30.

La asociación entre variables cuantitativas se valoró con el coeficiente de correlación de Pearson (“r” de Pearson).

En todos los casos se consideró la hipótesis bilateral con un valor de alfa igual a 0,05 para identificar diferencias estadísticamente significativas.

El estudio analítico se realizó con la ayuda del paquete estadístico SPSS v21.0 (IBM software).

4. Resultados

4.1. Características demográficas y clínicas

El presente estudio se realizó sobre una muestra de 375 pacientes, en los que un 79,5% eran varones y un 20,5% mujeres (Figura 2).

La media de edad de la población estudiada fue de 75 años (Desviación típica: 11 años), con edades comprendidas entre los 39 y los 100 años.

Se observó un Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV₁) medio del 42,71% (DT: 19,96) entre los 116 pacientes (30% del total) de los que disponemos datos espirométricos, siendo éste menor en los varones que en las mujeres (FEV₁ del 40,68% vs 51,88%, p=0.019).

Según la clasificación de GOLD, un 5% de los pacientes se encontrarían en un estadio de EPOC leve, un 25% de ellos en moderada, un 45% de los mismos se encontraría en un estadio grave y un 25% muy grave.

Las principales características demográficas, clínicas y espirométricas de la población a estudio se recogen en la Tabla 1.

En los tres meses previos al ingreso, 12 de los pacientes (3,2%) habían sido hospitalizados por diversas causas.

Variable		Variable	
Edad	Media (DE) 75 (11)	%FEV₁	Media (DE) 42,71 (19,96)
Grupos de edad	N (%)	%CVF	Media (DE) 57,9 (15,63)
<60 años	35 (9,3)	Índice de Tiffeneau	Media (DE) 53,39 (12,16)
60-70 años	80 (21,4)	Clasificación GOLD	N (%)
70-80 años	132 (35,2)	Leve (FEV ₁ ≥80%)	6 (5%)
>80 años	312 (84,1)	Moderado (FEV ₁ 50-79%)	29 (25,2%)
Sexo	N (%)	Grave (FEV ₁ 30-49%)	52 (44,8%)
Varón	298 (79,5)	Muy grave (FEV ₁ <30%)	29 (25,2%)
Mujer	77 (20,5)	Oxigenoterapia domiciliaria crónica	N (%) 69 (18,4)
Ingreso 3 meses previos	N (%) 12 (3,2)		
Estancia en días	Mediana (DE) 10 (DE 11,25)		

Tabla 1. Principales características demográficas, clínicas y espirométricas.

En el ingreso actual, a un total de 270 pacientes se le asignó como diagnóstico principal EPOC reagudizada (72%), a 82 pacientes enfisema (21,9%) y a 23 obstrucción crónica al flujo aéreo (6,1%). Se consideró que la causa de la reagudización era, en su mayoría, de etiología infecciosa (58,4% de los casos, 219 pacientes).

La mayor parte de los pacientes ingresó en los servicios de Medicina Interna (43,7%) y Neumología (45,3%). El 11% restante se distribuyó en otros servicios del HCLB.

Se observaron estancias más prolongadas en los pacientes ingresados en el servicio de Neumología frente a los ingresados en Medicina Interna (una media de 13,84 días frente a una media de 10,72 días, $p < 0.01$).

4.2. Comorbilidad

En relación a las comorbilidades, las patologías observadas con mayor frecuencia fueron la insuficiencia cardíaca crónica (presente en un 27,7% de los pacientes), la enfermedad vascular periférica (18,7%) y la diabetes mellitus sin repercusión sobre órgano diana (18,1%). Un 15,7% de los pacientes tenían historia previa de infarto agudo de miocardio y un 15,5% de ellos presentaba algún tumor sólido sin metástasis. Además se valoraron las comorbilidades incluidas en el Índice de Charlson. La Tabla 2 recoge las principales comorbilidades valoradas en el Índice de Charlson.

Comorbilidad	Total, n (%)
Infarto agudo de miocardio	59 (15,7)
Insuficiencia cardíaca	104 (27,7)
Enfermedad vascular periférica	70 (18,7)
Enfermedad cerebrovascular	47 (12,5)
Demencia	26 (6,9)
Úlcus péptico	38 (10,1)
Enfermedad hepática crónica leve	14 (3,7)
Diabetes no complicada	68 (18,1)
Diabetes con lesión de órgano diana	18 (4,8)
Hemiplejía	11 (2,9)
Insuficiencia renal moderada/severa	
Creatinina 2-3 mg/dl	9 (2,4)
Creatinina > 3 mg/dl	10 (2,7)
Tumor sólido sin metástasis	58 (15,5)
Tumor sólido con metástasis	3 (8)
Leucemia	2 (0,5)
Linfoma	0 (0)
Enfermedad hepática crónica severa	5 (1,3)
SIDA definido	2 (0,5)

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades asociadas

La media aritmética de comorbilidades asociadas fue de 1,44 (DE 1,3), con un máximo de 6 patologías asociadas en un mismo paciente. Como podemos observar en la figura 3, la mayor parte de los pacientes (81,5%) presentaban entre 0 y 2 comorbilidades.

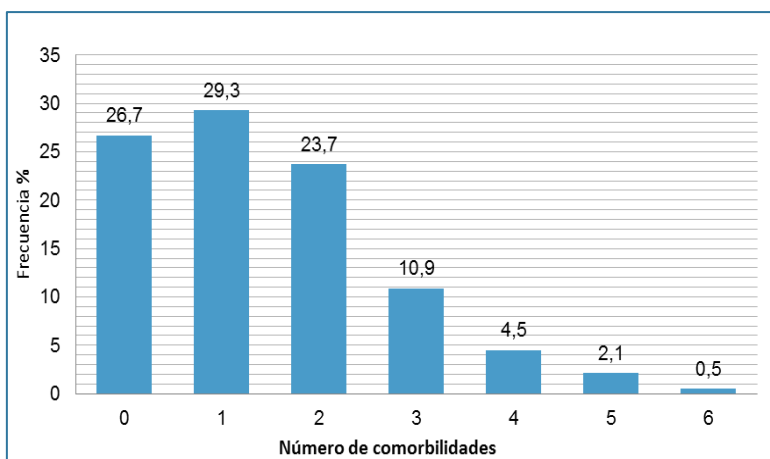


Figura 3. Número de patologías asociadas.

La media de patologías asociadas fue mayor entre los pacientes que ingresaron en el servicio de Medicina Interna (1,69) que entre aquellos ingresados en Neumología (1,25), con una significación de $p=0,002$.

Por otro lado, la puntuación media observada en el Índice de Charlson fue de 1,78 puntos (DE 1,68), mientras que en el Índice de Charlson ajustado por edad (Índice de Charlson corregido), la media observada fue de 5,77 puntos (DE 2,14). La distribución numérica de las puntuaciones obtenidas en el Índice de Charlson corregido se muestra en la figura 4.

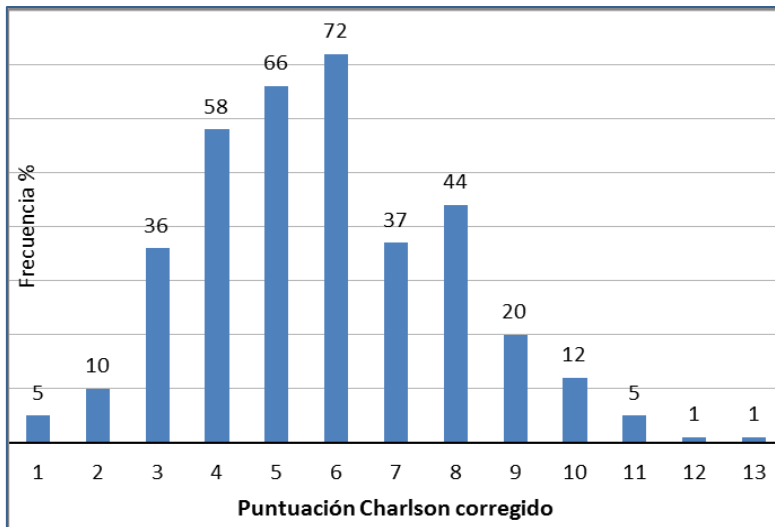


Figura 4. Puntuaciones en Índice de Charlson corregido

Se observaron mayores puntuaciones en los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna frente a los que se encontraban en el servicio de Neumología, tanto en el Índice de Charlson (puntuación media de 2,12 vs 1,48, $p=0.001$), como en el Índice de Charlson corregido (6,58 vs 5,14, $p<0.001$).

En cuanto al tratamiento, observamos que la principal estrategia terapéutica empleada en estos pacientes (65,33%) fue la combinación de agonistas beta-2 adrenérgicos, anticolinérgicos y corticoides inhalados. Un 46,13% de los pacientes recibió además corticoides sistémicos por vía oral durante la reagudización.

Durante el ingreso, un 16% de los pacientes requirió asistencia ventilatoria mediante ventilación mecánica no invasiva (VMNI, 12%) y/o dispositivos de presión positiva continua (CPAP, 6%).

Además un 3,5% del total de pacientes precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tanto los pacientes que necesitaron VMNI, como aquellos que tuvieron que ingresar en la UCI presentaron una mayor estancia hospitalaria ($p<0.001$). Ésta sin embargo no se vio relacionada con la necesidad de CPAP.

La duración de la estancia hospitalaria tampoco se asoció significativamente con la edad, los valores de FEV₁, la necesidad de oxigenoterapia crónica domiciliaria, el número de comorbilidades ni los índices de Charlson y Charlson corregido ($p>0.05$).

4.3. Reingresos

Tras el ingreso actual, un 10,4% de los pacientes precisó ser ingresado de nuevo durante el mes siguiente, y hasta un 47,5% (178 pacientes), lo hizo a lo largo de ese mismo año. De todos los reingresos, cerca de un 73% se debieron a una reagudización de EPOC.

Los reingresos durante el primer mes fueron más frecuentes entre los pacientes portadores de oxigenoterapia domiciliaria crónica ($p=0.011$), en aquellos con un mayor número de ingresos previos ($p=0.008$) y en los que padecían enfermedad cerebrovascular ($p=0.03$).

Los reingresos en el primer año se relacionaron con la estancia en UCI durante el ingreso previo ($p=0,018$) y con valores de FEV₁ más bajos (FEV₁ del 37,99% vs 47,102%, $p=0.013$).

Por otro lado, se observó una asociación muy significativa entre los reingresos por EPOC y los pacientes que precisaban oxigenoterapia domiciliaria ($p=0.001$) y una correlación con valores menores de FEV₁ ($r^2= -0.22$, $p=0.018$).

Sin embargo, a pesar de que se observa una tendencia a un aumento de reingresos en pacientes con un mayor número de comorbilidades asociadas o con mayores puntuaciones en los Índices de Charlson y Charlson corregido, no se hallaron asociaciones significativas ($p>0.05$).

De la misma manera, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los reingresos y las distintas comorbilidades incluidas en el Índice de Charlson analizadas como factores independientes, ni con la necesidad de asistencia ventilatoria durante el ingreso ($p>0.05$).

4.4. Mortalidad

A lo largo del seguimiento, la mortalidad global fue de un 12% (44 pacientes). De los pacientes que fallecieron, un 36% murió durante el ingreso, un 42 % de los mismos falleció en el primer mes tras el alta y un 20% durante el año restante.

Las principales causas de éxitus fueron patologías respiratorias, en un 70% de los casos, y enfermedades cardiovasculares, en un 16%. Podemos observar gráficamente la distribución de las causas de mortalidad en la Figura 5.

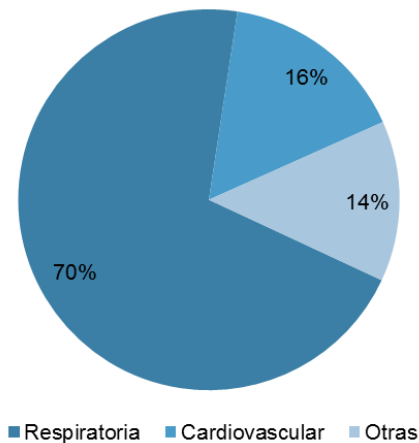


Figura 5. Causas de mortalidad

La mortalidad durante el ingreso se asoció significativamente con la necesidad de VMNI y de ingreso en UCI. Así mismo, se observó una asociación significativa entre la mortalidad en el ingreso y el Índice de Charlson, el Índice de Charlson corregido y el número total de comorbilidades asociadas.

La mortalidad en el primer mes postingreso también se vio relacionada con la puntuación obtenida en el Índice de Charlson y el Índice de Charlson ajustado a la edad, así como con el número total de comorbilidades, y además se observó una asociación con la edad y con la necesidad de reingreso durante ese primer mes.

La mortalidad a lo largo del primer año se asoció así mismo con el Índice de Charlson, el índice de Charlson ajustado a la edad, el número de comorbilidades asociadas, la estancia en UCI y la necesidad de reingreso en el primer mes.

Finalmente, encontramos una asociación significativa entre la mortalidad en cualquier momento del seguimiento y el servicio en que habían ingresado los pacientes, observándose una mayor mortalidad en aquellos que se encontraban en Medicina Interna frente a los que ingresaron en Neumología.

En la Tabla 3 se muestra la naturaleza de estas y otras asociaciones, así como su grado de significación.

Presentamos también el detalle de la asociación del Índice de Charlson y el Índice de Charlson corregido con la mortalidad en los distintos momentos del estudio en las Figuras 6 y 7.

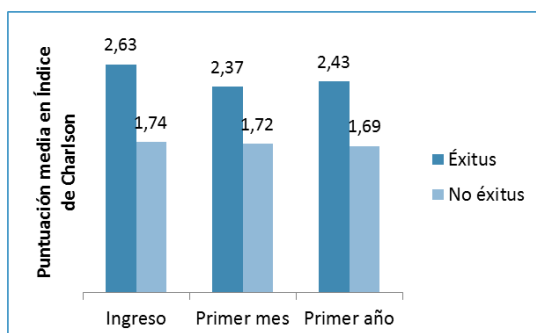


Figura 6. Relación mortalidad con Índice de Charlson.

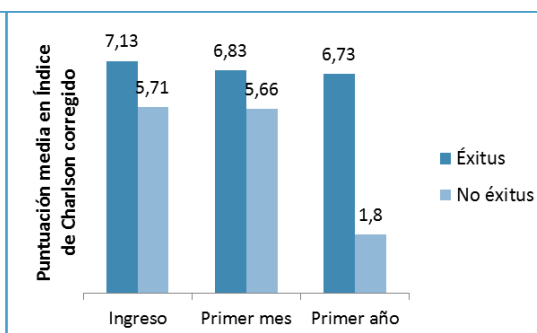


Figura 7. Relación mortalidad con Índice de Charlson corregido.

No se obtuvieron asociaciones significativas entre la mortalidad global, la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria crónica, la estancia ni la necesidad de asistencia ventilatoria con CPAP durante el ingreso ($p > 0.05$). Salvo en los pacientes que fallecieron durante el primer mes, tampoco encontramos asociaciones significativas entre la mortalidad y la edad.

Los niveles de FEV_1 tampoco se relacionaron de forma significativa con la mortalidad global, aunque se observó un mayor número de éxitus entre los pacientes con valores de FEV_1 correspondientes a estadios de EPOC grave y muy grave de la clasificación GOLD.

Tampoco hallamos relaciones significativas de la mortalidad en el primer mes y primer año con el número de ingresos previos, el sexo, la estancia, la necesidad de VMNI en el ingreso y los reingresos por EPOC y otras causas en el primer año ($p > 0.05$).

Por último, tampoco encontramos asociaciones significativas entre la mortalidad y las distintas comorbilidades presentes en el Índice de Charlson evaluadas de forma independiente ($p > 0.05$), salvo las ya mencionadas.

	Variables	Valor de p
Mortalidad durante el ingreso	Índice de Charlson	0.04
	Índice de Charlson corregido	0.01
	Número de comorbilidades	0.05
	VMNI	0.015
	UCI	0.01
	IAM	0.015
	Servicio	0.044
Mortalidad al mes	Índice de Charlson	0.028
	Índice de Charlson corregido	0.002
	Número de comorbilidades	0.034
	Edad	0.035
	ECV	0.014
	Reingreso al mes	0.011
	Servicio	0.035
Mortalidad al año	Índice de Charlson	0.006
	Índice de Charlson corregido	0.002
	Número de comorbilidades	0.011
	Reingreso al mes	0.004
	UCI	0.03
	IAM	0.025
	Tumor con metástasis	0.037
	Servicio	0.021

Tabla 3. Asociaciones significativas con la mortalidad durante el ingreso, en el primer mes, y durante el primer año.

5. Discusión

A pesar de la importancia de la comorbilidad en los pacientes con EPOC, todavía son pocos los estudios descriptivos que analizan la presencia de estas patologías asociadas y sus implicaciones pronósticas.

El presente estudio nos permite conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes que ingresan por reagudización de EPOC a lo largo de un año en un hospital de tercer nivel como es el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, centro de referencia de una población de unos 300.000 habitantes, así como la naturaleza y frecuencia de comorbilidades.

Diversos estudios afirman que la mayor parte de las hospitalizaciones por exacerbación de EPOC se producen en los servicios de Medicina Interna, donde a su vez se ingresan los pacientes de mayor edad y más pluripatológicos^{5,9}.

En nuestro estudio, encontramos una distribución del número de pacientes similar entre los servicios de Medicina Interna y Neumología. Sin embargo, nuestros datos sí confirmaron que los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna eran más añosos y presentaban más patologías asociadas que aquellos que se encontraban en el servicio de Neumología.

De forma análoga a lo que observamos en otros estudios^{2, 4, 5, 16}, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se da con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (edad media de 75 años). Esto puede deberse a la relación que existe entre la EPOC y la edad, que es considerada en sí misma un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, ya que permite el acúmulo de la acción de agentes nocivos en el tejido pulmonar a lo largo del tiempo³.

Así mismo, encontramos una distribución por sexos semejante a la observada en estudios previos^{2,4,5,16}, con una gran mayoría de pacientes varones, que roza el 80% de la población a estudio.

Esto podría explicarse, según la literatura^{5,9}, a la tardía incorporación de la mujer al hábito tabáquico, que es el principal factor de riesgo de esta enfermedad^{3,8}. Siendo

esto así, es previsible que dentro de unos años se iguale la prevalencia de EPOC en ambos sexos, o llegue a ser incluso mayor en la población femenina ³.

Cerca del 70% de los pacientes de los que disponemos de datos de función respiratoria presenta valores de FEV₁ inferiores al 50%, equivalentes a estadios de EPOC grave y muy grave según la clasificación GOLD. La media del total de valores de FEV₁ es del 42,71%, que sigue correspondiéndose con un estadio grave de la EPOC. En estudios previos sobre pacientes hospitalizados observamos unas cifras similares ^{2, 3, 4}, lo que sugiere que los enfermos que más ingresan son aquellos que poseen unos valores más bajos de FEV₁.

En nuestro estudio, los valores de FEV₁ se relacionaron con los reingresos por EPOC y los reingresos en el primer año tras el alta.

Aunque no encontramos una asociación significativa entre los valores de FEV₁ y la mortalidad, se observó una mayor mortalidad en pacientes con FEV₁<49 (estadios grave y muy grave de la clasificación de GOLD).

Estos resultados a priori, llamativos, pueden tener dos explicaciones. Primero, una parte importante de la población estudiada, no disponía de espirometría, lo que podría contribuir a disminuir el valor discriminatorio de FEV₁ en relación a la mortalidad. Otra posible explicación sería, a la luz de la influencia que se observa de nuestro estudio de las comorbilidades, que la mortalidad venga más incluida en si por la morbilidad asociada que por la propia severidad de la EPOC. Sin embargo, esta segunda teoría requiere un análisis más amplio y multivariante más detallado.

La duración de la estancia hospitalaria fue también similar a la observada en otros estudios ^{4,5}, y se relacionó con la necesidad de VMNI y de ingreso en UCI durante el ingreso, lo que parece lógico si consideramos que los pacientes que requirieran estas medidas serían aquellos que padecieran una insuficiencia respiratoria más avanzada.

Así mismo se observó una estancia más prolongada en los pacientes ingresados en el servicio de Neumología.

Los datos obtenidos confirman la elevada prevalencia de comorbilidades en la EPOC, así como sus implicaciones pronósticas.

Las patologías que se observaron con mayor frecuencia en nuestro estudio fueron la insuficiencia cardíaca crónica, que aparecía en un 27,7% de los pacientes, la enfermedad vascular periférica, presente en un 18,7% de los mismos y la diabetes mellitus sin repercusión sobre órgano diana, observada en el 18,1%. Además, cabe destacar que un 15,7% de los pacientes tenían historia previa de infarto agudo de miocardio y un 15,5% presentaba un tumor sólido con metástasis. Estos datos son semejantes a los obtenidos en estudios anteriores con características similares al nuestro ^{4, 5, 10, 16}; sin embargo, se han observado prevalencias más elevadas de estas patologías en otros estudios sobre las comorbilidades en la EPOC, como el realizado por Almagro et al ⁹, que evaluaba únicamente pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna.

La media de comorbilidades asociadas y las puntuaciones en el Índice de Charlson y el Índice de Charlson corregido fueron también inferiores a las observadas en otros estudios ^{2,5}.

La asociación entre las comorbilidades de la EPOC y los reingresos hospitalarios también varía según los estudios ⁹. En nuestro estudio, aunque los datos sí sugieren una relación entre los reingresos y el número de comorbilidades o las puntuaciones obtenidas en los índices de Charlson y Charlson corregido, el análisis estadístico no reveló asociaciones significativas. Quizá el empleo de un mayor tamaño muestral o la realización de un seguimiento a más largo plazo favorecieran una mayor potencia de asociación, lo que da pie a nuevos planteamientos en futuros estudios.

En cuanto a la mortalidad, las comorbilidades de los pacientes del presente estudio, medidas mediante cualquiera de los métodos señalados anteriormente, se asociaron a una mayor mortalidad durante el ingreso, en el primer mes tras el alta y durante el primer año tras el episodio, confirmando los datos obtenidos en estudios anteriores, en los que el Índice de Charlson ha demostrado ser un buen predictor de la mortalidad en estos pacientes ^{10, 12, 17}.

La relación entre la EPOC y la enfermedad cardiovascular, así como sus implicaciones pronósticas ha quedado ampliamente recogida en la literatura ^{3, 8, 18}. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos un resultado llamativo, ya que se observó una asociación

significativa entre la mortalidad y la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica como factores independientes, pero no obtuvimos una asociación significativa al relacionar la mortalidad con la insuficiencia cardíaca ni con la enfermedad vascular periférica.

Dadas las discrepancias, sería conveniente analizar la presencia de posibles sesgos, y realizar un análisis multivariante que nos permita eliminar factores de confusión.

Por último, se observó una mayor mortalidad entre los pacientes que ingresaron en Medicina Interna que entre los que lo hicieron en Neumología, presumiblemente debido a la mayor complejidad de los pacientes de Medicina Interna, ya que, como referíamos al inicio de la discusión, éstos presentan edades mayores y un mayor índice de patologías asociadas.

Las enfermedades respiratorias y las enfermedades cardiovasculares fueron las principales causas de mortalidad entre nuestros pacientes, como ocurre en otros estudios ^{10, 19}. Sin embargo, a diferencia de estos, en nuestro estudio el número de muertes atribuibles a causas respiratorias es altamente superior a las atribuibles a patologías cardiovasculares. Otra diferencia con estudios previos es la baja incidencia de muertes relacionadas con neoplasias en nuestros pacientes.

Según la bibliografía ^{4, 9, 10}, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias son las causas principales de mortalidad en pacientes con EPOC leve a moderada, y, por el contrario, la mortalidad debida a causas respiratorias predomina en pacientes con EPOC grave o muy grave.

Con todo, parece razonable pensar que efectivamente nuestros resultados se deban a que la mayor parte de nuestros pacientes presenta valores de FEV₁ correspondientes a un estadio de EPOC grave o muy grave.

Así mismo, estos resultados apuntan a que estos pacientes reciben un buen control de las patologías asociadas, en especial las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias, ya que de otra manera es posible que éstas hubiesen ocasionado más mortalidad en estadios iniciales de la enfermedad en los que el componente respiratorio no tuviese todavía tanto peso.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones; en primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo. A la luz del conocimiento actual, habría sido interesante incluir en el estudio patologías que no se incluyeron en el diseño inicial y que han demostrado ser de importancia en estos pacientes, como la osteoporosis, la anemia crónica o alteraciones de índole psiquiátrica como la ansiedad o la depresión.

Dado el diseño retrospectivo del estudio, tampoco hemos podido estimar herramientas multidimensionales como el BODE ni realizar cuestionarios sobre la calidad de vida de nuestros pacientes, que nos habrían permitido una valoración más integral de los mismos. Puesto que han demostrado ser herramientas útiles para la evaluación de los pacientes y buenos predictores de mortalidad ^{10, 20}, podría resultar interesante su incorporación de manera sistemática en las guías y protocolos de diagnóstico de EPOC.

Otra limitación, es la falta de diagnóstico espirométrico en un elevado número de pacientes (tan solo un 30,9% de nuestros pacientes poseían datos de función respiratoria). Sin embargo, estos datos son similares a los presentes en la bibliografía ^{4, 5, 10, 20}, por lo que parece que éste es un punto débil común a muchos estudios sobre EPOC, a pesar de ser un dato que, como resulta evidente, aportaría mucha información y es de gran importancia de cara a valorar la gravedad de la enfermedad y el curso de la misma.

Sería interesante ampliar el estudio realizando un análisis multivariante de las diferentes variables, que, como hemos mencionado nos aportaría datos más precisos, discerniendo qué factores son realmente influyentes y cuáles no y evitando así sesgos de confusión.

En resumen, nuestro estudio confirma la elevada prevalencia de comorbilidad en pacientes ingresados por reagudización de EPOC en un hospital de tercer nivel, así como sus implicaciones pronósticas a corto y medio plazo en términos de mortalidad, aunque no así de reingresos.

Es de gran importancia una búsqueda activa de estas patologías que permita un diagnóstico y tratamiento precoces que mejoren la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

6. Conclusiones

1. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se observa con mayor frecuencia en pacientes varones de edad avanzada. La mayor parte de los pacientes ingresados por agudización de EPOC en un hospital de tercer nivel presentan valores bajos de FEV₁.
2. Existe una elevada prevalencia de comorbilidad en pacientes ingresados por reagudización de EPOC.
3. El número de patologías asociadas y los Índices de Charlson y Charlson corregido no han demostrado una buena asociación con los reingresos al mes y a los 12 meses tras el alta.
4. El número de patologías asociadas y los Índices de Charlson y Charlson ajustado por la edad han demostrado ser buenos predictores de la mortalidad durante el ingreso, en el primer mes y a los 12 meses tras el alta.

Las principales causas de mortalidad en pacientes con EPOC avanzada son las enfermedades respiratorias.

7. Bibliografía

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247–257.
2. Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, Ruiz LA, de Miguel J, Ros JA, et al. Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol. 2012;48(3):70–76.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [Internet]. GOLD: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2014. [Consultado el día 10 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
4. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. Estudio ECCO. Rev Clin Esp. 2010;210(3):101–108.
5. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. Rev Clin Esp. 2012;212(6):281–286.
6. Organización Mundial de la Salud [internet]. Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica. [Consultado el día 15 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/es/>
7. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Arch Bronconeumol. 2007;43(Supl 1):2–9.
8. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5): 1165–1185.
9. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. The EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) Study. Chest. 2012;142(5):1126–1133.
10. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J. 2006;28(6): 1245–1257.
11. Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronaria (SAMIUC) [Internet]. Calculadores de evaluadores pronósticos: Índice de comorbilidad de

- Charlson (CCI). [Consultado el día 10 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.samiuc.es/>
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5): 373-383.
 13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11): 1245-1251.
 14. Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia del Gobierno de Aragón [Internet]. Web de la Dirección de Atención Primaria del Sector Sanitario Zaragoza III. [Consultado el día 18 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.zaragoza3.es/>
 15. Servicio aragonés de salud [internet]. Memoria del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa 2009. [Consultado el día 18 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.hcuz.es/web/guest/memoria-2009>
 16. Antonelli-Incalzi R, Fusco L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(12): 2794–2800.
 17. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121(5):1441-1448.
 18. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(4):253-260.
 19. Bale G, Martínez-Cambor P, Burge PS, Soriano JB. Long-term mortality follow-up of the ISOLDE participants: Causes of death during 13 years after trial completion. *Respir Med.* 2008;102(10): 1468–1472.
 20. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM.* 2010;103(11): 817-829.