

FACTORES PRONÓSTICOS DE
REINGRESO Y MORTALIDAD EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR
DESCOMPENSACIÓN DE
ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Tesis Doctoral de Pedro José Almagro Mena

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**FACTORES PRONÓSTICOS DE REINGRESO
Y MORTALIDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR
DESCOMPENSACIÓN DE ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**

Tesis Doctoral de Pedro José Almagro Mena

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

Tesis Doctoral realizada por el licenciado en Medicina y Cirugía
Pedro José Almagro Mena, para optar al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía.

*“No puede uno entender la naturaleza de las partes del cuerpo sin entender la naturaleza del organismo entero”
Platón.*

Para mi mujer Fina, por su amor y paciencia.

Para mis hijos Gemma y Pere, por las horas robadas.

Para mis padres, por todo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer al **Dr. Josep LLuis Heredia**, director de esta tesis y al **Dr. Ferran Morell**, tutor de la misma su colaboración y apoyo, así como sus correcciones, ideas y constante guía. Sin ellos la presente tesis no habría sido posible.

A mis primeros maestros, la **Dra. Catalina Fornos**, el **Dr. Pere Torres**, el **Dr. Xavier Jané** y el **Dr. Francesc Rossell**. Ellos iniciaron mis primeros pasos en la Medicina Interna y a ellos les debo gran parte del camino andado.

Al **Dr. Xavier Garau** por su ejemplo y dedicación durante la residencia y por todos estos años de trabajo y formación posterior. A los doctores **Carlos Sánchez**, **Bienvenido Barreiro** y **Pau Sánchez**, con ellos nació y tomó forma la idea de la presente tesis.

A los restantes autores de los trabajos, el **Dr. Salvador Quintana** y a las **Dras. Ana Ochoa de Echagüen**, **Esther Calbo** y **Maria Sanjaume**, sin ellos esta tesis no se habría podido realizar.

A mis compañeros del Servicio de Medicina y en especial al **Dr. Joan Moré**, **Mónica Rodríguez** y **Josep Castañé**, por su constante colaboración y ayuda pero sobre todo por su compañerismo y amistad compartida. A todos los residentes con los que he convivido durante estos años, por su estímulo.

A las **Sras. Carme Viñas, Neus Nuñez y Marta Miranda**, enfermeras del laboratorio de funcionalismo pulmonar del hospital, por su paciencia y trabajo. Al **Sr. Joan Vila** del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona, por su colaboración en el análisis estadístico. A la **Dra. Montse Botsims** del Servei Català de la Salut, por su contribución en los datos de seguimiento y mortalidad y a la **Srta. Conchi Caro**, por su ayuda en la recogida y corrección de la bibliografía.

Al **Dr. Manolo Álvarez**, porque esta tesis es en gran parte responsabilidad suya y al **Dr. José Maria Tricas** por su entusiasmo.

A los pacientes y a sus familias, su imprescindible colaboración, en la obtención de los datos, las pruebas y el seguimiento nos ha facilitado el trabajo en gran medida y lo ha hecho más agradable.

A mi hermana Mercedes, por su ayuda en la corrección, desde los primeros borradores hasta el formato actual y por convencerme de que era posible.

Pero sobre todo a mis padres y a mi mujer Fina por su apoyo, estímulo, comprensión y todas las cosas grandes y pequeñas. Por lo de todos los días. Gracias.

La idea original de esta Tesis nació en el año 1996. Mucho han cambiado las cosas desde entonces, el hospital ha disminuido camas, las estancias son más cortas, muchos de los pacientes con descompensación de EPOC son hospitalizados en su domicilio y pruebas como el test de marcha, han demostrado su utilidad como índice pronóstico. Algunas de las variables estudiadas, se han confirmado después en otras publicaciones como predictores útiles de mortalidad o reingreso, mientras que otras continúan poco exploradas. En cualquier caso, en la presente Tesis he intentado plasmar en la medida de lo posible el conocimiento actual de los factores pronósticos tras el alta hospitalaria en esta población. Esta es la razón por la que muchas de las citas - por ejemplo de mortalidad - son posteriores a la publicación del primer trabajo. Este es también el motivo por el que se incorporó el análisis de una segunda cohorte para valorar la aplicabilidad en nuestra población del índice BODE, publicado cuando la redacción de la tesis ya se había iniciado.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
1.1. Definición de EPOC	5
1.2. Prevalencia de la EPOC	11
1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios	19
1.3.1 Datos obtenidos de los certificados de defunción	20
1.3.2. Datos obtenidos de los estudios de cohortes	23
<i>a) Estudios de cohortes realizados en población general</i>	25
<i>b) Estudios de cohortes realizados en pacientes con EPOC</i>	25
1.4. EPOC y hospitalización	29
1.4.1. Edad y sexo	34
1.4.2. Estancia media	35
1.4.3 Comorbilidad	36
1.4.4. FEV ₁	36
1.4.5. Mortalidad hospitalaria en la EPOC	37
1.5. Reingresos hospitalarios en la EPOC	39
1.6. Mortalidad post-hospitalaria en la EPOC	43
1.7. Índice BODE	49
2. HIPÓTESIS	51
3. OBJETIVOS	53
4. METODOLOGÍA	55
4.1. Pacientes	55
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	55
4.3. Variables estudiadas	56
4.3.1. Edad	57
4.3.2. Sexo	58
4.3.3. Espirometría	58
4.3.4. Gasometría	59
4.3.5. IMC	59
4.3.6. Albúmina	60

4.3.7. Tratamiento habitual	60
4.3.8. Calidad de vida relacionada con la salud	61
4.3.9 .Escalas de disnea	64
4.3.10. Comorbilidad	66
4.3.11. Dependencia funcional	67
4.3.12. Recursos sociales	68
4.3.13. Nivel socioeconómico	69
4.3.14. Depresión	69
4.3.15. Deterioro cognitivo	70
4.3.16. Test de marcha de 6 minutos	70
4.4. Seguimiento y recogida de datos	72
4.5. Análisis estadístico	74
5. RESULTADOS	77
5.1. Estudio descriptivo de la primera cohorte	77
5.2. Estudio reingresos hospitalarios	81
5.2.1. Factores de riesgo para el reingreso hospitalario. Análisis bivariante.	82
5.2.2. Factores de riesgo para el reingreso hospitalario Análisis multivariante	85
5.3. Estudio de la mortalidad posthospitalaria	89
5.3.1. Factores de riesgo de mortalidad posthospitalaria Análisis bivariante.	90
5.3.2. Factores de riesgo de mortalidad posthospitalaria. Análisis multivariante	96
5.4. Índice BODE como predictor de mortalidad posthospitalaria	101
6. DISCUSIÓN	109
6. CONCLUSIONES	129
7. ANEXOS	131
9. ABREVIATURAS	149
10. BIBLIOGRAFÍA	151
11. ARTÍCULOS	187

1.- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

“Hasta el presente, el término enfisema se ha utilizado para definir diversos estados patológicos del pulmón que difieren ampliamente en su patología, sintomatología y pronóstico. Esto produce confusión y falta de entendimiento entre los investigadores de diferentes centros y las diferentes ramas de la medicina y retarda el avance de los conocimientos de un grupo de enfermedades frecuentes y a menudo incapacitantes”. De esta forma se inicia el primer documento de consenso sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), publicado en la revista *Thorax* en 1959 ¹. En el mismo artículo, los autores definen los criterios clínicos de la bronquitis crónica y de la *“enfermedad obstructiva generalizada del pulmón”*, y diferencian entre obstrucción reversible e irreversible, sentando las bases posteriores de la enfermedad.

En la actualidad la EPOC supone un problema prioritario de salud pública en los países industrializados, no sólo por su alta prevalencia y elevada morbilidad, sino también por el inmenso coste que supone tanto en términos económicos como de pérdida de calidad de vida y mortalidad precoz ²⁻¹⁰. En nuestro país la EPOC es la 5ª causa de muerte y comporta unos gastos sanitarios aproximados de 841,42 millones de euros. Esta cantidad es equivalente al 2% del presupuesto sanitario total y se corresponde con el 0,25% del producto interior bruto ¹¹.

El lento deterioro de la función pulmonar permite la adaptación de los pacientes a los síntomas, comportando a menudo el retraso del diagnóstico hasta las fases avanzadas de la enfermedad, cuando ésta interfiere ya con las actividades cotidianas. Es en este período cuando se suelen producir los ingresos hospitalarios por descompensación, en los cuales se centra la presente tesis ^{3,5,10}. En ella analizaremos los factores pronósticos relacionados con una peor evolución, definida como reingreso hospitalario y mortalidad, en

una población bien caracterizada como es la que requiere hospitalización por exacerbación aguda de su EPOC.

Con este objetivo se seleccionaron y estudiaron dos cohortes. La primera de ellas estaba formada por 156 individuos ingresados por exacerbación aguda de su EPOC, durante el periodo comprendido entre el 1 de Octubre de 1996 y el 1 de Mayo de 1997. A todos ellos se les interrogó sobre aquellos aspectos que basándose en los estudios existentes y según el criterio de los investigadores, pudieran afectar a la evolución posterior, realizándose además las medidas de función respiratoria consideradas en aquel momento de valor pronóstico. La segunda cohorte se seleccionó para valorar la aplicabilidad en esta población del índice BODE. Para ello se estudiaron durante un año a partir del mes de Junio del año 1998, los pacientes hospitalizados por descompensación de su EPOC y que hubiesen precisado ingreso por este motivo al menos en una ocasión durante el año previo.

Los resultados de estos estudios, cuyos contenidos resultados y conclusiones finales se desarrollarán más adelante de forma exhaustiva, han dado lugar a dos publicaciones. La primera de ellas titulada: "Mortality after hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary disease" fue publicada en la revista "*Chest*" en el año 2002, siendo sus autores: P. Almagro, E. Calbo, A. Ochoa de Echagüen, B. Barreiro, S. Quintana, JL. Heredia y J. Garau ¹². La segunda publicación titulada: "Risk factors for Hospital Readmission in COPD patients", del que son autores P. Almagro, B. Barreiro, A. Ochoa de Echagüen, S. Quintana, M Rodríguez Carballeira, JL Heredia y J. Garau, esta pendiente de publicación en la revista "*Respiration*" ¹³. El tercer trabajo denominado "Utilidad del índice BODE como predictor de mortalidad en pacientes reingresadores por EPOC" firmado por M. Sanjaume, P. Almagro, B. Barreiro, M. Rodríguez Carballeira, JL. Heredia y J. Garau, ha sido presentado como póster en el XXVI Congreso Español de Medicina Interna, y está pendiente de publicación.

Estos tres trabajos son la base de la presente Tesis Doctoral, donde se desarrollan sus objetivos, material y métodos, así como los resultados obtenidos, la discusión y las conclusiones. El autor de la presente Tesis Doctoral ha intervenido como investigador principal en el diseño del estudio, la recogida, análisis y discusión de los datos, así como en la redacción de los trabajos y sus conclusiones.

1.1. DEFINICIÓN DE EPOC

El término EPOC es una traducción de su homónimo anglosajón Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD). Previamente se habían utilizado otras siglas en la literatura inglesa como Chronic Non-specific Lung Disease (CNLD) o Chronic Obstructive Lung Disease (COLD) que no son más que sinónimos de EPOC.

En el momento actual y a pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, la EPOC continua siendo una entidad heterogénea, formada por la combinación de procesos patológicos dispares como la bronquiolitis crónica obstructiva, el enfisema y la hipersecreción mucosa en diferentes proporciones. Los cambios patológicos se pueden encontrar tanto a nivel del parénquima pulmonar como de la vía aérea central y periférica o de la circulación pulmonar ^{9,14,15,16,17}.

Así pues, la EPOC más que una enfermedad es un síndrome, cuya característica fundamental es la limitación progresiva al flujo aéreo, secundaria a la inflamación crónica de la vía aérea y del parénquima pulmonar. El trastorno fisiológico principal es una caída acelerada del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS), habitualmente expresado por sus siglas en inglés como FEV₁. Esta disminución que en adultos normales es de 30 ml/año, alcanza en los individuos susceptibles los 60 ml/año ¹⁸. Otras alteraciones fisiológicas son la hiperinsuflación pulmonar en reposo que empeora con el esfuerzo, la disminución de la capacidad de transferencia del monóxido carbónico, la hipoxemia y la hipoventilación alveolar ¹⁹.

En el año 2001 se publicó la definición de EPOC realizada por el grupo de consenso de la Global Obstructive Lung Disease (GOLD) auspiciada por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la salud (OMS). En ella se define la EPOC como un proceso patológico que se caracteriza por una limitación funcional al flujo

aéreo que no es completamente reversible. Esta limitación al flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos. La constatación espirométrica de un FEV₁ postbroncodilatador inferior al 80% del valor de referencia junto a un índice FEV₁/Capacidad Vital Forzada (FVC) inferior al 70%, que no es completamente reversible confirma el diagnóstico ^{20,21}. Esta definición, incorpora al concepto clínico de EPOC la condición de enfermedad inflamatoria, manteniendo las características de funcionalismo pulmonar (limitación al flujo aéreo), clínicas (bronquitis crónica) y anatomopatológicas (enfisema) de las definiciones previas ^{22,23}. Casi simultáneamente con la definición GOLD apareció la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR), en la que se destaca la importancia del tabaquismo en nuestro medio como la principal causa de la respuesta inflamatoria pulmonar ²⁴. Posteriormente han sido publicadas varias guías que conservando las principales características de la definición GOLD, resaltan las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, la lenta evolución de la misma, o los síntomas predominantes ²⁵⁻²⁷. En el año 2004 se ha publicado la guía conjunta de las sociedades Europea y Americana, donde se destaca la condición de la EPOC como enfermedad prevenible y tratable ²⁸.

La gravedad de la EPOC se establece clásicamente basándose en el FEV₁. Sin embargo, es importante destacar que aunque el diagnóstico de certeza de la enfermedad obliga a documentar un patrón espirométrico obstructivo, su uso exclusivo como expresión de la gravedad de la enfermedad es más cuestionable ^{29,30}. Esto podría explicar en parte, las discrepancias entre las diferentes sociedades científicas de patología respiratoria para definir los diferentes grados de gravedad de la EPOC, basándose en el FEV₁ (Tablas I y II).

TABLA I
Clasificación de la EPOC, según las diferentes sociedades de
patología respiratoria. FEV₁ expresado como porcentaje respecto al
teórico

GRUPO	LIGERA	MODERADA	GRAVE
ERS 1995	=70%	50-69%	<50%
SEPAR 2001	60-80%	40-59%	<40%
ATS 1995	=50%	35-49%	<35%
CTS 2004	60-79%	40-59%	<40%
ATS-ERS 2004	>80%	50-80%	30-50%/ Muy severa < 30%

ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society;
 CTS: Canadian Thoracic Society.

TABLA II
Normativa GOLD 2003

ESTADIO	Características
0: en riesgo de EPOC	Espirometría normal Síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)
I: EPOC leve	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ =80% del valor de referencia (*)
II: EPOC moderada	FEV ₁ /FVC < 70% 50% =FEV ₁ <80% del valor de referencia (*)
III: EPOC severa	FEV ₁ /FVC < 70% 30% =FEV ₁ <50% del valor de referencia (*)
IV: EPOC muy severa	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ < 30% o FEV ₁ <50% del valor de referencia más insuficiencia respiratoria crónica.
*Con o sin síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo). Insuficiencia respiratoria: presión parcial de oxígeno arterial (PaO ₂ inferior a 60 mmHg con o sin presión parcial de CO ₂ arterial (PaCO ₂) superior a 50 mmHg, respirando aire ambiente y al nivel del mar. Todos los valores de FEV ₁ se refieren a la medición realizada tras broncodilatación ²¹ .	

1.1 Definición de EPOC

Debemos hacer constar que aunque fruto de un consenso amplio, la clasificación de gravedad en la normativa GOLD se basa también en puntos de cortes teóricos. Las diferencias entre los diversos autores y sociedades de patología respiratoria se encuentran reflejadas en la publicación de hasta 15 guías diferentes sobre el diagnóstico y manejo de la EPOC entre los años 1990 a 1999³², así como en la aparición de nuevas guías, y la posterior corrección de la misma normativa GOLD^{21,24-28,33}. Por otra parte diversas publicaciones han señalado que los puntos de corte del FEV₁ escogidos en la normativa GOLD pueden sobreestimar la frecuencia de la EPOC en ancianos³⁴, así como el valor contradictorio del estadio 0 para identificar los sujetos a riesgo de desarrollar EPOC^{35,36}, o la escasa correlación entre los estadios 0-IIA de la primera versión con el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes³⁷.

Por otra parte, aunque clásicamente y por consenso, se excluyen del término EPOC otras enfermedades que pueden cursar con obstrucción de la vía aérea como la fibrosis quística, las bronquiectasias, la bronquiolitis obliterante o el asma¹, esta distinción no siempre es fácil por el solapamiento entre algunas de estas entidades. Así, por ejemplo, se acepta que la EPOC puede tener un componente reversible y dado que existen formas de asma que cursan con limitación persistente al flujo aéreo sobre todo en pacientes ancianos, la distinción entre ambas enfermedades es a menudo imposible²⁴. Por otra parte el uso de la Tomografía Axial Computerizada de Alta Resolución (TACAR) demuestra que la presencia de bronquiectasias es frecuente en los pacientes ambulatorios con EPOC³⁸, pudiendo encontrarse hasta en el 70% de los que tienen enfermedad avanzada³⁹ o de aquellos que requieren ingreso hospitalario por exacerbación⁴⁰. La relación entre bronquitis crónica, enfisema y asma se representa en la figura 1.

Figura 1

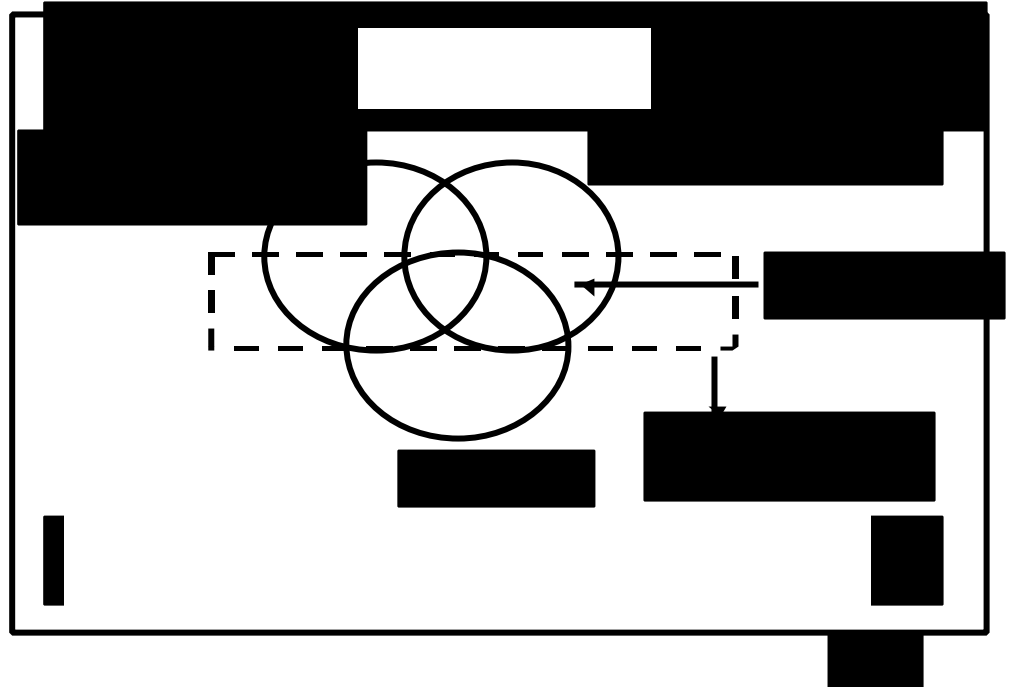


Figura 1. Relación entre enfisema, bronquitis crónica y asma crónico²².

Una hipótesis, no aceptada universalmente, postula que para desarrollar la enfermedad se precisa de un sustrato endógeno susceptible (huésped) y de un factor exógeno ambiental, en general el tabaquismo ⁴¹. La combinación de ambos factores desencadena una respuesta inflamatoria que algunos autores han comparado con la producida por las enfermedades autoinmunes. Esta respuesta inflamatoria no se limita al pulmón, sino que afecta a diferentes sistemas del organismo, por lo que para estos autores la EPOC sería una enfermedad sistémica con afectación pulmonar predominante ⁴²⁻⁴⁹.

1.2. PREVALENCIA DE LA EPOC

La prevalencia descrita en los diferentes estudios sobre la EPOC depende en gran medida de la definición de la enfermedad y de la metodología utilizada en los mismos ^{3-10,50}. A pesar de las diferencias, todos los autores coinciden en que la EPOC es una de las enfermedades más prevalentes en los países industrializados y en que su impacto continuara aumentando, especialmente entre las mujeres y los ancianos ⁵¹. La figura 2 muestra los datos de un estudio realizado en Gran Bretaña entre los años 1990 y 1997 por Soriano y colaboradores. En ella se observa como las tasas de prevalencia se incrementaron en este período en un 68,7% entre las mujeres y en un 25,3% entre los varones ($p < 0,05$) ⁵². La figura 3 muestra la prevalencia actual estimada de la enfermedad en varios países de nuestro entorno ⁵³, mientras que en la figura 4 se representan los datos de un estudio Holandés comparando la mortalidad actual y la proyectada al año 2025 ⁵⁴. Del mismo modo, las previsiones de la OMS apuntan a que durante los próximos años el impacto de la enfermedad en el mundo seguirá aumentando, hasta convertirse en el año 2020 en la 5ª causa combinada de mortalidad prematura y de incapacidad ^{55,56}.

FIGURA 2

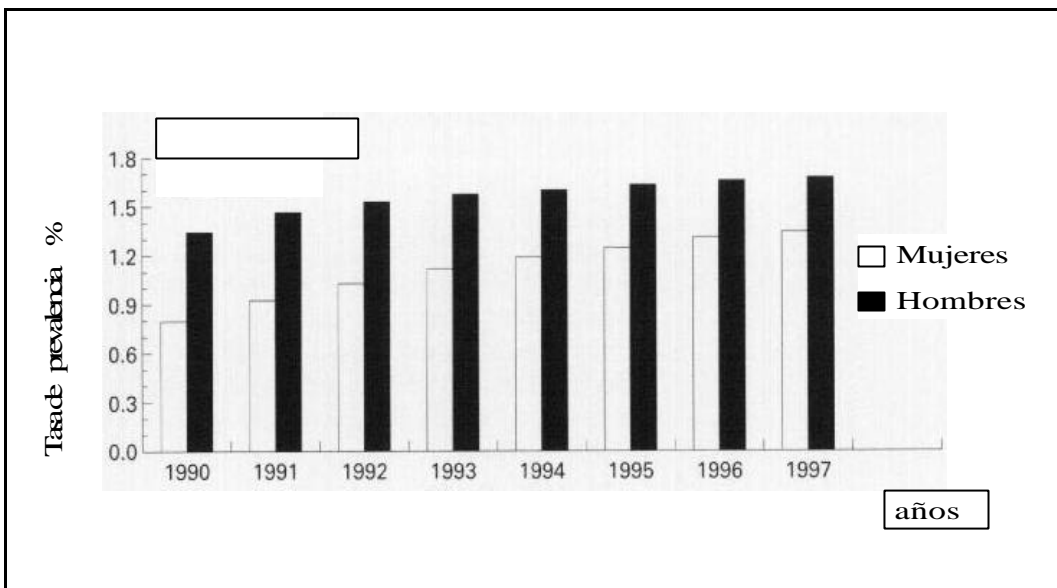


Figura 2. Prevalencia de la EPOC en Gran Bretaña. Años 1990-97⁵².

FIGURA 3

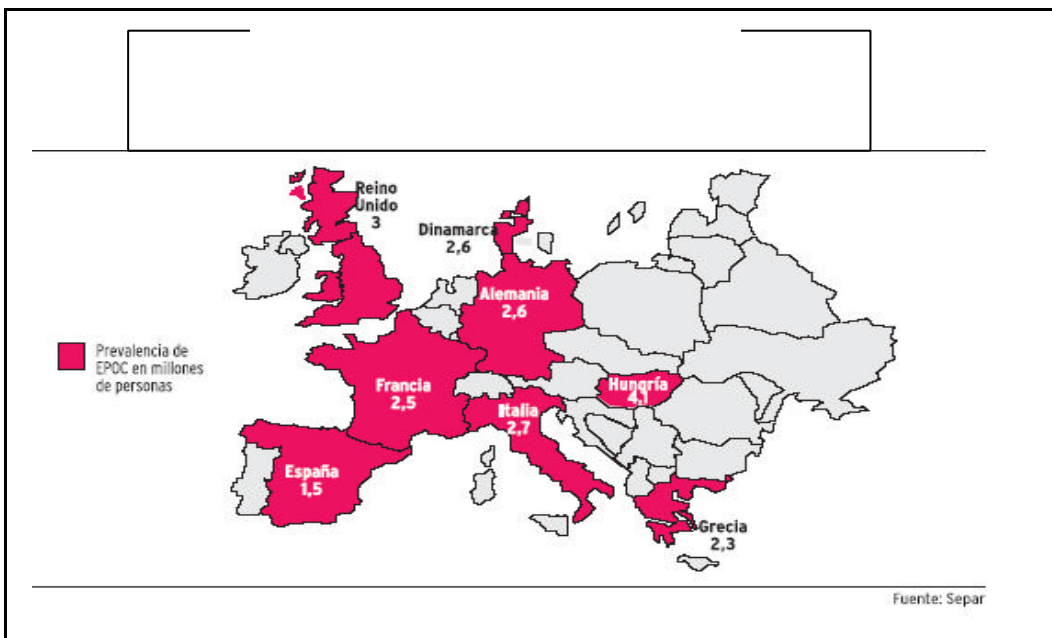


Figura 3. Prevalencia estimada de la EPOC en países de nuestro entorno⁵³.

FIGURA 4

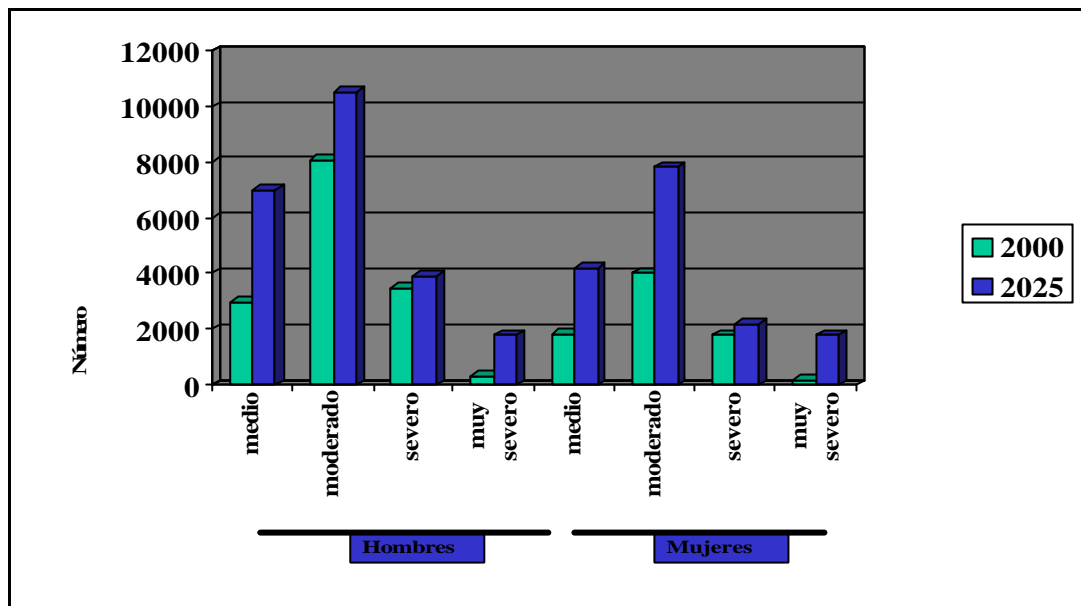


Figura 4. Proyección de mortalidad en Holanda. Años 2000-2025. Número absoluto de fallecimientos por sexo y gravedad de la EPOC ⁵⁴.

En España se han publicado varios estudios de prevalencia. A modo de ejemplo Marco y colaboradores, en una muestra de 600 varones guipuzcoanos de entre 40 y 69 años, refieren una prevalencia de EPOC del 6,8% ⁵⁷. Esta tasa es similar a la encontrada por Brotons en la comunidad Valenciana (6,4%), aunque en este último trabajo se incluyen mujeres, encontrando diferencias notables entre ambos sexos (varones 10,5% vs. mujeres 1,8%) ⁵⁸. En Catalunya, la prevalencia descrita es del 7,2% (10,4% en varones vs. 4,1% en mujeres), alcanzando el 30% en varones de 60 a 70 años ⁵⁹. Previamente un trabajo realizado en una zona rural de Guipúzcoa había mostrado una prevalencia del 17%, aunque en este estudio sólo se incluyeron 93 sujetos ⁶⁰.

En el año 2000 se publicó el proyecto IBERPOC, el estudio epidemiológico más amplio realizado sobre la EPOC hasta la fecha en España. Se trata de un trabajo transversal, realizado en siete zonas geográficas diferentes y que incluye a más de 4.000 sujetos de entre 40 y 69 años. Los datos de este estudio muestran una prevalencia global del 9,1% (14,3% en

varones y 3,9% en mujeres). Esta prevalencia es mayor en las zonas rurales y en los pacientes con edades comprendidas entre 60 y 69 años. Un dato destacable del estudio IBERPOC es que sólo el 21,8% de los individuos con EPOC habían sido diagnosticados previamente y que menos de la mitad de los pacientes con un $FEV_1 < 50\%$ recibían tratamiento para su enfermedad⁶¹⁻⁶⁴.

Aunque la EPOC se ha relacionado con la polución ambiental o la exposición laboral entre otras causas⁶⁵⁻⁶⁷, el motivo principal de la EPOC en nuestro medio es el tabaquismo. Varios estudios longitudinales han demostrado una pérdida acelerada de función pulmonar en los fumadores⁶⁸. En este sentido, el Lung Health Study (LHS) estudió a 5.887 fumadores con una edad media 48 años, $FEV_1/FVC < 70\%$ y un FEV_1 medio del 75%, encontrando una mayor caída de la función pulmonar 5 años después entre los pacientes que continuaban fumando^{69,70}. En una nueva valoración de los sujetos realizada a los 11 años de su inclusión, las diferencias en la caída del FEV_1 entre los fumadores y los que continuaban abstinentes eran de 36 ml/año para los varones y de 23 ml/año para las mujeres. Estas diferencias entre sexos se corregían al valorar el FEV_1 como porcentaje del teórico. Más relevante es el hecho de que en el momento de la nueva evaluación, el 38% de los fumadores tenían un $FEV_1 < 60\%$ de su teórico, frente al 10% de los pacientes que habían abandonado el tabaquismo (figura 5)¹⁸. Trabajos posteriores realizados con la misma cohorte demuestran que la disminución del número de cigarrillos / día tiene poco impacto en la prevención del deterioro de la función pulmonar y que las infecciones respiratorias repetidas contribuyen al deterioro del FEV_1 sólo en los pacientes que continúan fumando^{71,72}.

FIGURA 5

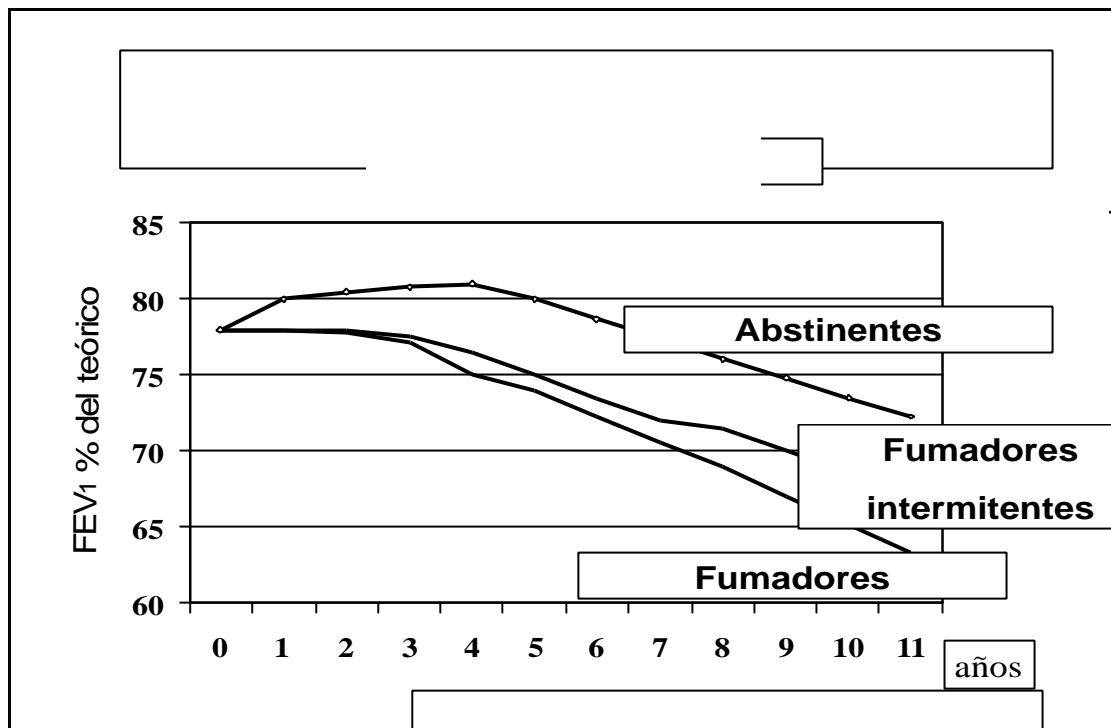


Figura 5. Relación entre FEV_1 y tabaquismo ¹⁸.

La prevalencia del tabaquismo en nuestro país, junto a la mayor esperanza de vida, hace prever que la enfermedad continuará aumentando en los próximos años, en concordancia con los países de nuestro entorno. En España, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSE) de 1997 la prevalencia del tabaquismo entre la población española mayor de 16 años era del 35,7%. Si se compara con los resultados obtenidos en la ENSE de 1987 donde ésta era del 38,1% se observa un ligero descenso, a expensas del tabaquismo masculino, que disminuye del 55 al 44,8%, en contraposición con el aumento que experimenta el consumo en las mujeres que pasa del 23% al 27,2%. Por grupos de edad, el porcentaje de población fumadora más alto se observa en el grupo de 25 a 44 años (52,3%) seguido del grupo de 16 a 24 años (39,7%) ⁷³. Estas proporciones son similares a las observadas en Catalunya ⁷⁴ (Figuras 6 y 7).

FIGURA 6

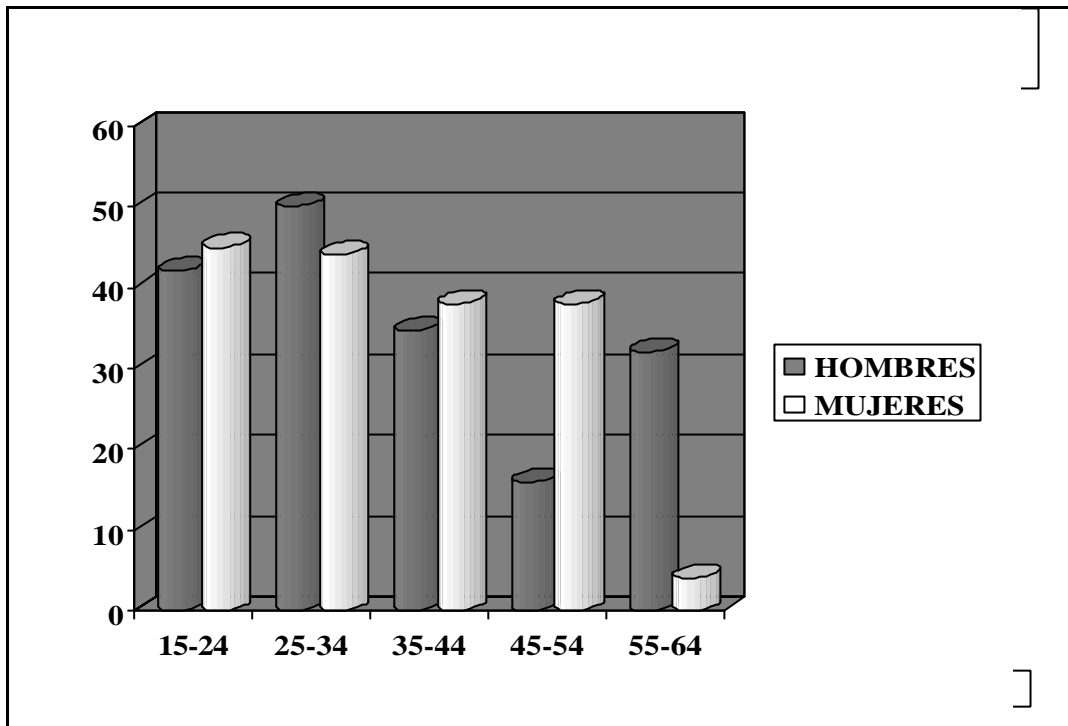


Figura 6. Porcentaje de fumadores por edad y sexo en Catalunya ⁷⁴.

FIGURA 7

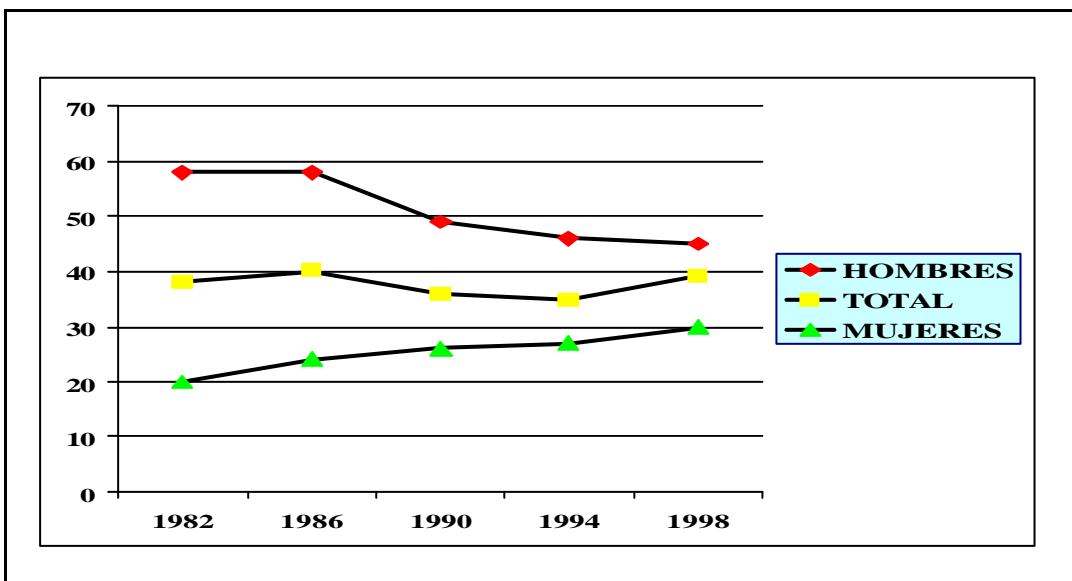


Figura 7. Porcentajes de fumadores por sexo en Catalunya ⁷⁴.

Otro de los motivos por lo que se prevé un incremento de la EPOC en los próximos años es el incremento de la esperanza de vida. Todos los estudios demuestran un aumento de la prevalencia con la edad ^{52,59-64}. Como ejemplo, en la figura 8 se representa la prevalencia de casos diagnosticados en Canadá, entre los años 2000 y 2001, agrupados por edad ²⁶.

FIGURA 8

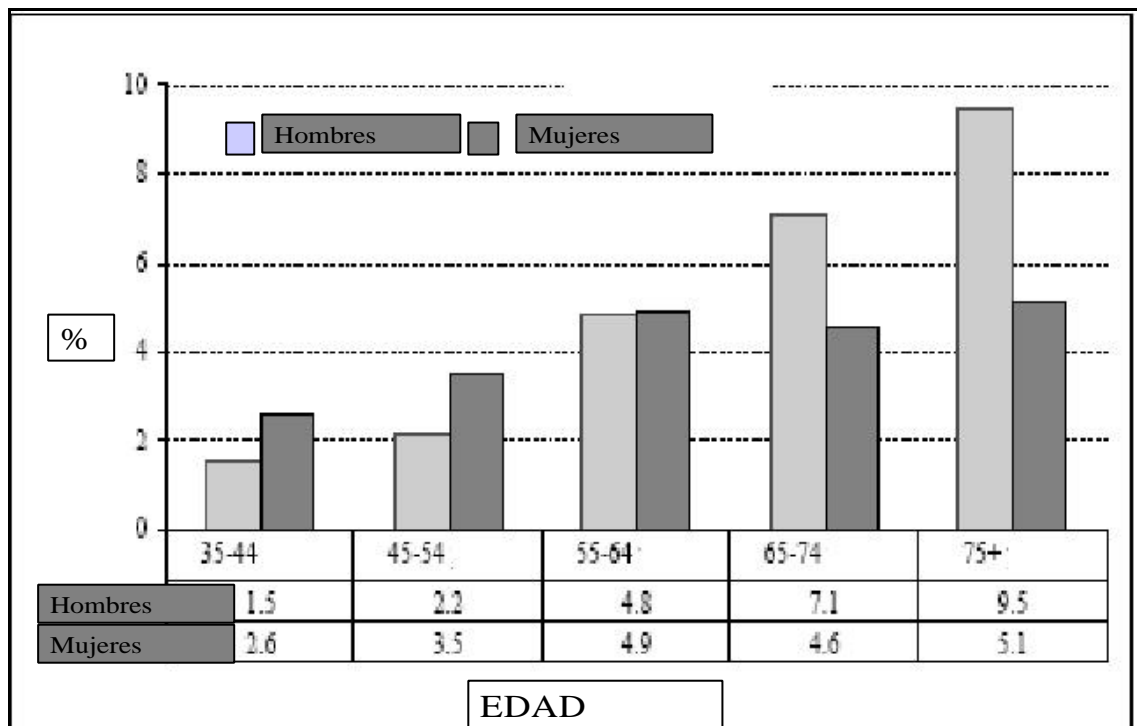


Figura 8. Prevalencia de EPOC en Canadá 2000-2001 ²⁶.

Si tenemos en cuenta que en el año 2000 la esperanza de vida en Catalunya era de 76,5 años en los varones y de 83,2 años para las mujeres (figura 9), y que la esperanza de vida a partir de los 65 años era de 17 años en los hombres y de 20,9 en las mujeres con un aumento de casi un año respecto a los datos de 1995 ⁷⁵, y tomando en consideración las tasas de tabaquismo acumulado ⁷⁶, cabe esperar un importante incremento de la enfermedad en los próximos años.

FIGURA 9

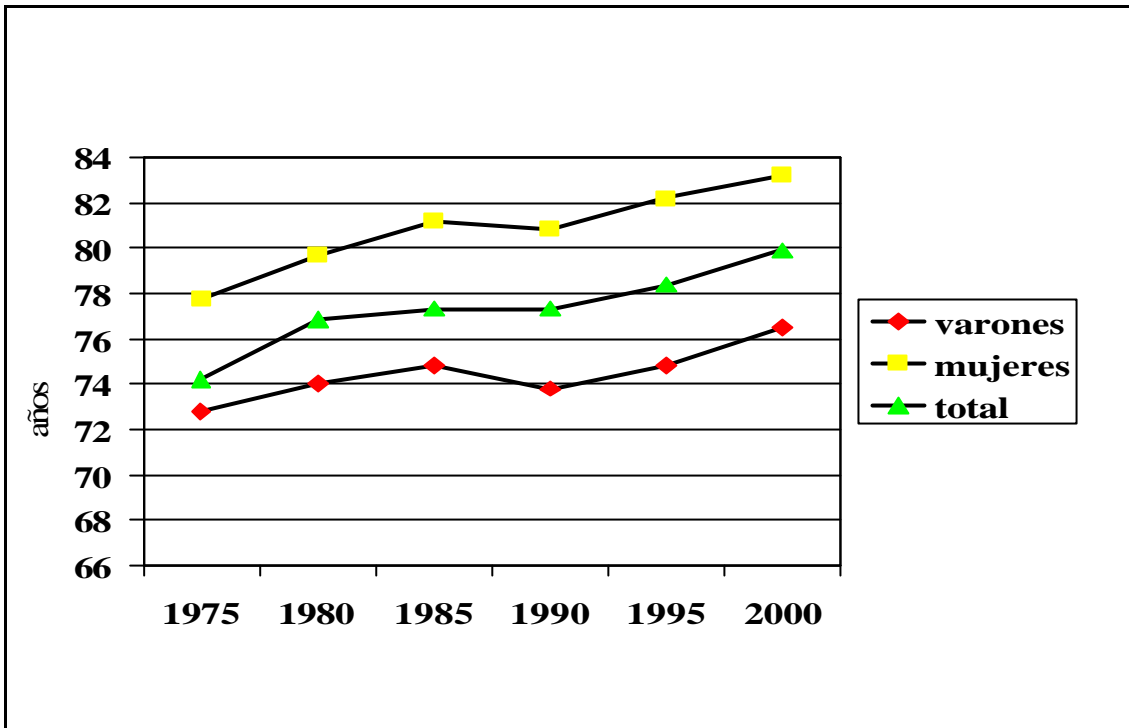


Figura 9. Esperanza de vida en Catalunya⁷⁵.

1.3. EPOC Y MORTALIDAD EN PACIENTES AMBULATORIOS

Es difícil conocer con certeza la mortalidad atribuible a la EPOC, dado que algunos pacientes fallecen con la enfermedad más que directamente por ella y otros lo hacen por complicaciones derivadas de la misma. En cualquier caso sabemos que los pacientes con EPOC presentan una menor esperanza de vida que la población general. En la figura 10 se muestran los datos de un estudio realizado en Gran Bretaña en la década de los 90, en el que se observa como los pacientes con EPOC severa fallecen tres años antes que aquellos con enfermedad moderada y cuatro años antes que los pacientes control a igualdad de edad y sexo⁵².

FIGURA 10

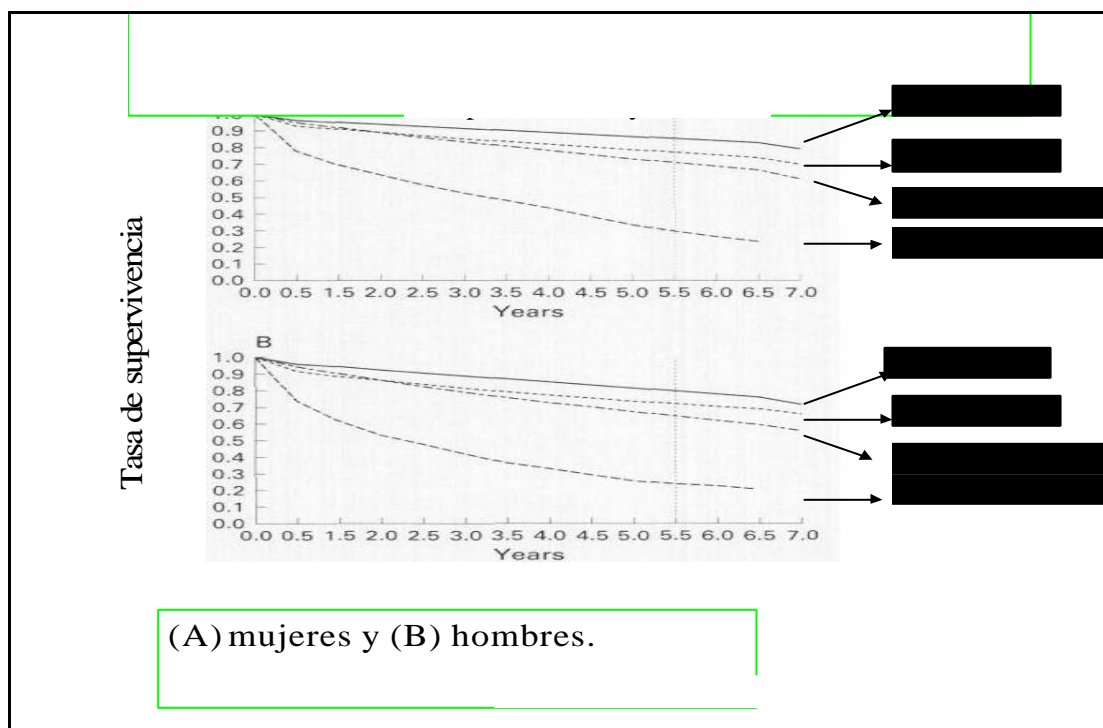


Figura 10. Tasas de supervivencia, agrupadas por severidad de la EPOC⁵².

1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios

Una conclusión similar obtiene otro trabajo realizado sobre 4.284 individuos a los que se les practicó un cateterismo coronario. En este estudio se observa como la mortalidad a los 3 años fue más de dos veces superior en los pacientes que presentaban EPOC como enfermedad asociada que en el resto (Figura 11); ($p < 0.001$; OR 2,14; IC 95%: 1,53-3,02) ⁷⁷.

FIGURA 11

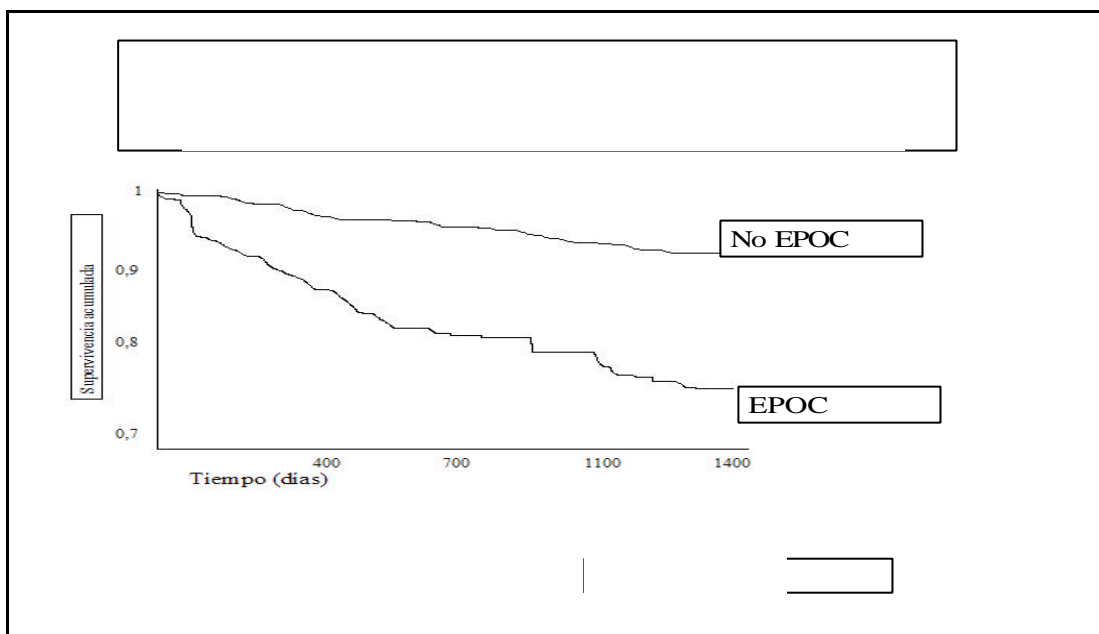


Figura 11. Relación entre EPOC y supervivencia después de un cateterismo cardíaco ⁷⁷.

A continuación se comentan parte de los datos disponibles sobre la mortalidad en la EPOC en pacientes ambulatorios, utilizando las dos principales fuentes de información: los certificados de defunción y los estudios de cohortes.

1.3.1. Datos obtenidos de los certificados de defunción

Este método tiene la ventaja de la “universalidad” de la muestra, aunque muchos autores creen que tiende a infravalorar la mortalidad real de la EPOC.

1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios

De este modo, aunque según los datos del National Center for Health Statistics de Estados Unidos (NCHS), en un 8,2% de todos los fallecimientos registrados entre los años 1979 a 1993, consta la EPOC en el certificado de defunción; en menos de la mitad se la consideró la causa fundamental del fallecimiento ⁷⁸. Tasas similares de mortalidad y probable infradiagnóstico se han publicado en Gran Bretaña, Irlanda, Polonia o Finlandia ⁷⁹⁻⁸². El principal motivo de esta infravaloración se produce por la discrepancia entre la causa fundamental de la muerte y la inmediata, que en el caso de la EPOC se debe en muchas ocasiones a complicaciones derivadas de la misma. A modo de anécdota cabe citar una publicación ya clásica de Moser y colaboradores, en la que el autor se sorprende de que de los 14 pacientes dados de alta después de un episodio de insuficiencia respiratoria que precisó ventilación mecánica, sólo en uno la causa de la muerte que constaba en el certificado de defunción fuese EPOC mientras que en los otros 13 el fallecimiento se consideró secundario a enfermedad cardíaca ⁸³.

A pesar de esta infravaloración, la EPOC es sin duda una de las principales causas de mortalidad en el mundo industrializado ^{84,85}. De acuerdo con los consensos de la ATS y la ERS, la EPOC constituye la cuarta causa de mortalidad en Estados Unidos y la tercera en Europa junto al asma y la neumonía ^{22,23}. Además la mortalidad continúa aumentando en los últimos años, sobre todo entre la población anciana y las mujeres ^{27,28,52,85-87}. En la figura 12 se muestran los datos de mortalidad por EPOC en EEUU entre los años 1979 a 2001, donde se puede observar el progresivo aumento de la mortalidad en mujeres hasta igualar a la de los varones, mientras que en la figura 13 se representan el número de fallecimientos actuales y los proyectados en Canadá entre los años 1987 y 2016 ²⁶.

FIGURA 12

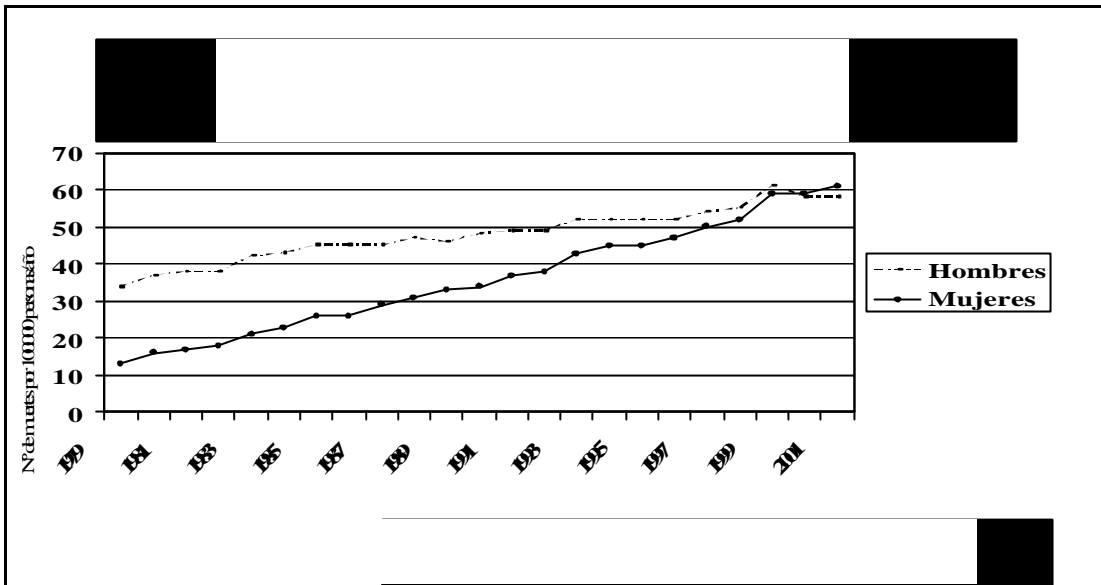


Figura 12. Mortalidad por EPOC EEUU. 1979-2001 ²¹².

FIGURA 13

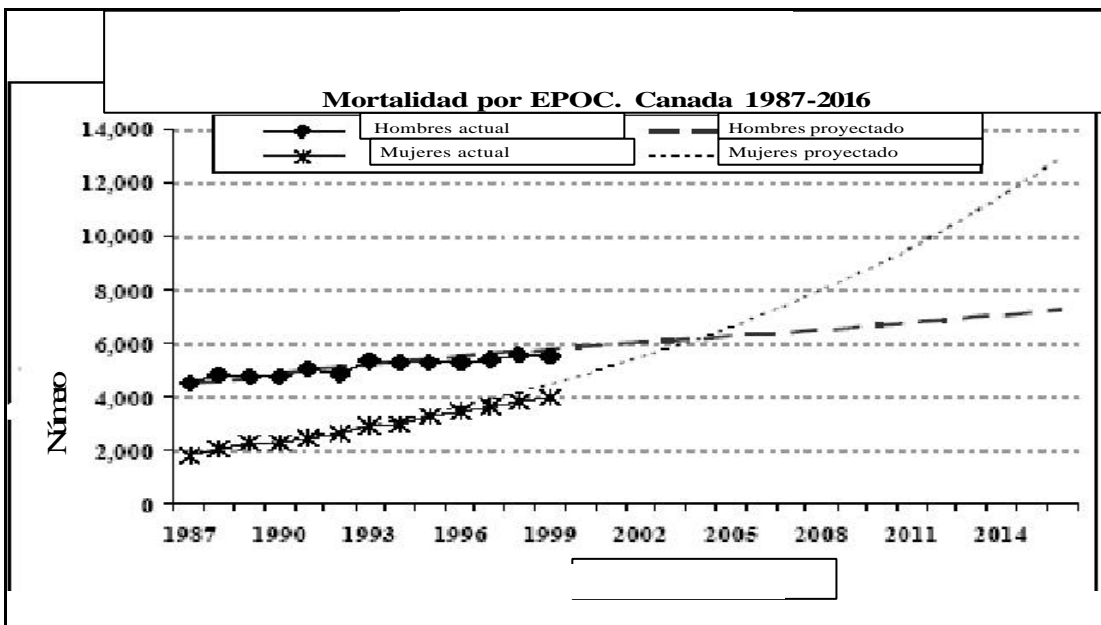


Figura 13. Mortalidad por EPOC en Canadá, 1987-2016 ²⁶.

1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios

En nuestro país, y según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), durante el año 2002 la EPOC fue la 5ª causa de muerte global y la 4ª en varones, con un ligero incremento con respecto a la mortalidad observada en el año 2000 (Tabla III)⁸⁸. La tasa global de mortalidad por EPOC en España en el año 2002 fue de 48,7 por 100.000 habitantes, mientras que en Catalunya en el año 97 supuso una tasa de 44,2 por 100.000 habitantes⁷⁴.

Tabla III

Número de defunciones en España según las principales causas de muerte y sexo. Instituto Nacional de Estadística. Año 2002.

	Total	Varones	Mujeres
Total enfermedades	368.618	193.269	175.349
Enfermedades isquémicas del corazón	39.400	22.281	17.119
Enfermedades cerebrovasculares	35.947	14.929	21.018
Insuficiencia cardiaca	18.986	6.336	12.650
Cáncer de bronquios y pulmón	18.095	15.979	2.116
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	16.841	12.479	4.362
Demencia	10.971	3.415	7.556
Diabetes	9.754	3.765	5.989
Cáncer de colon	9.126	5.050	4.076
Neumonía	7.872	4.119	3.753
Enfermedad de Alzheimer	6.814	2.139	4.675

1.3.2. Datos obtenidos de los estudios de cohortes

Estos trabajos proporcionan información de mayor calidad, aunque debido a la lenta evolución de la enfermedad suelen requerir un elevado número de individuos con largos períodos de seguimiento. Además la comparación entre los diferentes estudios es difícil por la gran variabilidad de la población estudiada en cuanto a edad, la exclusión o no de pacientes con comorbilidad y la gravedad de la EPOC en el momento de la inclusión de los sujetos en el estudio⁸⁹. Una complicación añadida al estudiar la mortalidad es

1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios

de nuevo determinar si la causa de fallecimiento se debe a la EPOC, a complicaciones de la misma, o a otras causas. Igualmente es conocido que peores niveles de función pulmonar se relacionan con menor actividad física y mayor mortalidad por otras causas, sobre todo con las producidas por neoplasia de pulmón y enfermedad cardiovascular, en particular la cardiopatía isquémica, debido en parte a que el tabaquismo es factor causal común en todas ellas ^{16,90-98}.

Varias publicaciones recientes especifican las causas de muerte en pacientes con EPOC severa. Zielinsky y colaboradores estudiaron a un grupo de 215 pacientes con EPOC e hipoxemia crónica, con una media de edad de 66 años y un FEV₁ de 0,72 l. Durante el seguimiento un 59% fallecieron por causas respiratorias: 38% por insuficiencia respiratoria, 11% por infecciones respiratorias y 10% por embolismo pulmonar. El resto de pacientes murieron por insuficiencia cardíaca, cáncer de pulmón y arritmias, entre otras causas ⁹⁹. De forma similar, Antonelli Incalzi y colaboradores al evaluar el pronóstico de una cohorte después de una exacerbación de la EPOC (FEV₁ medio del 34% del teórico), señalan que la mortalidad atribuible a EPOC fue del 63% en los 3,4 años siguientes, mientras que la de causa cardiovascular fue del 16% y la debida a cáncer de pulmón del 5% ¹⁰⁰. Finalmente Gerardi y colaboradores estudiaron prospectivamente a una cohorte de pacientes incluidos en un programa de rehabilitación ambulatoria. La edad media en este grupo era de 67 años y la media del FEV₁ del 38% del teórico. Durante el seguimiento a lo largo de 40 meses, un 60% de los fallecimientos se debió a su enfermedad respiratoria. Otras causas de muerte fueron las enfermedades cardíacas (16%), las neoplasias (12%) y las enfermedades neurológicas (5%) ¹⁰¹.

A modo de ejemplo, se detallan a continuación algunos estudios que se basan en la valoración de la mortalidad ambulatoria por EPOC. En primer lugar expondremos, los trabajos basados en cohortes seleccionadas entre población general, para analizar después aquellos que se basan en el seguimiento de pacientes con EPOC.

1.3.2. a) Mortalidad por EPOC en pacientes ambulatorios.

Estudios de cohortes realizados en población general:

Estos trabajos, al realizarse en población general donde la prevalencia de EPOC es escasa, muestran una mortalidad muy baja. Speizer en un estudio realizado en 8.427 individuos de entre 25 y 74 años, con control espirométrico y seguimiento a 12 años, documenta 940 fallecimientos, de los cuales sólo 45 (4,8%) son atribuibles a EPOC ⁹⁴. En otro trabajo realizado en Gran Bretaña con 2.718 sujetos seguidos durante 25 años Peto y colaboradores encuentran una mortalidad por EPOC del 3,8% ⁹². Más recientemente, Anthonisen ¹⁸ en un estudio diseñado originalmente para valorar la eficacia del bromuro de ipatropio en pacientes fumadores, incluye 5.887 fumadores de entre 35 y 60 años, con un FEV₁ medio del 75% de su teórico, encontrando una mortalidad a 5 años del 2,5%, debida sobre todo a cáncer y enfermedad cardiovascular. Finalmente, en una cohorte de sujetos reclutados en Holanda para estudiar la respuesta broncoconstrictora a la histamina, se incorporaron 2.000 individuos entre los años 1964 y 1972. El seguimiento a 30 años mostró una mortalidad global del 26%, que sólo en un 1% era atribuible a EPOC ^{102,103}.

1.3.2.b) Mortalidad por EPOC en pacientes ambulatorios.

Estudios de cohortes realizados en pacientes con EPOC.

Lógicamente la mortalidad en estos trabajos es mayor y depende fundamentalmente de los criterios de inclusión. De este modo varias publicaciones realizadas en la década de los 90 como las de Anthonisen,

1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios

Postma o Burrows muestran bajas tasas de supervivencia que oscilan entre el 23% y el 43% entre los 3 y 10 años de seguimiento ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Más recientemente los datos obtenidos en Gran Bretaña por Soriano y colaboradores muestran que a los 5 años del diagnóstico de EPOC la supervivencia es del 78% en varones y 72% en mujeres con enfermedad moderada, cayendo hasta el 30% en los varones y 24% en las mujeres cuando la enfermedad se encuentra más avanzada. La edad media al fallecimiento de los pacientes con enfermedad grave es de 74,2 años comparada con 77,2 años en pacientes con enfermedad moderada y de 78,3 años en individuos sin EPOC ⁵². En otro estudio realizado para valorar la eficacia del uso de la fluticasona, salmeterol o ambos, el mismo autor encuentra una supervivencia a 3 años del 78,6% en los pacientes tratados y del 63,6% en el grupo control ¹⁰⁸. El uso de esteroides inhalados también se ha relacionado con una disminución de la mortalidad por todas las causas ¹⁰⁹.

Otras publicaciones recientes han confirmado el mal pronóstico de la EPOC avanzada. Nishimura al estudiar a 183 pacientes con una edad media de 68 (?7) años y un FEV₁ del 41% (?17) encuentra una mortalidad a 5 años del 27%, que en un 12% es atribuible a EPOC ¹¹⁰. En una cohorte más numerosa basada en el Copenhagen City Heart Study, Landbo y colaboradores siguieron durante 17 años a 2.132 sujetos con EPOC (FEV₁ al inicio de 65% del teórico, edad media de 57,7 años). La mortalidad total al finalizar el seguimiento fue del 50% y en un 9,3% se debió a EPOC. Debe destacarse de este estudio que un 20% de las mujeres incluidas no habían sido fumadoras, sugiriendo la posible inclusión de pacientes asmáticos, además de la asociación observada entre un bajo índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad ¹¹¹.

De igual modo, otro estudio llevado a cabo por Gerardi y colaboradores refiere una mortalidad del 20% a tres años en una cohorte seleccionada entre pacientes ambulatorios que estaban en un programa de rehabilitación, demostrando además, que el test de marcha es un buen predictor de

1.3. EPOC y mortalidad en pacientes ambulatorios

mortalidad ¹⁰¹. Por su parte, Górecka encuentra una mortalidad del 12% al año y del 44% a tres años en pacientes con hipoxemia moderada (PaO_2 entre 55 y 65 mmHg; FEV₁ medio de 0,83 l (? 0,28) ¹¹². En este trabajo los autores refieren como factores de mala evolución la edad, un menor FEV₁ y un IMC más bajo. Mejor pronóstico describe Hansen con una supervivencia a 5 años del 74%, en una cohorte con una edad media de 62 (?9,9) años y FEV₁ del 38,5% (?12,5) ¹¹³.

Estas cifras son similares a las obtenidas por Hersh, al estudiar a 139 pacientes jóvenes con enfermedad severa (edad media, 47.9 años; FEV₁ medio, 19,4% del teórico). De este trabajo sorprende el alto número de mujeres (72%) y el relativo buen pronóstico, con una supervivencia a 3 años del 85% y a 5 años del 72%, teniendo en cuenta los bajos valores de FEV₁ ¹¹⁴. Finalmente, en otro estudio reciente, realizado en 870 pacientes con EPOC grave (FEV₁ <50%) y con seguimiento a 10 años, los predictores de mortalidad asociados fueron la edad, el uso de oxigenoterapia domiciliaria (como marcador de hipoxemia crónica), el FEV₁ y la presencia de un componente reversible en la obstrucción ¹¹⁵.

En nuestro país, Sunyer y colaboradores estudiaron una cohorte seleccionada entre los pacientes visitados en urgencias por EPOC o asma de 4 grandes centros, entre 1985 y 1989. La mortalidad a los 10 años de iniciarse el estudio fue del 50,1% en varones y 30,2% en mujeres ¹¹⁶. De igual modo, Domingo-Salvany y colaboradores, estudiaron una cohorte de 321 varones, con una edad media de 65 (?9,7) años y FEV₁ del 44,5% (?17,8), encontrando una mortalidad a 5 años del 33%, que en un 16% fue atribuida a EPOC. En este estudio la calidad de vida demostró ser un predictor independiente de mortalidad ¹¹⁷. Más recientemente, Soler-Cataluña ha publicado los datos de seguimiento de un grupo de 304 varones ambulatorios con EPOC. La mortalidad observada a los 5 años fue del 38,2% y se relacionó con el número de exacerbaciones, la necesidad de hospitalización, la edad y el FEV₁ entre otras variables ¹¹⁸. En la tabla IV se resumen las principales variables pronósticas de mortalidad observadas en los diferentes estudios.

TABLA IV
Predictores de mortalidad estudiados en pacientes con EPOC.

? Edad	12,92,104,105,110,112,113,115,119,118,120,121-132.
? Sexo	12,82,121,127,130.
? FEV ₁	92,104,105, 110, 112,113,115, 118, 120-123,127,131-146,236.
? Hiperinsuflación pulmonar estática	147
? Capacidad pulmonar total	104,121,122,148.
? Respuesta broncodilatadora /Hiperreactividad bronquial	68,102,104-106,113,115,120,121,142.
? DLCO	110,120,121,136.
? PaO ₂	101,110,115,118,121,122,126,128,141,142,148-153.
? PaCO ₂	12,101,110,118,121,122, 128, 131,134-136,140-142,150,154-157,182,236.
? Índice BODE	147,158
? Test de marcha / Capacidad física	12,101,104,126,132,140,146,155,159,160-163.
? esteroides inhalados	108,109,165.
? Frecuencia cardiaca, arritmias	104,120,125,126,142,154,160,166.
? Depresion	12,162,168.
? Estatus marital	12,161
? IMC / ? Masa muscular	101,111,112,119,126,132,134,135,146,153,159,161,167,169,170,171-173,236.
? Calidad de vida	12,101,117,174,175,196,236.
? Nivel hospitalario	164,176.
? Albúmina	126,153,155,166.
? Continuar fumando	105,113,114,121,127,129.
? Ingresos previos	12,153
? Disnea	110,155,171.
? Apache	166,171.
? Oxigenoterapia domiciliaria	115,146,170,171.
? Cor pulmonale/ Hipertensión pulmonar	120,123;126,133, 141 155,149,177-180.
? Nivel socioeconómico	121,130;181.
? Comorbilidad	12,100,130,131,155, 166,236.

? Número de exacerbaciones	118
? Número de medicación usual	101.

1.4. EPOC Y HOSPITALIZACIÓN

La EPOC se desarrolla lentamente a lo largo de los años, con la progresiva caída del FEV₁, pasando por un largo periodo subclínico antes de presentar síntomas y en algunos sujetos avanzar hacia la insuficiencia respiratoria, la incapacidad y la muerte (Figura 14).

FIGURA 14

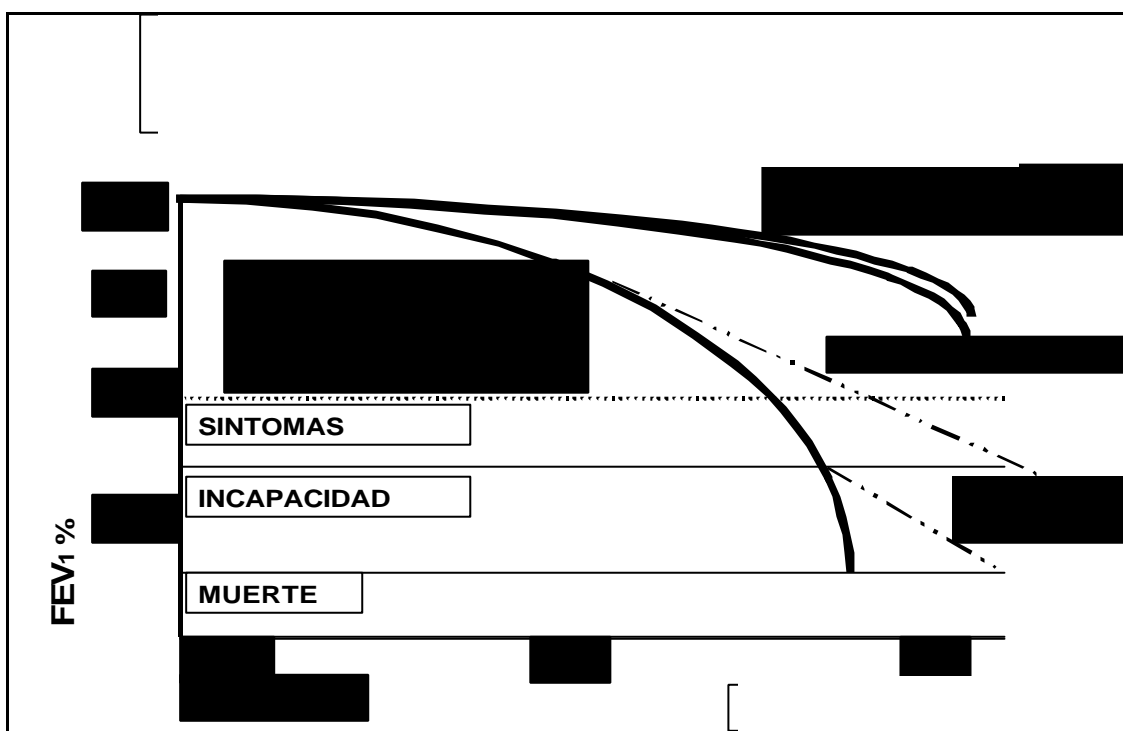


Figura 14. Relación entre tabaquismo y EPOC¹⁸³.

Esta evolución en los síntomas y la incapacidad progresiva no es lineal, dado que durante la enfermedad aparecen periodos de empeoramiento agudos, conocidos como exacerbaciones o descompensaciones¹⁸⁴. En 1987 Anthonisen utilizó como definición de exacerbación aquellos episodios que se acompañaban de un aumento de la disnea, de la producción de esputo y de la purulencia del mismo. Para ello dividió las exacerbaciones en tres categorías:

-Exacerbación tipo 1: todos los síntomas están presentes: aumento de disnea, del volumen de esputo y de la purulencia.

-Exacerbación tipo 2: se cumplen 2 de los síntomas.

-Exacerbación tipo 3: al menos uno de los síntomas está presente, más infección respiratoria de la vía aérea superior en los 5 días previos, fiebre, sibilancias, aumento de la tos, o aumento de de la frecuencia respiratoria o cardiaca en más del 20% de la basal ¹⁸⁵.

Al estar originalmente diseñada para valorar la respuesta de la descompensación al tratamiento antibiótico, esta escala prima los síntomas de infección respiratoria que a menudo pero no siempre, son la causa de la descompensación ¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Más recientemente, un panel de expertos aconsejó utilizar como definición de exacerbación de la EPOC un empeoramiento sostenido en el estado clínico del paciente, desde una fase estable y más allá de las oscilaciones diarias, de inicio agudo y que requiera un cambio en la medicación habitual. Los mismos autores sugieren considerar como una exacerbación severa aquella en la que el paciente o los cuidadores reconocen un deterioro rápido que requiere hospitalización ¹⁹⁰.

Cuando estas exacerbaciones son frecuentes los pacientes presentan un aumento de los parámetros inflamatorios, junto a un deterioro acelerado de la función pulmonar, pérdida de la calidad de vida y limitación de las actividades diarias. Estas exacerbaciones son además la causa más frecuente de consulta médica e ingreso hospitalario en los pacientes con EPOC ^{47,48,191-195,197-204}.

Cuando la enfermedad está en fase avanzada, las exacerbaciones implican a menudo la necesidad de ingreso hospitalario- sobre todo en los sujetos de edad avanzada y con comorbilidad asociada ^{205,206} - comportando un elevado consumo de recursos sanitarios. En EEUU se calcula que más del 70% de los gastos totales de la EPOC son generados por la hospitalización ^{7,8}, mientras que en un estudio holandés llegaban a suponer hasta un 90% ²⁰⁷.

Una investigación realizada entre los beneficiarios de Medicare en EEUU demuestra que el gasto sanitario “per capita” de los enfermos con EPOC es 2,4 veces el del resto de la población, mientras que el 10% de los pacientes con mayor gasto, consumen prácticamente la mitad del gasto total del grupo con EPOC. En este análisis los gastos de hospitalización supusieron el 67% del total².

En nuestro país, los datos derivados de los estudios IBERPOC y DAFNE calculan que la asistencia hospitalaria de la EPOC genera entre el 41 y el 44% % del coste total de la enfermedad²⁰⁸⁻²¹⁰, aunque según otros estudios suponen el 84%¹¹.

Por otra parte, es de esperar que el número de ingresos hospitalarios por esta patología continúe aumentando sobre todo en la población más anciana. Así, según un estudio británico publicado por la Lung and Asthma Information Agency (LAIA), durante la última década se ha producido un incremento de las hospitalizaciones por EPOC, que llega a alcanzar el 50% en los mayores de 65 años²¹¹ (figura 15). Igualmente sucede con las hospitalizaciones totales y las de los pacientes mayores de 65 años en EEUU según los datos de la American Lung Association (figura 16)²¹².

De forma similar, en nuestro país y según el Pla de Salut de Catalunya 2002-2005, la EPOC es ya la 2ª causa de ingreso hospitalario de varones en los hospitales de agudos de Catalunya, con 4,5 altas por 1.000 habitantes/año (Figura 17)⁷⁵.

FIGURA 15

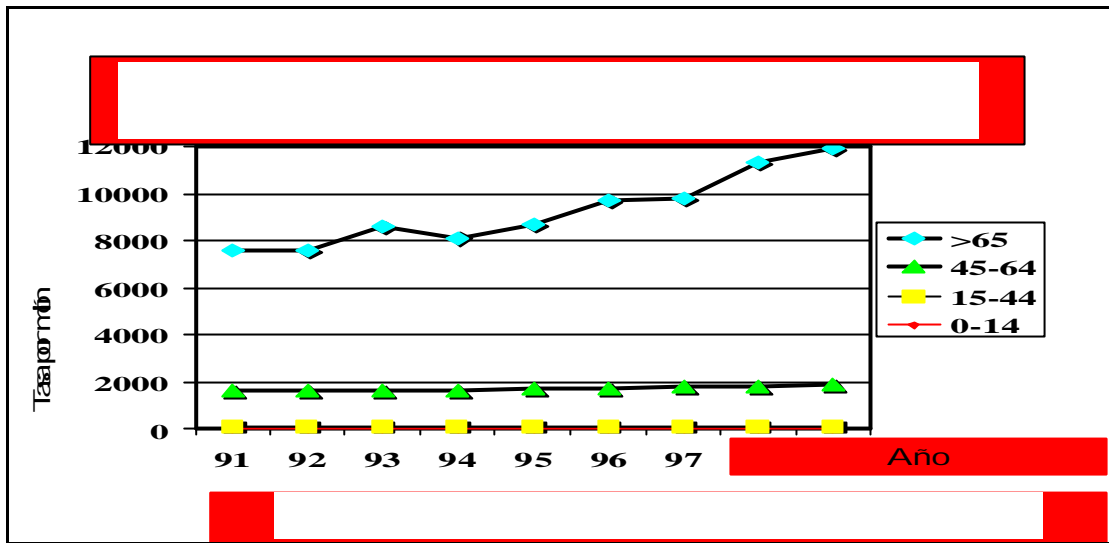


Figura 15. Tasas de ingreso hospitalario por EPOC en Gran Bretaña, agrupadas por edad²¹¹.

FIGURA 16

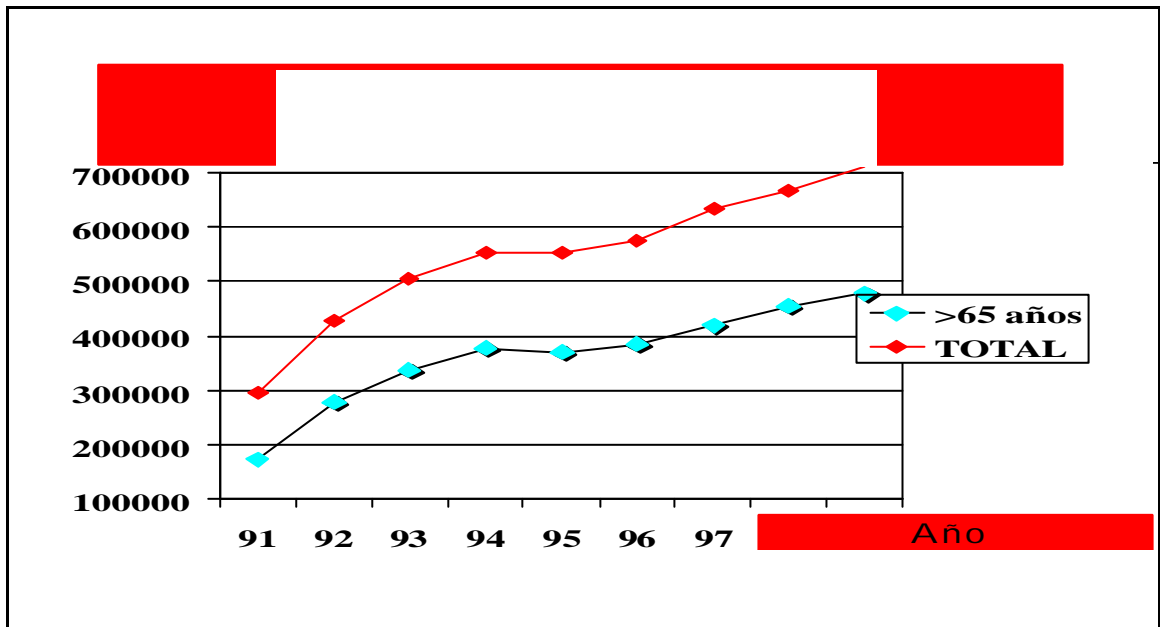


Figura 16. Número de altas hospitalarias en EEUU con EPOC como primer diagnóstico²¹².

FIGURA 17

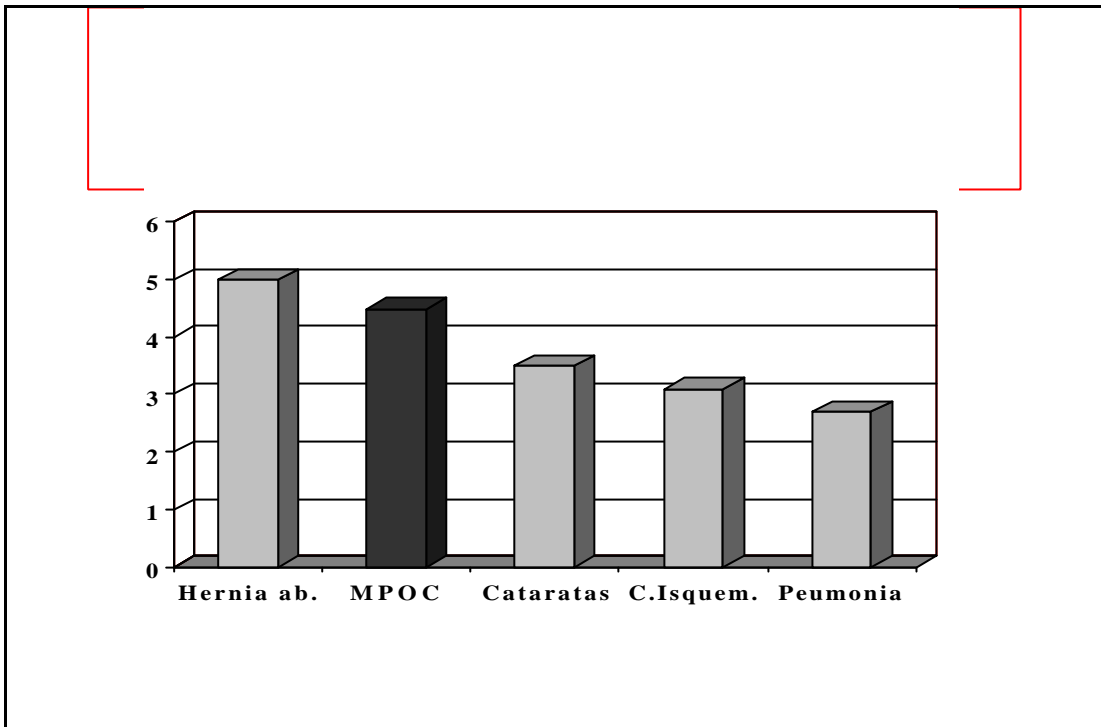


Figura 17. Altas hospitalarias de varones en Catalunya durante el año 2000 por 1000 habitantes. Agency for Health Care Policy and Research (AH CPR) ⁷⁵.

Además de predominar en los pacientes mayores, estas hospitalizaciones son más frecuentes en aquellos enfermos que presentan mayor deterioro funcional respiratorio, mayor comorbilidad, hipertensión pulmonar, hipercapnia y según algunos estudios un menor nivel socioeconómico. En la tabla V se resumen las variables implicadas con una mayor probabilidad de hospitalización, mientras que en las páginas siguientes se expondrán las características más comunes entre los pacientes que requieren ingreso por descompensación de su EPOC, dejando para más adelante la descripción detallada de los factores de riesgo de mortalidad posthospitalaria y reingreso, que son el objetivo de la presente tesis.

TABLA V**Predictores de hospitalización o reingreso estudiados en pacientes con EPOC.**

? Edad	162,213;
? FEV ₁	163, 205,214-223.
? Broncoreversibilidad	217,218
? PaO ₂	221,224
? PaCO ₂	224,162,225.
? Cor pulmonale/ Hipertensión pulmonar	224,162,225.
? Oxigenoterapia domiciliaria	162,217,218,225,226.
? Ingresos previos	162,163,171,205,217,218,221.
? Índice BODE	227.
? Tabaquismo	205,228.
? ? esteroides inhalados	162,165
? control domiciliario	229
? Comorbilidad	162,207,213,220.
? Dependencia funcional física	162,171.
? Test de marcha / Actividad física	221,224.
? Calidad de vida	175,223,226,230,231.
? IMC, ? Pérdida de peso	169,207,224.
? Disnea	207.
? Depresión	232.
? Número de medicaciones	163,207.
? Nivel socioeconómico	233.
? Variabilidad geográfica	235.

1.4.1 Edad y sexo:

La media de edad del primer ingreso hospitalario en una cohorte canadiense de 4.455 pacientes ambulatorios seguidos durante 10 años, fue de

73,9 (?8,5) años, siendo un 58,6% varones ²³⁷. Cifras similares en cuanto a edad y sexo han sido apuntadas en otros trabajos realizados en EEUU, Holanda o Gran Bretaña ^{126,131,238}. En nuestro país los datos son similares en

1.4. EPOC y hospitalización

mujeres, reflejando las diferencias en la historia previa de tabaquismo

1.4.2 Estancia media

La estancia media hospitalaria en las descompensaciones de la EPOC varía dependiendo de los trabajos consultados, el objetivo original de los mismos y de si la obtención de los datos se realiza de forma prospectiva o basándose en los códigos de alta. En estos últimos es más probable la inclusión de pacientes asmáticos, con mejor respuesta al tratamiento y menor estancia media ^{241,242}. Los datos aportados por los departamentos de estadística británicos muestran una estancia media hospitalaria de los pacientes en Inglaterra durante el año 2001 de 9,1 días con una mediana de 7 días, mientras que en Gales en el mismo período fue 10,6 días con una mediana de 7 ²⁵. En España utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos (C.M.B.D) de los hospitales del Sistema Nacional de Salud agrupados mediante Grupos de Diagnósticos Relacionados (GDR) en el año 2002 la estancia media ajustada fue de 7,04 días ²⁴³.

Uno de los estudios que analiza un mayor número de sujetos se publicó en 1997 y recoge datos de 131.974 beneficiarios de Medicare (EEUU) mayores de 65 años que fueron hospitalizados en 1991. En este estudio la estancia media observada fue de 6 días, y el coste medio por hospitalización de 8.876 \$ ²⁴⁴. Otro trabajo retrospectivo y basado en los códigos de alta, realizado en EEUU sobre 71.130 pacientes, señala una estancia media de 5 días ¹³⁰. De forma similar una publicación británica, basada en datos de 38 hospitales, muestra una estancia media de 8 días ²³⁸. Más recientemente un estudio prospectivo realizado en Holanda en 1999 sobre 171 ingresos describe una estancia media de 11,7 (?8,8) días, en un grupo de pacientes con un FEV₁ medio al alta de 34,6% (?12,6) ¹³¹.

En nuestro país 3 estudios prospectivos recientes muestran una estancia media de entre 6,8 a 11 días, en pacientes con un FEV₁ medio que oscila entre el 31 al 37% ^{226,239,245}

1.4. EPOC y hospitalización

1.4.3. Comorbilidad

La media de enfermedades asociadas a la EPOC en los pacientes hospitalizados oscila entre 1,5 y 4,4 ^{131,207,226,239,246}. Las patologías más frecuentes son la enfermedad cardiaca en un 40% de los casos, las vasculopatías en un 53%, la diabetes en un 7% y las patologías psiquiátricas en un 30% ²³⁷.

Además de elevada, la presencia de comorbilidad es un buen predictor de ingreso hospitalario en los pacientes ambulatorios. En un estudio prospectivo, realizado en centros de asistencia primaria en nuestro país, sobre 713 pacientes que consultaron a su médico de familia por exacerbación de su EPOC, se documentó que los mejores predictores de ingreso hospitalario posterior fueron la presencia de comorbilidad y el FEV₁ expresado como porcentaje del teórico ^{220,247}. En una publicación posterior realizada por los mismos autores, se estudiaron 2.414 pacientes ambulatorios con exacerbación aguda. De ellos 507 precisaron una nueva visita por persistencia o agravamiento de los síntomas y 84 (3,5%) requirieron hospitalización. En este estudio los predictores de mala evolución fueron presentar cardiopatía isquémica asociada, mayor grado de disnea, y el número de visitas al médico de cabecera en el año previo ^{197,247}.

1.4.4. FEV₁

El ingreso hospitalario suele acontecer cuando el deterioro de la función ventilatoria es más severo. Como hemos visto previamente la mayor parte de trabajos en que se valora el FEV₁ de los pacientes hospitalizados, muestran valores inferiores al 40% del teórico ^{131,226,239,245}. Además, como demostraron

1.4. EPOC y hospitalización

con edades comprendidas entre 46 a 69 años de edad durante 12 años, demostrando que el FEV₁ y los síntomas respiratorios medidos con el Medical Research Council Questionnaire eran buenos predictores de hospitalización por EPOC. En este estudio, el FEV₁ y la disnea se correlacionaron también con una mayor mortalidad global ^{214,215}. El FEV₁ ha demostrado también ser útil para valorar la necesidad de hospitalización en planta de los pacientes visitados en los servicios de urgencias ²¹⁶⁻²¹⁸ y es un predictor de mala evolución definida como fallecimiento, necesidad de intubación o reingreso a 30 días en estos pacientes ²¹⁹.

1.4.5. Mortalidad hospitalaria en la exacerbación de la EPOC

La mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC varía según los criterios de inclusión utilizados en los estudios, así como con los posibles sesgos de clasificación en aquellos retrospectivos basados en los códigos de alta. Dos de las limitaciones de este tipo de publicaciones son la falta de aquellos datos que no se recogen de forma rutinaria en la historia clínica, y la posible mala codificación de los pacientes. Así Connors y colaboradores, utilizando los datos de un estudio prospectivo, señalan que entre la población ingresada por exacerbación de la enfermedad, en menos de un tercio consta esta patología como primer diagnóstico en el código de alta. Por el contrario, si se incluye EPOC como primer o segundo diagnóstico se identifica a un 87% de los pacientes, pero se

incluyen muchos casos ingresados por un motivo diferente a la exacerbación de su enfermedad ¹²⁶.

Uno de los trabajos que muestra una mortalidad más baja es el publicado por Lieberman y colaboradores. Estos autores estudian prospectivamente un grupo de pacientes hospitalizados por EPOC, comparando el pronóstico de los que presentan neumonía al ingreso frente a

1.4. EPOC y hospitalización

incluyen 217 exacerbaciones con un FEV₁ medio del 40% y una edad media de 67 años. La mortalidad hospitalaria observada es de sólo el 1%, mientras que la tasa de reingresos a 6 meses es del 17% ²⁰⁶. Patil en un trabajo retrospectivo, recoge 71.130 hospitalizaciones con el código diagnóstico de EPOC al alta, y halla una mortalidad durante el episodio del 2,5% ¹³⁰. Peor pronóstico encuentran en tres estudios prospectivos Fuso, Groenewegen y Gunen con una mortalidad del 8%, el 14% y el 17% respectivamente ^{125,131,153}. Por su parte Roberts y colaboradores en una investigación realizada en Inglaterra y Gales sobre 1.274 pacientes ingresados por descompensación de su EPOC, describen una mortalidad que oscila entre el 4,8% para los hospitales docentes, 9% en los hospitales generales de más de 600 camas, y 12,3% en los de menos de 600 camas ¹⁷⁶. Probablemente, al menos parte de estas diferencias se deban a la disparidad entre la población atendida en los diferentes centros.

Otra publicación realizada por Connors y publicada en 1996 recoge 1.016 adultos ingresados por exacerbación de la EPOC en 5 hospitales de EEUU, encontrando una mortalidad intrahospitalaria del 11% ¹²⁶. Debe mencionarse sin embargo, que en su diseño original este trabajo se realizó con el objetivo de estudiar y mejorar las decisiones médicas en la fase terminal de varias enfermedades crónicas ^{266,267}. En el caso de la EPOC se escogieron los enfermos con peor pronóstico "a priori", seleccionándose los que presentaban hipercapnia al ingreso, definida como una PaCO₂ mayor de 50 mmHg. Esto explica que la mortalidad observada sea superior a la de otros estudios ^{174,248}.

Lógicamente los trabajos realizados en pacientes con insuficiencia respiratoria más grave objetivan un peor pronóstico. Como ejemplo, dos estudios recientes realizados en pacientes que precisaron ventilación mecánica invasiva muestran una mortalidad al alta hospitalaria que oscila entre el 15 y el 23,8% ^{128,249}. Otra investigación aleatorizada para valorar la eficacia de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica encuentra una mortalidad intrahospitalaria del 10% para el grupo VMNI, que alcanza el 20% en el grupo control que no recibió VMNI ²⁵⁰.

1.5. REINGRESOS HOSPITALARIOS EN LA EPOC

Como hemos señalado anteriormente, las hospitalizaciones por exacerbación aguda de la EPOC comportan un alto consumo de recursos sanitarios ^{7,8,125,126,128,156,131,207,210}. Una parte importante de este gasto se explica por los ingresos sucesivos en estos pacientes. La frecuencia de estas readmisiones oscila entre el 11,6 % a las 48 horas del alta de un servicio de Urgencias ^{217,218}, al 63% un año después del ingreso hospitalario ^{162,163,221,223,226,230,251}. Cuando el paciente presenta hipercapnia al ingreso, es de esperar que la mitad requiera una nueva hospitalización y que un 7% sea reingresado 3 o más veces en los 6 meses siguientes al alta ¹²⁶. Por otra parte los trabajos realizados para valorar la utilidad de la hospitalización domiciliaria, encuentran una tasa de reingreso aproximada del 30% a los dos meses, sin diferencias entre el grupo de intervención y el de control ^{252,253}.

Uno de los estudios más amplios realizados sobre reingresos en la EPOC se basa en el análisis de 162.899 individuos estadounidenses mayores de 65 años que precisaron ingresar por EPOC en 1984 y fueron seguidos hasta 1991. En este trabajo, sólo un 14% de los pacientes no precisó una nueva hospitalización durante el seguimiento, mientras que un 14% reingresaron al menos en una ocasión y el 48% fueron readmitidos 5 o más veces. Esta cohorte consumió un total de un millón de días de hospital, de los cuales 143.000 fueron en las unidades de cuidados intensivos ²⁴⁴.

La mayor parte de los estudios sobre el reingreso hospitalario en la EPOC se ha realizado de forma retrospectiva y han sido diseñados inicialmente con otros objetivos ^{162,163,254}. En uno de estos estudios Roberts y colaboradores estudian de forma retrospectiva 1.400 pacientes hospitalizados por EPOC en 38 centros de Gran Bretaña. El objetivo principal del estudio era comparar la variabilidad en la práctica clínica entre los centros. En una publicación posterior y tras un nuevo análisis de los datos los autores

1.5. Reingresos en la EPOC

describen una tasa de reingresos del 34% a 3 meses. En este estudio los predictores de reingreso fueron tener peor FEV₁ (expresado en terciles), haber ingresado previamente y tomar 5 o más fármacos. Debemos resaltar sin embargo que dado el objetivo inicial del estudio, sólo en el 53% de los pacientes se pudieron recoger datos espirométricos ^{163,238}.

En otro trabajo retrospectivo realizado en Hong-Kong, Lau y colaboradores encuentran una tasa de reingresos del 59,35% al año. Los predictores independientes de readmisión en este estudio fueron haber requerido ingreso en el año previo, una estancia media superior a 5 días, presentar una mayor dependencia funcional, tener un patrón de sobrecarga derecha en el electrocardiograma y usar dosis elevadas de corticoides inhalados. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se pudieron valorar las pruebas de función respiratoria ¹⁶².

De forma similar Osman y colaboradores, en una investigación diseñada para valorar la práctica clínica en el manejo de los pacientes con EPOC ingresados por descompensación, realizaron 266 entrevistas en las que se incluía una valoración de la calidad de vida relacionada con la salud mediante una escala específica de patología respiratoria, el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Este instrumento de medida será detallado de forma amplia en la metodología. Más tarde y de forma retrospectiva se recogieron de la historia clínica datos sobre las pruebas de función respiratoria, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria y número de reingresos en el año posterior al alta. Entre las conclusiones de este estudio destaca una tasa de reingresos del 42% al año, y como factor predictor tener una peor puntuación en el cuestionario de calidad de vida, independientemente del FEV₁, la edad y el sexo. Entre sus limitaciones debemos citar que sólo en el 63% de los pacientes se contaba con pruebas de función respiratoria, por lo que al realizar el análisis multivariante en los pacientes sin espirometría ésta se sustituyó por el valor de la media ²³⁰. El valor del SGRQ como predictor de reingreso se ha confirmado en otros dos trabajos prospectivos, uno de ellos diseñado para valorar la eficacia de la hospitalización domiciliaria en pacientes con EPOC ^{223,231}.

Recientemente se han publicado varios estudios prospectivos sobre el reingreso hospitalario por EPOC y los factores predictores del mismo. En el año 2000, Garcia-Aymerich y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo en 4 centros terciarios de nuestra área (Hospital del Mar, Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona y Hospital Germans Trias i Pujol). Este estudio analizó durante un año a uno de cada dos pacientes hospitalizados por EPOC en estos centros, recogiendo un total de 353 casos. La finalidad original del trabajo era valorar la prevalencia de factores de riesgo modificables y por tanto prevenibles de hospitalización. Como conclusiones los autores refieren que un 28% de los pacientes no habían recibido vacunación antigripal, un porcentaje similar continuaban fumando o no utilizaban oxigenoterapia domiciliaria, a pesar de tener una PaO₂ basal <55 mmHg, y un 86% no realizaba rehabilitación respiratoria ²³⁹. En un estudio posterior los autores seleccionaron 86 pacientes de la cohorte original calificados como casos y 86 controles nuevos, con el objetivo de evaluar los factores de riesgo de hospitalización. Según el análisis multivariante los mejores predictores de hospitalización fueron haber presentado más de 3 ingresos por descompensación de la EPOC en el año previo, continuar fumando y no utilizar oxigenoterapia domiciliaria en los pacientes en que está indicada ²⁰⁵. Finalmente los autores publicaron el seguimiento a un año de la cohorte original, mostrando que un 63% requirió un nuevo ingreso y un 29% falleció. Del análisis de los factores de riesgo tras un nuevo análisis multivariante, se deduce que haber requerido más de 3 ingresos por EPOC en el año previo y tener un menor FEV₁ o PaO₂ en fase estable se asocia a una mayor probabilidad de reingreso. Por el contrario mayores niveles de actividad física cotidiana, medidos con la versión española del Minnesota Leisure Physical Activity, serían protectores frente al reingreso ^{221,255-257}.

En otro estudio realizado en España, Vega y colaboradores utilizan una cohorte de 93 pacientes, encontrando una tasa de reingresos del 40,4% al año, siendo los mejores predictores el SGRQ y la oxigenoterapia domiciliaria previa. Como críticas a este trabajo deberíamos citar el método utilizado para seleccionar a los pacientes “muestreo por conveniencia”, así como un error en

el cálculo del tamaño muestral. Además el estudio se realizó sólo en la unidad de Medicina Interna y no se incluyeron pacientes mayores de 80 años, lo que podría constituir un sesgo a favor de pacientes menos graves y explicar un menor número de reingresos que en otros estudios ²²⁶. Por su parte, González y colaboradores, en un trabajo realizado en el servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valencia estudiaron 90 pacientes con EPOC moderada-severa, de los cuales trece requirieron una nueva admisión en los 3 meses siguientes (14,4%). Los factores predictores de reingreso fueron la presencia de una presión de arteria pulmonar > 20 mmHg y un elevado índice presión-tiempo. Los autores no precisan el método de selección de los pacientes ²²⁵.

Lógicamente, la frecuencia de reingresos es mayor cuando los pacientes presentan una enfermedad más avanzada como los que precisan soporte ventilatorio. Chu y colaboradores, encuentran una tasa de reingresos del 80% anual en pacientes sometidos a VMNI. Una mayor dependencia física medida con el índice de Katz y un mayor número de días de hospitalización en el año previo fueron los mejores predictores independientes de reingreso en este estudio ¹⁷¹.

Finalmente una publicación reciente, realizada por Tsoumakidou y colaboradores, incluye de forma prospectiva 67 pacientes durante 18 meses. El objetivo principal del estudio fue valorar la bondad del ajuste por grado de severidad del FEV₁ de 4 escalas (GOLD, BTS, ERS y ATS). Al finalizar el seguimiento se habían registrado 165 reingresos. La mejor correlación se encontró con la escala de la normativa GOLD, seguida de la escala de la ERS, mientras que la escala americana y británica no mostraron correlación significativa ²²².

1.6. MORTALIDAD POSTHOSPITALARIA EN LA EPOC

La hospitalización por descompensación aguda de la EPOC se asocia a una elevada mortalidad en los meses siguientes. Incluso los estudios realizados en pacientes que precisan su primer ingreso hospitalario muestran un mal pronóstico posterior. En este sentido, Vilckman y colaboradores, tras estudiar una cohorte de 2.237 pacientes de 65 a 69 años con una primera hospitalización por EPOC, encuentran una supervivencia media de 5,7 años⁸². Por su parte Postma y colaboradores al analizar una población con una edad media de 55 años y un FEV₁ en fase estable inferior a un litro, reportan una mortalidad tras la primera hospitalización del 31% a los 5 años, que alcanza el 60% a los 10 años. En este estudio el mejor predictor de supervivencia fue la respuesta broncodilatadora, mientras que el FEV₁ se asociaba a una mayor mortalidad sólo en aquellos pacientes en los que era inferior a 450 ml¹⁵⁴.

Desde hace décadas, varios trabajos han evaluado el pronóstico vital tras el alta hospitalaria por exacerbación en la EPOC. En 1966 Sukumalchandra estudió la supervivencia de 43 enfermos, encontrando una mortalidad del 26, 32 y 46% a los 1, 2 y 3 años respectivamente. Este estudio fue uno de los primeros en valorar la capacidad de esfuerzo de estos pacientes sin encontrar diferencias significativas, probablemente por el escaso número de individuos incluidos²⁵⁸. En la misma época Vandenberg dividió un grupo de 94 pacientes según su grado de limitación funcional física por la EPOC: aquellos que podían trabajar aunque fuese con limitaciones, aquellos que no podían hacerlo pero eran hábiles para cuidar de sí mismos, y finalmente los que estaban limitados a su domicilio. La mortalidad global fue del 53% al año y medio del alta hospitalaria, siendo mayor en los pacientes con mayor dependencia²⁵⁹. Cifras similares fueron publicadas por Sluiter tras el análisis de un grupo de 68 pacientes con insuficiencia respiratoria definida como PaO₂ <55 mmHg y/o PaCO₂ >55 mmHg. En este grupo la mortalidad intrahospitalaria

1.6. Mortalidad posthospitalaria en la EPOC

fue del 35%, mientras que un 48% de los pacientes que sobrevivieron a la hospitalización habían fallecido al año ²⁶⁰.

Otros cuatro estudios publicados en la misma época focalizan su atención en los pacientes que requieren ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria durante la exacerbación. Bradley y colaboradores analizan el pronóstico de 29 pacientes, después de una traqueotomía y ventilación mecánica, encontrando un 30% de mortalidad durante el episodio ²⁶¹. Por su parte Jessen, estudia a 111 enfermos, de los cuales 17 fallecieron durante el episodio agudo de insuficiencia respiratoria, otros 17 lo hicieron en el hospital tras el alta de cuidados intensivos y sólo el 46% permanecía vivo al año de seguimiento ²⁶². Cifras similares de supervivencia obtienen Moser y Gottlieb, con un 30 y un 34% al año y dos años de seguimiento respectivamente ^{83,263}.

En un seguimiento a más largo plazo, Asmundsson valoró 146 pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria. En esta cohorte la mortalidad hospitalaria fue del 42%, mientras que a los 5 y 6 años la supervivencia fue del 16% y el 9% respectivamente. En este estudio el pronóstico fue mejor en los pacientes obesos y en los más jóvenes ¹¹⁹. Por su parte Warren, observa una mortalidad del 72% a 5 años en una cohorte de pacientes ingresados por descompensación de su bronquitis crónica con insuficiencia respiratoria. La acidosis respiratoria y la edad fueron los mejores predictores en este estudio ²⁶⁴. Mejor pronóstico apuntan Martin y colaboradores al estudiar un grupo de 36 pacientes, documentando una mortalidad hospitalaria del 6% y una supervivencia a dos años del 72%. En este estudio los autores sugieren que un episodio de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda en la EPOC no altera necesariamente el pronóstico de estos pacientes, que consideran similar a los pacientes ambulatorios con parecida alteración funcional medida por el FEV₁ ²⁶⁵. Los resultados de este estudio difieren de los obtenidos en otros trabajos y dado el bajo número de individuos incluidos no parece permitir mantener esta conclusión.

El pronóstico tras el ingreso hospitalario por descompensación de la EPOC, continúa siendo pobre en las investigaciones más recientes. Costello y

colaboradores estudiaron prospectivamente a 85 pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg). Un 20% de los enfermos fallecieron durante ingreso inicial y sólo el 27% permanecía con vida a los 5 años. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con menor FEV_1 ($p < 0,04$) y PaO_2 ($p < 0,01$) y mayor PaCO_2 al alta ($p < 0,006$).

En este trabajo se dividió a los individuos supervivientes del primer ingreso en tres grupos de acuerdo a su nivel de PaCO_2 al ingreso y al alta:

-Grupo 1: PaCO_2 ingreso < 50 mmHg.

-Grupo 2.1: PaCO_2 ingreso > 50 mmHg y PaCO_2 al alta < 50 mmHg.

-Grupo 2.2: PaCO_2 ingreso > 50 mmHg y PaCO_2 al alta > 50 mmHg.

Los autores observaron que el pronóstico de aquellos pacientes que ingresaron con hipercapnia, pero revirtieron a normocapnia durante su estancia hospitalaria (grupo 2.1), tenían mejor pronóstico que los que persistían con hipercapnia (grupo 2.2). La evolución tras el alta de los pacientes del grupo 2.1 fue similar a los del grupo 1, como se muestra en la figura 18¹⁵⁶.

FIGURA 18

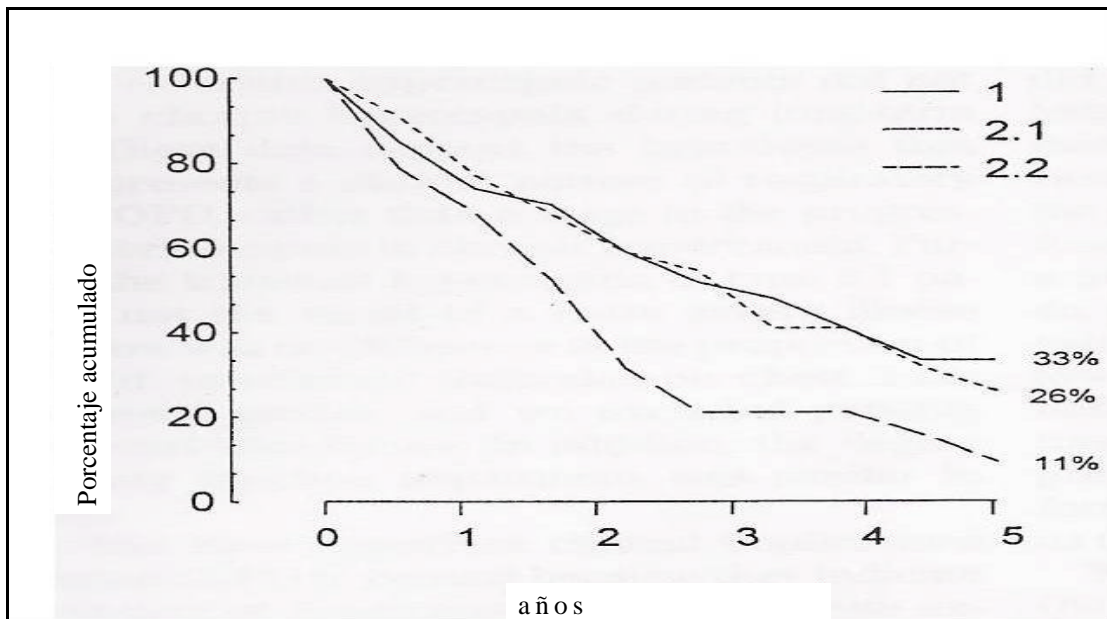


Figura 18: Supervivencia a 5 años, agrupada por hipercapnia al alta ¹⁵⁶.

En otro estudio basado en el Copenhagen City Heart Study los autores evalúan una muestra randomizada de 19.327 individuos, incluidos entre los años 1976-78 y seguidos hasta el año 1992. En total se analizan a 267 hombres y 220 mujeres hospitalizados con el diagnóstico de EPOC durante el período de seguimiento. En estos pacientes la mortalidad a los 5 años del alta hospitalaria es del 55% y se relaciona con el nivel del FEV₁ medido al incorporarse a la cohorte. Debe tenerse en cuenta que este trabajo está basado en los códigos de alta y no existen datos sobre espirometrías, hábito tabáquico ni otras variables en el momento de la hospitalización y que algunos pacientes se habían definido así mismos como “asmáticos”¹⁴³. De forma similar una publicación reciente de Sin y colaboradores, en la que los autores exploran la utilidad de los corticoides inhalados tras la hospitalización, encuentra una mortalidad al año del 11% ¹⁶⁵.

Quizás uno de los estudios más referenciados en cuanto al pronóstico de los pacientes hospitalizados por EPOC, es el publicado por Connors y colaboradores. Estos autores realizan un subanálisis del SUPPORT (Study to

1.6. Mortalidad posthospitalaria en la EPOC

Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) centrado en los pacientes con EPOC severa. Como hemos señalado antes el estudio SUPPORT fue diseñado originalmente para valorar pacientes con una probabilidad estimada de fallecer en un plazo de 6 meses de entre el 20 y el 80%. Para ello se incluyeron 9 enfermedades: neoplasia hepática con metástasis hepáticas, cáncer de pulmón en estadio III-IV, e insuficiencia cardiaca severa entre otras ^{266,267}. En el caso de la EPOC se requería que el paciente ingresase con hipercapnia documentada ($\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg). Este estudio muestra una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 11% que asciende al 43 y 49% al año y dos años respectivamente ¹²⁶. La mortalidad se relacionaba de forma independiente con la edad, el IMC, el estado funcional en las dos semanas previas al ingreso y la presencia de cor pulmonale entre otras variables. En una investigación más reciente Groenewegen y colaboradores refieren una mortalidad hospitalaria del 8% y una mortalidad al año del 23%. Los autores señalan como predictores independientes de mortalidad la edad, la PaCO_2 al alta y el uso mantenido de corticoides orales ¹³¹. Otro trabajo publicado en el año 2002 y basado en datos retrospectivos, muestra una mortalidad a los 3 meses del alta del 14%. Los predictores de mortalidad en este estudio fueron la acidosis al ingreso, la presencia de signos de insuficiencia cardiaca derecha y una mayor dependencia funcional ¹⁶³. Más recientemente los datos de un estudio realizado en 205 pacientes, observan un 39% de mortalidad a 3 años. La albúmina, el IMC, un menor nivel de PaO_2 y el tiempo desde la primera hospitalización por descompensación, se asociaron a un peor pronóstico ¹⁵³.

Recientemente tres estudios han evaluado el pronóstico después de la hospitalización en los pacientes más graves, como son aquellos tributarios de ventilación no invasiva (VNI) o ingreso en UCI. Seneff y colaboradores encuentran una mortalidad del 60% un año después del alta hospitalaria en pacientes mayores de 65 años de edad que requieren ingreso en una Unidad de Cuidados intensivos ¹²⁸. De forma similar, Plant en un estudio randomizado realizado con el objetivo de evaluar la eficacia de la VNI, documenta una mortalidad al año del 42% ²⁵⁰. Por último otro trabajo realizado en pacientes

1.6. Mortalidad posthospitalaria en la EPOC

que requirieron VMNI muestra una tasa de supervivencia del 51% al año, siendo los predictores de mortalidad el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria, la dependencia física medida con el índice de Katz, peores puntuaciones en la escala de disnea del MMRC y un mayor número de días de ingreso hospitalario en el año anterior ¹⁷¹.

En resumen, y a pesar de las diferencias existentes entre los estudios, podemos concluir que la hospitalización por descompensación de la EPOC comporta un mal pronóstico. Además, la comparación de los estudios realizados en pacientes ambulatorios y hospitalizados, parece demostrar que el ingreso hospitalario es en sí mismo un predictor de gravedad - incluso a niveles semejantes de FEV₁ - sugiriendo que existen otros factores, aparte de las pruebas de función respiratoria, que marcan el pronóstico de estos pacientes. Esto se demuestra gráficamente en la figura 19 donde se representa el seguimiento de varios estudios realizados en pacientes ambulatorios o tras una hospitalización por descompensación. En ella se observa como los individuos seleccionados de cohortes ambulatorias – representados en línea continua – presentan una mejor supervivencia que los seleccionados tras un ingreso hospitalario.

FIGURA 19

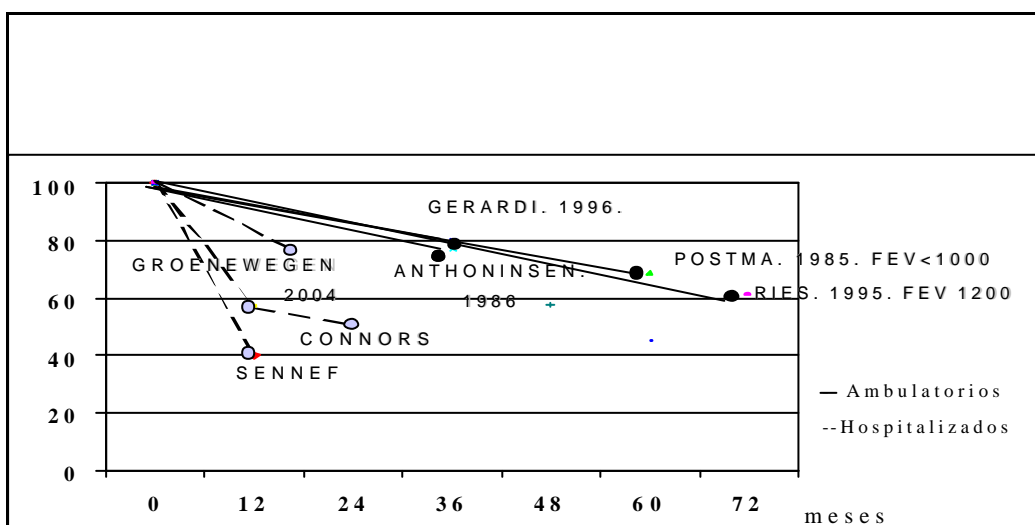


Figura 19: Diferencias en la mortalidad entre cohortes de pacientes ambulatorios o seleccionados tras la hospitalización.

1.7. Índice BODE

Recientemente Celli y colaboradores han publicado un nuevo índice pronóstico en la EPOC, al que de acuerdo a sus siglas en inglés han bautizado como BODE (B: body-mass index; O: airflow obstruction; D: dyspnea; E: exercise capacity). En este índice los autores formulan la hipótesis de que un sistema de gradación multidimensional puede categorizar y estimar mejor la mortalidad que el FEV₁ aislado. Para ello combinan diferentes variables en 207 pacientes, demostrando que los mejores predictores son el FEV₁ postbroncodilatador y estratificado según la clasificación de la ATS, los metros recorridos en 6 minutos, el IMC y la escala de disnea de la Medical Research Council Modificada (MMRC). Estas variables se categorizan posteriormente de 0 (mejor pronóstico) a 3 (peor pronóstico), excepto el IMC que se dicotomiza en cero y uno, obteniéndose finalmente una puntuación de 0 a 10. Las puntuaciones y puntos de corte utilizados se exponen en la Tabla VI. Este índice fue validado posteriormente en una cohorte de 625 pacientes ambulatorios, reclutados entre Estados Unidos, Venezuela y España. Los pacientes incluidos en Estados Unidos presentaban una enfermedad más avanzada de acuerdo con la escala de disnea, el IMC, la capacidad de esfuerzo medida con el test de marcha de 6 minutos y el FEV₁, además de tener mayor edad y comorbilidad medida por el índice de Charlson. Consecuentemente, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes reclutados en Estados Unidos (32%), que en España (15%) o en Venezuela (13%). Sin embargo tras comparar el valor pronóstico del índice en las 3 poblaciones, los autores confirmaron que su capacidad predictora era similar.

La mortalidad global observada fue del 26% a los 28 meses de seguimiento (extremos 4 a 68). La mayoría de los pacientes (61%) fallecieron de insuficiencia respiratoria, mientras que un 14% lo hicieron por infarto de miocardio y un 12% por cáncer de pulmón. Para la mortalidad por todas las causas, el valor del BODE de los pacientes que fallecieron fue claramente

1.7. Índice BODE

superior (5,9 vs 3,7). Esta diferencia fue mayor al considerar sólo la mortalidad por causa respiratoria (6,7 vs 3,6). La comorbilidad medida por el índice de Charlson no fue un predictor independiente ni en la mortalidad general, ni en la debida a causa respiratoria. Los resultados obtenidos demuestran una capacidad predictora superior al FEV₁, tanto en la mortalidad global como en la directamente atribuida a insuficiencia respiratoria ^{158,268}. Posteriormente los mismos autores han demostrado la sensibilidad del índice para medir el impacto de las exacerbaciones, el riesgo de hospitalización y la respuesta a la rehabilitación respiratoria ²⁶⁹⁻²⁷².

Una de las ventajas de este índice es su facilidad de uso. Las cuatro variables incluidas son sencillas de medir y la simplicidad del sistema de gradación utilizado simplifica su uso en el ámbito clínico, aunque falta por valorar su aplicabilidad en otras poblaciones como la que requiere hospitalización durante el curso de una exacerbación.

Tabla VI

Variables y puntos de corte utilizados en el índice BODE.

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
FEV ₁ (% del teórico)	>65	50-64	36-49	<35
Metros caminados en 6X'	>350	250-349	150-249	<149
Escala de disnea MMRC	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal	>21	=21		

2.-HIPOTESIS

-La hipótesis principal del estudio es que deben existir, junto a los parámetros habituales de función respiratoria, otras variables que influyan sobre el pronóstico posthospitalario de los pacientes ingresados por exacerbación aguda de su EPOC. Identificar estas variables puede ayudarnos a reconocer a aquellos sujetos con mayor posibilidad de reingresos y mortalidad posterior.

-La valoración pronóstica de estos pacientes debe incluir parámetros de función respiratoria, comorbilidad, factores socioeconómicos y psicológicos, así como de calidad de vida.

3.-OBJETIVOS

Objetivos principales

1.- Estudiar la frecuencia de reingresos durante un año y las variables asociadas, en pacientes ingresados por descompensación de EPOC, en un hospital general de nuestro medio.

2.- Evaluar la mortalidad posthospitalaria en los tres años siguientes y los factores predictores de la misma, en esta población.

3.-Valorar la utilidad del índice BODE como predictor de mortalidad en la población reingresadora por EPOC.

Objetivos secundarios

1.- Conocer las características biológicas (severidad de la EPOC, comorbilidad, uso de fármacos), psicológicas (depresión, percepción de la calidad de vida) y sociales (recursos sociales, nivel socioeconómico), de la población que requiere ingreso por exacerbación de la EPOC, en nuestro medio.

4.-METODOLOGIA

4.1. PACIENTES

Se estudiaron de forma prospectiva dos cohortes. En la primera de ellas se incluyeron todos los pacientes ingresados por exacerbación aguda de su EPOC entre el 1 de Octubre de 1996 y el 31 de Mayo de 1997. En la segunda – utilizada para la valoración del índice BODE en pacientes reingresadores – se analizaron todos los pacientes hospitalizados por EPOC descompensada, y que hubieran precisado al menos una hospitalización durante el año anterior por exacerbación. En este caso el tiempo de inclusión fue de un año, a partir del 1 de Junio de 1998. El estudio se realizó en el Hospital Mútua de Terrassa. Se trata de un hospital general de agudos, universitario, con formación de pregrado y postgrado, que en el período de estudio contaba con 520 camas, situado en Terrassa, Barcelona.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron:

-Diagnóstico clínico de exacerbación de EPOC, como principal motivo de ingreso. Se consideró exacerbación cuando el paciente presentaba aumento de su disnea habitual que requería ingreso hospitalario, insuficiencia respiratoria ($PaO_2 = 60$ mmHg y/o $PaCO_2 = 50$ mmHg), o cambio en el nivel de conciencia secundario a hipercapnia.

- En la segunda cohorte se requería además un ingreso en sala de hospitalización, durante el año previo natural, por EPOC descompensada.

-Documentación de un patrón obstructivo en la espirometría realizada al alta hospitalaria con un FEV₁ postbroncodilatador < 70% del teórico y FEV₁/ FVC < 0,7.

-Los criterios de exclusión fueron: tener una historia previa de asma, presentar neumonía o edema agudo de pulmón al ingreso y ser hospitalizado por motivos diferentes a una descompensación de la EPOC. También se excluyeron los pacientes incapaces de realizar una espirometría, los que fallecieron durante el ingreso y los que se negaron a colaborar en el estudio.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y ensayos clínicos del hospital.

4.3. VARIABLES ESTUDIADAS

Al ingreso hospitalario se realizó una gasometría arterial respirando aire ambiente se determinó la albúmina sérica (g/dL) y el IMC (peso en kilogramos / altura en metros²). Se consideró “cor pulmonale” la presencia de insuficiencia cardíaca derecha o el uso de diuréticos por diagnóstico previo. Se recogió información sobre el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria, el número de ingresos hospitalarios por EPOC durante el año previo y la historia de tabaquismo. A todos los pacientes se les practicó en las 24 horas previas al alta hospitalaria una espirometría con prueba broncodilatadora, se repitió una gasometría arterial basal y se realizó una entrevista en la que se valoraban mediante cuestionarios específicos aquellas propiedades que se consideraron como potenciales factores de riesgo de mortalidad o reingreso. Estas variables fueron seleccionadas basándose en estudios previos publicados sobre pronóstico, hospitalización, reingreso hospitalario o mortalidad en la EPOC. También se incluyeron otras características que han demostrado su relación con un peor pronóstico en otras patologías crónicas y finalmente se incorporaron algunas que a criterio de los investigadores podían comportar implicaciones pronósticas.

Los diferentes cuestionarios se seleccionaron primando aquellos validados en castellano y/o catalán. De estos se escogieron los de uso más común y los más breves. La entrevista fue diseñada para ser realizada en un tiempo máximo de 30 minutos.

Los pacientes fueron entrevistados por cuatro médicos previamente entrenados. Los cuestionarios diseñados para ser autoadministrados fueron rellenados por los pacientes en presencia del entrevistador, aunque se permitió que fueran leídos por el entrevistador a los pacientes analfabetos o con problemas de visión.

En las páginas siguientes se describen y amplían de forma detallada las diferentes variables estudiadas, precisando los motivos por los que se seleccionaron.

4.3.1. Edad

La edad es un predictor bien establecido de mortalidad en la EPOC. En 1979, un estudio realizado en 200 pacientes con EPOC demostró un incremento de la mortalidad a 5 años en aquellos pacientes mayores de 62 años ¹²⁰. Más tarde y estudiando los datos de una cohorte de 985 pacientes seguidos durante 3 años, Anthonisen refiere como mejores predictores de mortalidad la edad y el FEV₁ basal ¹⁰⁴. Del mismo modo, Speizer y colaboradores en una cohorte de población general encuentran una probabilidad casi 3 veces mayor de fallecer por EPOC con cada década de incremento de la edad ⁹⁴.

4.3.2. Sexo

El porcentaje de mujeres ingresadas por descompensación de la EPOC en nuestro país es bajo ^{12,225,226,239}, en contraposición con lo que ocurre en países donde el hábito tabáquico entre las mujeres se inició antes. En estos países la prevalencia de la enfermedad en mujeres es más alta, como demuestran los datos de un estudio reciente realizado en EEUU entre los pacientes menores de 53 años con EPOC severa ¹¹⁴. Por otra parte, las cifras de mortalidad e ingresos por EPOC de las mujeres en otras zona del mundo ha aumentado hasta igualar a las de los varones ^{26,28,52}.

4.3.3. Espirometría

La espirometría es imprescindible para confirmar el diagnóstico de EPOC ²¹⁻²³. Además el FEV₁ postbroncodilatador sigue siendo uno de los mejores predictores de mortalidad en la EPOC. Recientemente Mannino y colaboradores, han reafirmado su validez al reevaluar los datos del estudio norteamericano sobre salud y nutrición (NHANES). En este estudio se reclutaron 5.542 sujetos entre los años 1971 a 1975. Tras 22 años de seguimiento, los autores vuelven a demostrar que en los individuos con EPOC la mortalidad es inversamente proporcional al valor inicial del FEV₁ ²⁷³.

4.3.4. Gasometría

El valor de la hipoxemia como predictor de mortalidad es conocido desde hace décadas ²⁷⁴. Con la introducción de la oxigenoterapia crónica en los pacientes hipóxicos su pronóstico ha mejorado aunque sin llegar a igualarse a la de los pacientes no hipóxicos ¹³⁹. Por otra parte, la necesidad de oxigenoterapia crónica continúa siendo un marcador de severidad de la enfermedad y por tanto se relaciona con un peor pronóstico ^{115,179,182}.

La presencia de hipercapnia es otro de los marcadores bien reconocidos de severidad en la EPOC ^{134-136,182} y es un predictor de riesgo de hospitalización ²²⁴. Es importante precisar que la hipercapnia pierde valor pronóstico cuando se utilizan únicamente los valores analizados durante la exacerbación aguda. Los pacientes hipercápnicos que revierten a normocapnia durante la recuperación de una exacerbación presentan una evolución posterior similar a la de los pacientes normocápnicos en situación basal ¹⁵⁶.

4.3.5. Índice de masa corporal

Varios estudios han demostrado la relación inversa entre el IMC y la supervivencia en la EPOC. Esta relación es más marcada en los pacientes con EPOC severa que presentan un IMC inferior a 21 Kg/m² ^{111,158,167,170,172,173,275}. Algunos estudios han demostrado que la medición del diámetro del muslo, o el estudio mediante TAC de la masa muscular del mismo ajustan mejor para mortalidad que el IMC ^{173,236}.

4.3.6. Albúmina

Los niveles de albúmina sérica son un marcador del estado nutricional del paciente y han demostrado su relación con el pronóstico de los pacientes hospitalizados por EPOC ^{126,153,166}.

4.3.7. Tratamiento habitual

Para recoger la información sobre el tratamiento habitual, se interrogó al paciente y sus familiares sobre el número de fármacos y dosis diarias que el paciente tomaba en su domicilio antes del ingreso. En los fármacos inhalados se consideró que una o más inhalaciones del mismo fármaco equivalían a una dosis. Otros aspectos, como cumplimiento y conocimiento de la medicación o uso de cámaras espaciadoras, se recogieron mediante interrogatorio directo al paciente y familiares. A todos los pacientes se les pidió una demostración práctica de la técnica inhalatoria con sus fármacos inhalados habituales (Anexo I). El número de fármacos y tomas diarias es un marcador de gravedad de la enfermedad y de la presencia de patologías asociadas y se ha relacionado con una mayor frecuencia de reingresos en la EPOC y en otras patologías ^{163,276}. Por otra parte es sabido que el incumplimiento terapéutico – tanto en la EPOC como en otras patologías – es mayor del esperado por el médico y del reconocido por el paciente ²⁷⁷⁻²⁸¹.

4.3.8. Calidad de vida relacionada con la salud

Los cuestionarios de calidad de vida intentan cuantificar la afectación que la enfermedad produce en diferentes aspectos del individuo. Distintos sujetos con la misma enfermedad y similar afectación orgánica, tendrán repercusiones dispares sobre su estado psíquico o social, dependiendo de su capacidad de adaptación, sus recursos sociales, psicológicos, económicos, etc.

En definitiva, el estado de salud percibido por los pacientes es el resultado de múltiples interacciones entre factores fisiológicos y psicológicos y su alteración es consecuencia de la combinación de los síntomas, de los trastornos emocionales, de las limitaciones físicas y de la limitación social que ocasiona la enfermedad. Su medida es particularmente adecuada en las enfermedades crónicas, donde las medidas fisiológicas usadas para la evaluación de la gravedad no proporcionan toda la información necesaria para conocer el verdadero estado de salud de los pacientes.

Es conveniente resaltar que el concepto de calidad de vida depende del individuo y es por tanto, unipersonal y cambiante. Los cuestionarios intentan “cuantificar” este impacto de la enfermedad en la salud individual del sujeto para facilitar su estudio y comparación con otros pacientes y medir el efecto de la actuación médica. Esto es especialmente importante en la EPOC, dado que las medidas terapéuticas habituales tienen poca influencia sobre las variables más utilizadas como son el FEV₁ o la mortalidad.²⁸²⁻²⁹⁸

Varios estudios han demostrado la utilidad de los cuestionarios de calidad de vida para predecir el uso de recursos sanitarios y la mortalidad en la EPOC^{104,117,161,175,223,230,231,299}. Además estos cuestionarios se han utilizado

para valorar la respuesta terapéutica a fármacos, la mejoría con la rehabilitación respiratoria o con el uso de oxigenoterapia crónica, así como para medir el impacto de las exacerbaciones³⁰⁰⁻³⁰⁴.

Para evaluar la calidad de vida en la EPOC se pueden utilizar cuestionarios genéricos como el SF-36^{117,221} o instrumentos específicos para los pacientes con la enfermedad³⁰⁵. Los primeros tienen la ventaja de permitir la comparación del grado de salud percibida en la EPOC con otras patologías, y es posible que reflejen mejor la influencia de la comorbilidad, mientras que los segundos son más sensibles en los estudios que evalúan una sola enfermedad por lo que su uso podría ser más útil en la investigación clínica^{301,302,306,307}.

Los dos principales cuestionarios específicos de calidad de vida en la EPOC son el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) y el SGRQ. Ambos han sido traducidos y validados en castellano por grupos de nuestro país^{287,308,309} y han sido comparados entre sí en diversos estudios^{310,311}.

En la presente tesis se utilizó la versión validada en castellano y catalán del St George's Respiratory Questionnaire^{287,312,313}. Este cuestionario consta de 50 ítems, con 76 respuestas, cada una de ellas con un peso específico, y agrupadas en tres subescalas: síntomas, actividad e impacto (Anexo II).

Los ítems de la escala de síntomas se refieren a la frecuencia y severidad de los síntomas respiratorios. La escala de actividad contiene ítems que cubre la limitación de actividad debida a disnea. La escala de impacto contiene los ítems referidos a las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social producidos por la enfermedad respiratoria. La puntuación total es la suma de las tres subescalas, oscilando entre 0 en caso de no existir alteración y 100 que representa la máxima alteración.

La puntuación media observada en el estudio IBERPOC en la población general fue de 8,41 puntos para la puntuación total, 9,67 para la de

síntomas, 13,4 para la de actividad y 4,73 para la de impacto³¹⁴, mientras que los datos del estudio ISOLDE muestran un aumento anual medio de 2,5 puntos, que se relacionan con la caída del FEV₁ y el número de exacerbaciones^{204,315}.

La validez del cuestionario fue evaluada por sus creadores en un estudio transversal de 141 pacientes con enfermedad crónica de las vías aéreas. Las puntuaciones del SGRQ se correlacionan bien con la disnea, el test de marcha, el FEV₁ y las variables psicológicas entre otras^{297,312,313,316-319}.

4.3.9. Escalas de disnea

La disnea es uno de los síntomas comunes en las enfermedades cardiorespiratorias y una de las mayores causas de incapacidad en la EPOC. Aunque la severidad de la disnea en la EPOC se relaciona con el deterioro de la función pulmonar, no es infrecuente que pacientes con alteraciones espirométricas comparables presenten considerables variaciones en su intensidad ³²⁰⁻³²². Se trata, en suma, de una sensación subjetiva compleja en la que intervienen mecanismos neurofisiológicos y anímicos, más que de un parámetro físico objetivo ³²³⁻³²⁵. Es por ello que para su medición se han diseñado diversos instrumentos como la escala visual analógica, el índice de Borg, el cuestionario de coste de oxígeno, el índice basal de disnea de Mahler, o la escala del Medical Research Council en su versión original o modificada ³²⁶⁻³²⁸.

En la EPOC la limitación de la actividad por disnea es a menudo el motivo inicial de consulta. Sin embargo la lenta evolución de la enfermedad, permite que muchos pacientes se habitúen a la sensación disneica y la compensen disminuyendo el esfuerzo. Esto es particularmente importante en los pacientes ancianos, en los que la limitación de la actividad es en muchos casos multifactorial ³²⁹. Esta adaptación al esfuerzo puede provocar retrasos diagnósticos, por lo que a menudo los pacientes con EPOC infraestiman su enfermedad. Así una investigación realizada mediante encuesta telefónica en 3.265 pacientes, mostró que un 75% de los que presentaban disnea de grado 2 en la escala MMRC, un 60% de los que referían un grado 3 y un 36% con grado 4 consideraban su enfermedad como moderada ¹⁰.

Los cuestionarios de disnea han ido adquiriendo más importancia por tratarse de escalas en general sencillas y que han demostrado su utilidad como predictores de mortalidad y hospitalización en la EPOC, siendo en algunos estudios incluso superiores al FEV₁ ^{110,171}. Recientemente la revisión de la Canadian Thoracic Society ha incorporado una escala de disnea en su

clasificación de gravedad de la EPOC (Tabla VII) ^{26,31}. Una aproximación similar es la realizada por Celli con el índice BODE, donde la escala del MMRC, junto al IMC, el FEV₁ y el test de marcha de 6 minutos demuestran ser predictores independientes de mortalidad, y en conjunto superiores al FEV₁ ¹⁵⁸.

TABLA VII

Clasificación de la gravedad de la EPOC según la CTS.

Estadio	Síntomas
En riesgo	fumador asintomático, FEV ₁ > 0,7 y/o FEV ₁ > 80%
Leve	Disnea por EPOC andando deprisa o subiendo escaleras
Moderada	Disnea por EPOC andando 100 metros o unos minutos
Grave	Disnea que impide salir de casa, o que aparece al lavarse o vestirse, o bien presencia de insuficiencia respiratoria o de cor pulmonale.
<i>El diagnóstico de EPOC requiere un FEV₁ postbroncodilatador < 80% y FEV₁/FVC<0.7.</i>	

En nuestro estudio utilizamos una escala visual analógica de 10 cm. y la versión modificada del MMRC. Se trata de una escala de disnea numerada de 5 puntos, donde el 0 refiere a la ausencia de ahogo excepto con el ejercicio enérgico y el 4 a disnea severa que interfiere con las actividades cotidianas ^{328,330} (Anexo III).

4.3.10. Comorbilidad

Los pacientes con EPOC avanzada, presentan a menudo otras enfermedades crónicas que pueden interferir con el pronóstico. Gerardi y colaboradores en un trabajo realizado en pacientes ambulatorios incorporados a un programa de rehabilitación respiratoria, demuestran que un 28% de los mismos tienen hipertensión, un 27% enfermedad cardíaca, 20% algún tipo de neoplasia, un 20% enfermedad gástrica péptica y un 17% patología psiquiátrica ¹⁰¹. Igualmente hasta un 32% de los pacientes con EPOC avanzada presentan disfunción ventricular izquierda, entendida como una fracción de eyección inferior al 40% ³³¹. Además tanto la insuficiencia cardíaca como la cardiopatía isquémica son causas frecuentes de fallecimiento en estos enfermos ^{100,101}.

Los estudios realizados en pacientes hospitalizados por descompensación de su EPOC muestran una media de entre 1,5 y 4,4 enfermedades concomitantes ^{131,205,207,226,239,246}, siendo las patologías más frecuentes la enfermedad cardíaca en un 40% de los casos, las vasculopatías en un 53%, la diabetes en un 7% y las patologías psiquiátricas en un 30% ²³⁷. La presencia de enfermedades comórbidas se ha asociado a una estancia media más elevada y a un mayor número de reingresos ²¹³.

Para la valoración de la comorbilidad en la presente tesis se ha utilizado el índice de Charlson. Se trata de una escala validada y ampliamente utilizada, diseñada para valorar el riesgo de fallecimiento y su relación con enfermedades crónicas en estudios longitudinales ^{332,333}. Este índice agrupa 15 enfermedades crónicas, con diferentes puntuaciones dependiendo de la severidad (Anexo IV). Además, en la presente tesis las patologías más prevalentes se analizaron también separadamente.

Por otra parte, el índice de Charlson ha sido utilizado en estudios de mortalidad en EPOC ^{100,158} así como en otras enfermedades respiratorias ^{334,335} y ha demostrado ser un predictor de mortalidad y reingreso hospitalario en otras patologías ^{336,337}.

4.3.11. Dependencia Funcional

En la presente tesis entenderemos como dependencia funcional aquellas pérdidas de capacidad que interfieren con las actividades básicas de la vida diaria, es decir las imprescindibles para cubrir las necesidades elementales en el quehacer diario (vestirse, higiene personal, alimentación, transferencias, etc.) ³³⁸.

La dependencia funcional ha demostrado ser un predictor útil de mortalidad tanto en la población general ³³⁹, como en los pacientes hospitalizados ^{340,341}, además de asociarse a una mayor probabilidad de fallecimiento en el año posterior al alta hospitalaria ³⁴². En estudios clásicos la dependencia funcional se asoció a una mayor mortalidad en pacientes ventilados por EPOC ²⁶², mientras que trabajos más recientes muestran resultados similares en cuanto a mortalidad, tanto en los pacientes ambulatorios como hospitalizados ^{126,146}, así como una mayor probabilidad de reingreso en pacientes con descompensación respiratoria hipercápnica por EPOC ¹⁷¹.

Para medir la dependencia funcional en nuestra cohorte, se escogió el índice de Katz, una escala sencilla que evalúa 6 funciones socio-biológicas básicas: lavarse, vestirse, ir al lavabo, trasladarse, continencias y alimentación (Anexo V). La puntuación oscila entre 6 (independiente) a 0 (alta dependencia) ³⁴³. Los valores obtenidos se refieren a la situación basal de los pacientes (2 semanas antes del ingreso).

4.3.12. Recursos sociales

Para recoger información sobre la composición familiar, las relaciones personales y la presencia de cuidadores, se utilizó la Social Resources Scale of the Older Americans Research and Service Center (OARS). El cuestionario OARS valora los recursos sociales del individuo mediante 9 preguntas que recogen información sobre aspectos cuantitativos, cualitativos, emocionales y de apoyo material ³⁴⁴. La adaptación a lengua castellana se publicó en el año 1996 ³⁴⁵ y se ha utilizado en otros estudios realizados en nuestro país ³⁴⁶. Las puntuaciones en esta escala oscilan entre 1 (recursos sociales excelentes) hasta 6 (dependencia social) (Anexo VI). Además el estado marital se estudió separadamente tras categorizarlo en dos grupos, casados o con pareja y no casados. En el grupo de no casados se incluyeron los pacientes divorciados, separados, viudos o solteros.

Varias investigaciones respaldan la noción de que los individuos emparejados o que forman parte de un hogar familiar, de un círculo de amistades, o de un grupo con el que se identifican, presentan mejor evolución en varias enfermedades. Así, la presencia de un buen soporte social se ha relacionado, por ejemplo, con un mejor pronóstico después de un infarto de miocardio ³⁴⁷⁻³⁵⁰. Por su parte el estado marital es un predictor reconocido de mortalidad en la población general ³⁵¹, además de relacionarse con estancias hospitalarias más prolongadas, menor adherencia al tratamiento y mayor número de reingresos en diversas patologías ^{277,352-355}, mientras que en la EPOC se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes ambulatorios ¹⁶¹ y a un mayor número de reingresos en el servicio de urgencias ²⁵⁴.

4.3.13 Nivel socioeconómico

La asociación entre un menor nivel socioeconómico y una mayor mortalidad así como a un mayor consumo de recursos sanitarios, ha sido bien reconocida en diversas enfermedades, entre ellas la EPOC ^{121,181,233,234,356,357}. En este sentido, los datos del Copenhagen City Heart Study, una cohorte danesa de 14.223 sujetos seguidos entre los años 1.976 a 1993, mostraron una probabilidad de ingreso hospitalario por EPOC tres veces superior en la población con menor nivel socioeconómico ²³³.

La medición del nivel socioeconómico es compleja, por lo que se suele recurrir a estudiar diferentes variables no excluyentes entre sí. En nuestro caso para su valoración se escogieron dos variables, el nivel de estudios alcanzado y los trabajos realizados, consideradas ambas como buenos indicadores del nivel socioeconómico ³⁵⁸⁻³⁶¹ (Anexo VII). En el análisis posterior el nivel educacional se clasificó en 3 categorías: analfabeto, sin estudios (cuando no se había completado la educación elemental) y con estudios (educación elemental completada). Además, se preguntó al paciente por los trabajos realizados durante su vida laboral, para posteriormente agruparlo en dos categorías (trabajadores manuales y el resto) de acuerdo con el mayor nivel de empleo desarrollado.

4.3.14 Depresión

Para detectar la presencia de depresión se utilizó la escala de Yesavage -Geriatric Depression Scale- (GDS) en su versión reducida ³⁶² (Anexo VIII). Esta escala consta de 15 preguntas con respuesta dicotómica y

ha demostrado su utilidad para valorar los síntomas depresivos en pacientes hospitalizados con patologías orgánicas ³⁶³. Puntuaciones entre 0 y 5 son consideradas normales, entre 6 y 10 son sugestivas de depresión y entre 11 y 15 compatibles con depresión severa. En la adaptación española publicada en el año 2002 ³⁶⁴, puntuaciones iguales o superiores a 5 obtienen una sensibilidad y especificidad de 81,1 y 76,7 respectivamente.

Los síntomas depresivos son frecuentes en los enfermos con EPOC avanzada ^{104,365-369}. En los pacientes hospitalizados la depresión medida con la escala Yesavage se ha relacionado con una mayor mortalidad a 3 años ³⁶³ y con una mayor frecuencia de reingresos ³⁷⁰. Aunque existen pocos estudios en la EPOC, los síntomas depresivos se han relacionado con un peor pronóstico vital y un mayor número de reingresos en pacientes atendidos en urgencias ^{168,232}.

4.3.15. Deterioro cognitivo

La posibilidad de deterioro cognitivo se analizó utilizando la escala de Pfeiffer, que consta de 10 ítems para evaluar orientación, memoria, concentración y cálculo mental ³⁷¹(Anexo IX). Esta escala incluye un factor de corrección dependiendo del nivel cultural del sujeto. La puntuación oscila entre 0 en pacientes sin deterioro y 10 puntos en caso de deterioro cognitivo severo. Esta escala se añadió para asegurar la fiabilidad del cuestionario.

4.3.16. Test de marcha de 6 minutos

Este test cada vez más utilizado en la práctica clínica, tiene la ventaja de valorar de forma sencilla, objetiva y reproducible la tolerancia al ejercicio tanto en estudios de cohortes de población general como de los

pacientes con EPOC ³⁷²⁻³⁷⁵. En un estudio realizado en población general de 50 a 85 años, la distancia media recorrida fue de 631 (?93) metros, siendo 84 metros menor de media en las mujeres ³⁷³. En esta población el test se ha relacionado con la edad, el peso, el FEV₁ y la presencia de síntomas depresivos ³⁷⁴.

Diversos estudios realizados en insuficiencia cardiaca han vinculado los resultados del test con la supervivencia y el riesgo de hospitalización ^{375,376}, mientras que en la EPOC ha demostrado su relación con las actividades físicas cotidianas, así como su capacidad para predecir la mortalidad en pacientes ambulatorios incorporados a programas de rehabilitación pulmonar ^{101,377}. En la presente tesis sólo disponemos del valor del test de marcha de 6 minutos en la segunda cohorte, utilizada para valorar la reproducibilidad del índice BODE. El test se realizó junto con la espirometría y los cuestionarios en las 24 horas previas al alta hospitalaria.

4.4. SEGUIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

Tras el alta hospitalaria, el control de los enfermos de la primera cohorte fue realizado por sus médicos habituales sin que los investigadores influyeran en su evolución. La necesidad de posteriores exploraciones, los cambios en la medicación y los reingresos en caso de nuevas exacerbaciones se basaron en las indicaciones de médicos ajenos al estudio. Los pacientes de la segunda cohorte, fueron randomizados en una proporción 2:1 para seguir controles ambulatorios al mes, seis meses y un año, por un facultativo especializado en el manejo de estos enfermos. De nuevo, la necesidad de nuevas hospitalizaciones fue decidida por los médicos del servicio de urgencias, ajenos a los objetivos del estudio.

La evolución de los pacientes, en cuanto a la necesidad de posteriores reingresos y/o mortalidad se realizó mediante contacto telefónico con el paciente o sus familiares, la revisión de las historias clínicas y mediante consulta con el registro de mortalidad y la base de datos del Servei Català de la Salut, que agrupa todas las altas de los hospitales públicos de Cataluña. La consulta se realizó utilizando el nombre completo, sexo y fecha de nacimiento.

Se consideró reingreso la necesidad de una o más hospitalizaciones por EPOC, durante el año posterior al alta hospitalaria, sin contabilizarse las visitas a Urgencias de menos de 24 horas. Los pacientes que fallecieron en el año posterior al alta sin reingresar y aquellos de los que no se pudieron obtener datos fueron excluidos del estudio de reingresos.

Los pacientes de la primera cohorte fueron incluidos entre el 1 de Octubre de 1996 y el 31 de Mayo de 1997, realizándose el seguimiento de la mortalidad durante el mes de Julio de 1999. La segunda cohorte se seleccionó durante un año a partir del 1 de Junio de 1998, y los datos de mortalidad se cerraron en Enero del año 2005. En estos meses se procedió a recoger los datos del fallecimiento, con la fecha y la causa de la muerte cuando era

conocida. Los individuos que no pudieron ser localizados y no se pudieron identificar claramente como fallecidos fueron excluidos del estudio de mortalidad.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (\pm DE) para las variables cuantitativas, porcentajes para las cualitativas y medianas con rango intercuartiles (RIQ; percentil 25 al 75) para describir los valores temporales.

El estudio bivalente de las variables categóricas se realizó mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fisher. Las variables continuas se analizaron utilizando el test de la t de Student's o sus correspondientes test no paramétricos (U-Mann Whitney o Kruskal-Wallis) cuando la distribución de los datos lo requerían por no poder asumir la normalidad según el test de Kolmogorov-Smirnov.

La relación entre la supervivencia y las diferentes variables fue estudiada mediante curvas de supervivencia de Kaplan Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En todas las pruebas se consideró la hipótesis bilateral y se aceptó un valor de $p < 0,05$ como criterio de significación estadística.

El análisis multivariante de los factores de riesgo para el reingreso hospitalario, se efectuó mediante el diseño de dos modelos de regresión logística, donde la rehospitalización por EPOC durante el año siguiente al alta se consideró la variable dependiente. En el primer modelo, realizado para valorar específicamente la calidad de vida y el riesgo de reingreso, se incluyeron de forma consecutiva las tres subescalas del SGRQ (impacto, actividad y síntomas), así como la puntuación total y posteriormente se ajustaron por edad, sexo, FEV₁, comorbilidad y soporte social. En un segundo modelo, realizado para valorar los factores predictores de reingreso, se incluyeron las variables que en el análisis bivalente se asociaban a riesgo de reingreso con un valor de $p = 0,15$. Las variables continuas se agruparon en categorías en base a criterios de relevancia clínica y a su distribución. Las

posibles variables de confusión fueron testadas y eliminadas del modelo cuando su exclusión no reducía la verosimilitud del modelo ni modificaba en más de un 15% los coeficientes de las variables restantes. Además se testaron las interacciones entre las variables independientes incluidas en el modelo. Para valorar la bondad del ajuste se utilizó el test de Hosmer-Lemeshow³⁷⁸.

El análisis multivariante de la mortalidad se realizó utilizando el modelo de regresión logística de riesgos proporcionales de Cox después de ajustar por el valor del FEV₁. Las variables incluidas se escogieron sobre la base de su significación estadística en el análisis bivariante y su relevancia clínica. Las variables significativas en este modelo fueron dicotomizadas de acuerdo con criterios clínicos. Las posibles interacciones se incluyeron en el modelo inicial y posteriormente fueron descartadas.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA PRIMERA COHORTE.

Durante el periodo de estudio 156 pacientes fueron hospitalizados por exacerbación aguda de su EPOC. De éstos 15 fueron excluidos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión o por falta de datos (figura 20). Los pacientes excluidos eran similares en cuanto a edad, duración de la estancia hospitalaria y número de ingresos en el año previo que el resto de la cohorte.

FIGURA 20

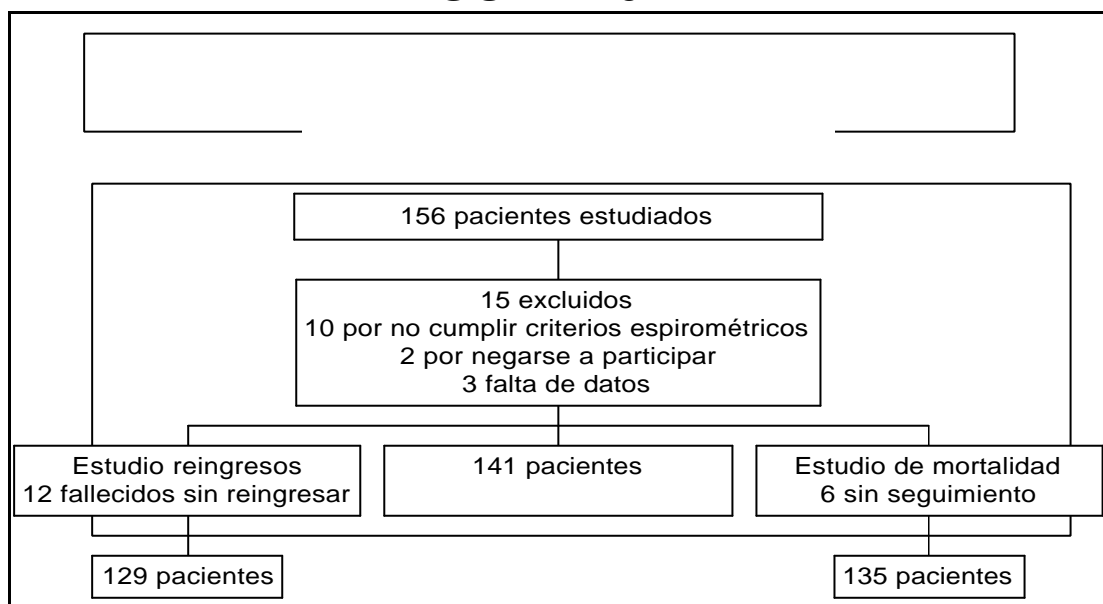


Figura 20: Pacientes excluidos del estudio y causas de exclusión.

Durante la hospitalización inicial los pacientes fueron tratados con broncodilatadores, esteroides y oxigenoterapia. La administración de antibióticos se dejó a la decisión del médico responsable del paciente. Las principales características de la población estudiada se resumen en las tablas VIII y IX.

Tabla VIII.

Descripción de la muestra. Variables cuantitativas N=141

Variable	Media	Desviación estándar
Edad	72,3	9,3
Índice de masa corporal (IMC)	26,3	4,9
Albumina	39,4	4,2
ESPIROMETRIA (% del teórico)		
FVC	63,6	17,0
FEV ₁	37,7	12,1
FVC/FEV ₁	46,4	10,8
FEV ₁ post PBD	41,4	13,2
GASOMETRIA BASAL		
PaO ₂ mmHg. Ingreso	59,9	17,8
PaCO ₂ mmHg. Ingreso	44,8	12,6
PaO ₂ mmHg. Alta	69,0	15,0
PaCO ₂ mmHg. Alta	41,1	8,0
INGRESOS		
Días de estancia ingreso actual	13,5	9,6
Pacientes ingresados en el año previo	73 (52%)	
Ingresos por EPOC en el año previo*	2	1,3
Días de estancia año previo*	24,6	21,1
Visitas a Urgencias año previo	0,7	1,3
INGRESOS		
Número de fármacos en domicilio	5,3	2,6
Número de tomas en domicilio	11,4	6,2
Enfermedades crónicas (I.CHARLSON)	2,2	1,1
Escala de disnea (MMRC;0-4)	2,4	1,3
Escala de disnea analógica (0-10)	5,4	3,0
Dependencia funcional (I.KATZ; 0-6)	5,4	1,2
Deterioro cognitivo (PFEIFFER; 0-10)	0,7	1,3
Soporte social (OARS; 0-6)	2,1	1,3
Depresión (E.YESAVAGE; 0-15)	4,7	3,7
CALIDAD DE VIDA (SGRQ;0-100)		
Impacto	43,0	22,2
Actividad	65,6	21,3
Síntomas	52,6	21,8
TOTAL	51,2	19,0
* Se contabilizan sólo pacientes con al menos un ingreso en el año previo. Detalles en figura 19		

Tabla IX

Descripción de la muestra variables cualitativas (n=141)

Sexo	Hombres Mujeres	130 (92%) 11 (8%)
Cor pulmonale		46 (32%)
Oxigenoterapia		24 (17%)
Tabaquismo	Fumador Ex-fumador No fumadores	24 (17%) 101 (72%) 14 (10%)
Trabajo	Manual Otros	91 (65%) 50 (35%)
Estudios	Analfabeto* Sin estudios† Con estudios‡	23 (16%) 102 (72.5%) 16 (11%)
Convivencia	Solo Familia Residencia	14 (10%) 123 (87%) 4 (3%)
Estado marital	Casados No casados §	106 (75%) 35 (25%)
<p>*Analfabeto (no sabe leer ni escribir); †Sin estudios (estudios elementales incompletos); ‡Con estudios (estudios elementales completados); § Los pacientes no casados incluyen divorciados, separados, viudos y solteros.</p>		

FIGURA 21

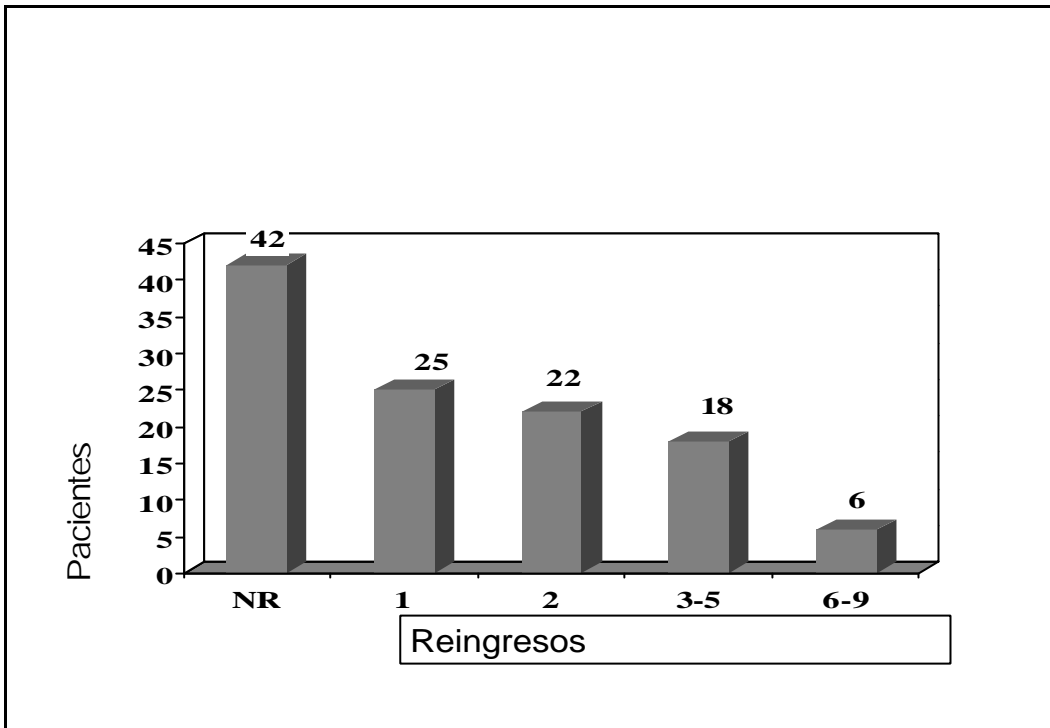


Figura 21. Número de ingresos por paciente en el año previo.

5.2. ESTUDIO REINGRESOS HOSPITALARIOS

De los 141 pacientes estudiados, 12 fallecieron durante el año posterior al ingreso índice sin requerir nuevas hospitalizaciones por lo que se excluyeron del análisis de reingresos. Estos pacientes eran significativamente más viejos que el resto del grupo: 78,1 (± 9) años frente a 71,7 (± 9) años ($p < 0.02$), aunque no existían diferencias en cuanto al FEV₁ y la comorbilidad.

En total la población analizada para el estudio de los reingresos a un año fue de 129 pacientes. De ellos 21 (16,3%) fueron reingresados al mes, 45 (34,9%) a los 3 meses, 53 (41,1%) a los 6 meses y 75 (58,1%) al año. (Figura 22). La mediana de hospitalizaciones de los pacientes reingresados fue de 2 (1 a 9) ingresos (Figura 23), con una mediana de días de hospitalización/año de 24 (1 a 119), sumando un total de 2054 días de hospitalización anual.

FIGURA 22

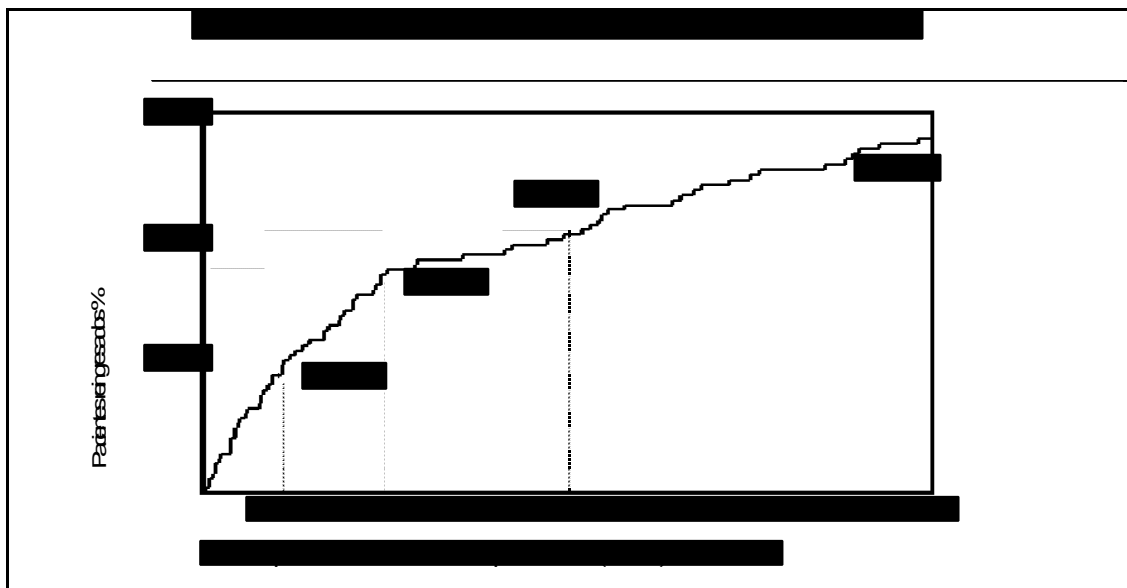


Figura 22. Pacientes reingresados durante el año de seguimiento.

FIGURA 23

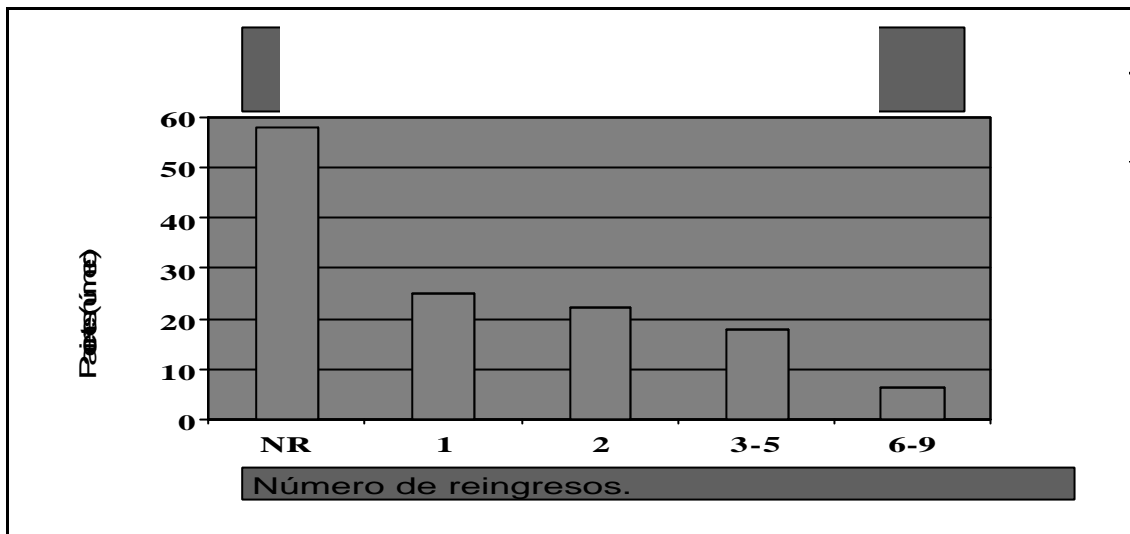


Figura 23. Número de reingresos por paciente.

5.2.1. Factores de riesgo para el reingreso hospitalario. Análisis bivariente.

En el análisis bivariente la necesidad de una nueva hospitalización en el año posterior, fue significativamente más frecuente en aquellos pacientes con mayores valores de PaCO₂ al alta, peores puntuaciones en la escala de disnea y mayor número de hospitalizaciones por EPOC en el año previo. Además, los pacientes reingresadores presentaban puntuaciones más altas en la escala de depresión y tomaban habitualmente un mayor número de fármacos y dosis en domicilio. Así mismo el reingreso fue más frecuente en los enfermos portadores de oxigenoterapia crónica domiciliaria y en aquellos que presentaban cor pulmonale (Tablas X y XI).

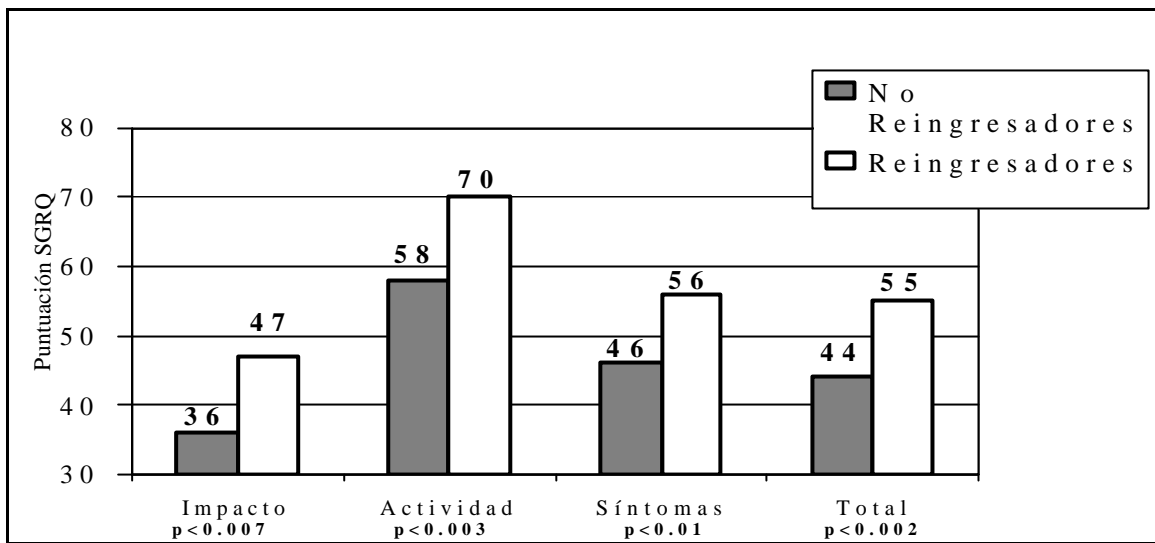
Tabla X

Análisis bivariante del reingreso. Variables cuantitativas N=129.

Variable	Reingresadores	No reingresadores	p
Edad	71,2 (9,1)	72,1 (9,3)	0,3
IMC	26,9 (5,2)	25,7 (4,2)	0,3
Albumina	39,7 (4,4)	39,3 (3,9)	0,5
ESPIROMETRIA			
FVC	62,4 (17,7)	65,5 (15,8)	0,39
FEV ₁	36,3 (12,2)	39,7 (11,4)	0,15
FVC/FEV ₁	45,7 (11,1)	47,2 (11,4)	0,42
FEV ₁ post PBD	40,5 (12,9)	43,3 (13,4)	0,12
GASOMETRIA BASAL			
PaO ₂ mmHg. Ingreso	60,8 (18)	58,9 (17,3)	0,56
PaCO ₂ mmHg. Ingreso	45,8 (13,5)	43,9 (11,8)	0,41
PaO ₂ mmHg. Alta	66,8 (13,5)	71 (16,4)	0,13
PaCO ₂ mmHg. Alta	43,5 (9,4)	39,1 (6,3)	0,005
INGRESOS			
Días de estancia	12,8 (6,6)	12,6 (8,2)	0,9
Ingresos año previo	1,41 (1,6)	0,6 (1)	0,0001
Días estancia año previo*	16,4 (21,5)	7,1 (13,4)	0,003
FÁRMACOS Y TOMAS			
Fármacos en domicilio	5,8 (2,2)	4,4 (2,7)	0,005
Tomas en domicilio	12,8 (5,3)	9,2 (6,3)	0,001
Comorbilidad	2,3 (1)	2 (1)	0,08
Escala de disnea	2,6 (1,3)	2 (1,3)	0,04
Escala analógica	5,5 (3)	4,7 (3)	0,3
Dependencia funcional	5,4 (1)	5,6 (1)	0,6
Deterioro cognitivo	0,6 (1)	0,6 (1,4)	0,8
Soporte social	2,3 (1,4)	1,9 (1,2)	0,3
Depresión	5 (3,4)	3,6 (3,1)	0,03
CALIDAD DE VIDA			
Impacto	46,2 (22,2)	36,1 (20,6)	0,03
Actividad	69,2 (19,3)	58,2 (22,4)	0,01
Síntomas	55,8 (19,8)	45,9 (24,3)	0,04
TOTAL	54,3 (18)	44,3 (18,8)	0,04

Los pacientes reingresadores mostraron también puntuaciones más altas en las tres subescalas del SGRQ, así como en la puntuación total (Figura 24).

FIGURA 24



No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes reingresadores y el resto de la población en la escala de recursos sociales, el estado funcional previo, la comorbilidad, el nivel socioeconómico, la albúmina sérica, el número de visitas a urgencias en el año previo, la estancia media del ingreso actual ni en los resultados espirométricos.

Tabla XI

Análisis bivariante del reingreso. Variables cualitativas N=129

		Reingresadores	No reingresadores	p
Sexo	Hombres	65 (50,4 %)	55 (42,6 %)	0,5
	Mujeres	6 (4,7%)	3 (2,3 %)	
Cor pulmonale	Si	27 (20,9 %)	13 (10,1 %)	0,05
	No	44 (34,1 %)	45 (34,9 %)	
Oxigenoterapia	Si	15 (11,9 %)	5 (4 %)	0,05
	No	54 (42,9%)	52 (16,3%)	
Tabaquismo	Fumador	13 (10,2 %)	9 (7,1 %)	0,9
	Ex-fumador	51 (40,2 %)	43 (33,9 %)	
	No fumadores	6 (4,7 %)	5 (3,9 %)	
Trabajo	Manual	46 (35,6 %)	37 (28,7%)	0,3
	Otros	25 (19,4%)	21 (16,3%)	
Estudios	Analfabeto*	13 (10,1 %)	7 (5,4%)	0,5
	Sin estudios†	49 (38 %)	44 (34,1%)	
	Con estudios‡	9 (7,1 %)	7 (5,2 %)	
Convivencia	Solo	10 (7,8 %)	3 (2,3 %)	0,2
	Familia	58 (45,3 %)	53 (41,4%)	
	Residencia	3 (2,3%)	1 (0,8%)	
Estado marital	Casados	51 (39,8 %)	47 (36,7 %)	0,2
	No casados §	20 (15,6 %)	10 (7,8%)	

*Analfabeto (no sabe leer ni escribir); †Sin estudios (estudios elementales incompletos); ‡Con estudios (estudios elementales completados); § Los pacientes no casados incluyen divorciados, separados, viudos y solteros.

5.2.2. Factores de riesgo para reingreso hospitalario. Análisis multivariante.

El análisis multivariante se realizó utilizando dos modelos de regresión logística en los que el reingreso hospitalario se consideró la variable dependiente. En el primero de ellos, una aproximación realizada para valorar la capacidad predictora del cuestionario de calidad de vida, se incluyeron consecutivamente las subescalas de impacto, actividad y síntomas del SGRQ así como la puntuación total, ajustadas por edad, sexo, FEV₁, comorbilidad y soporte social. Este análisis mostró que las puntuaciones obtenidas en el

SGRQ eran predictoras independientes de la posibilidad de reingreso (Tabla XII).

Tabla XII

Análisis multivariante: reingreso y calidad de vida (SGRQ) *

	P	O.R.	I.C. 95%
Impacto	<0,02	0,81	0,67-0,98
Actividad	<0,03	0,80	0,65-0,98
Síntomas	<0,02	0,81	0,68-0,98
Total	<0,03	0,79	0,68-0,98
*Ajustado por edad, sexo, FEV ₁ , comorbilidad y nivel socioeconómico. Puntuaciones expresadas en incrementos de 10 puntos.			

En el estudio multivariante final construido para estudiar los factores de riesgo independientes de reingreso, se incluyó la presencia de cor pulmonale, la hospitalización por EPOC en el año previo, el uso de oxigenoterapia domiciliaria, la hipercapnia al alta (PaCO₂ =45 mmHg), el número de fármacos que el paciente tomaba en domicilio - dicotomizado en 4 o menos frente a 5 o más-, la presencia de peor calidad de vida - categorizada a 50 puntos, el valor de la mediana de la puntuación total del SGRQ -, y la depresión - =5 puntos en la escala Yesavage, considerado el punto de corte de depresión -.

El resultado de este análisis mostró que el reingreso hospitalario se asociaba de forma independiente con la hospitalización en el año previo (p<0,005; OR: 4,27; 95% CI: 1,51-12,04), la hipercapnia al alta (p= 0,1; OR: 2,18; 95% CI: 0,84-5,63) y una peor calidad de vida (p<0,05; OR: 2,18; 95% CI: 1,03-5,41). La hipercapnia se mantuvo en el modelo final porque su exclusión modificaba el coeficiente estimado de las otras variables en más de un 15%, incremento que fue considerado como clínicamente significativo. El test de la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow muestra que el modelo está equilibrado (p=0,85). En este test un valor alto de p indica una buena

capacidad predictora, sin grandes discrepancias entre la frecuencia de reingreso estimada y la observada. En el modelo final la probabilidad de reingreso durante el año posterior a la hospitalización viene dada por la fórmula: $Pr = 1 / (1 + e^{\beta})$ donde $\beta = -2,24 + 1,45$ (sí existe hospitalización en el año previo) + 0,86 (sí SGRQ = 50) + 0,78 (sí PaCO₂ = 45 mmHg). Con esta fórmula la probabilidad de reingreso para un paciente sin ninguna de las tres características es del 7%, mientras que para los pacientes con las tres variables es del 70%. Los resultados de las diferentes combinaciones entre hospitalización previa, hipercapnia al alta y calidad de vida se muestran en la tabla XIII.

Tabla XIII

Probabilidad de reingreso a un año.

Ninguna	7%
Hospitalización previa	31%
SGRQ	20%
Hipercapnia al alta	19%
Hospitalización previa + SGRQ	52%
SGRQ + Hipercapnia al alta	35.6%
Hospitalización previa + Hipercapnia al alta	50%
Hospitalización previa + SGRQ + Hipercapnia al alta	70.2%
Hospitalización previa = Hospitalización por EPOC en el año previo; SGRQ = 50 puntos (mediana de puntuación en la escala total del SGRQ); Hipercapnia al alta = PaCO ₂ = 45 mmHg.	

5.3. ESTUDIO DE LA MORTALIDAD POSTHOSPITALARIA.

De los 141 pacientes incluidos en el estudio de mortalidad, se consiguió completar el seguimiento en 135 (96%) individuos: 124 hombres y 11 mujeres. En 6 casos no se pudo precisar el estado vital o la fecha exacta del fallecimiento, por lo que fueron excluidos del análisis. La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 378.5 días (RIQ 25-75: 578.8) para los pacientes fallecidos y de 950 días (RIQ 25-75: 130) para el resto.

Un total de 64 pacientes (47.4%) habían fallecido al finalizar el estudio, el número de supervivientes a 180 días, uno y dos años se representan en la figura 25, mientras que las causas de muerte se muestran en la tabla XIV.

FIGURA 25

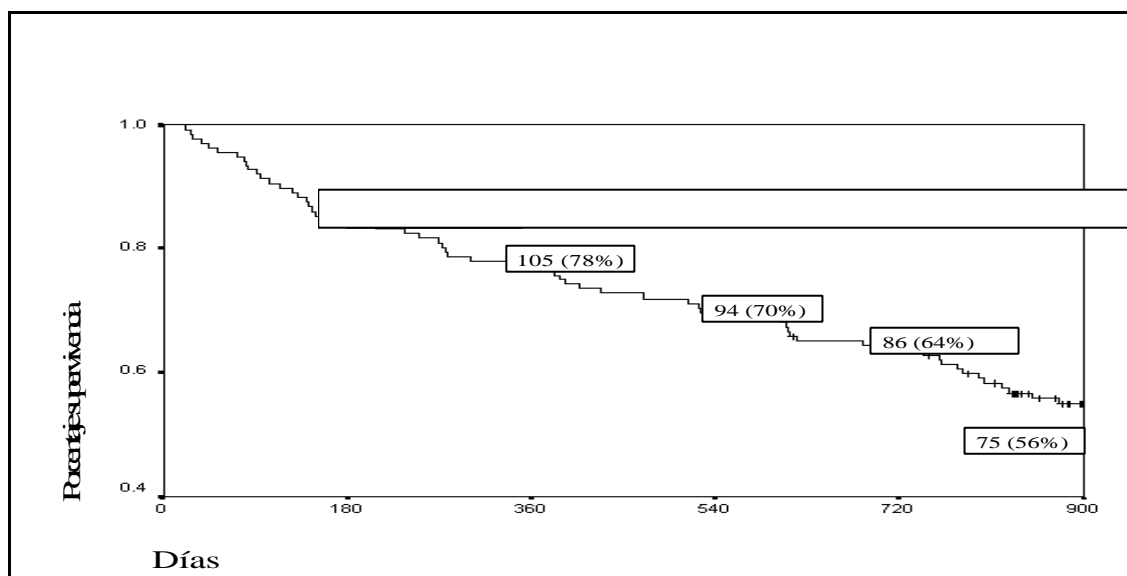


Figura 25. Supervivencia después del alta hospitalaria.

Tabla XIV

Causas de muerte

Enfermedad respiratoria	32 (50%)
Enfermedad cardiovascular	12 (19%)
Cáncer	4 (6%)
Otras	3 (5%)
Desconocida	13 (20%)

5.3.1. Factores de riesgo de mortalidad posthospitalaria. Análisis bivariante.

El análisis bivariante se realizó mediante la regresión logística de Cox y las curvas de Kaplan Meier. Este análisis mostró una mortalidad mayor entre los pacientes más ancianos ($p < 0,0001$; O.R.: 1,05; IC 95%: 1,02-1,08), las mujeres ($p < 0,01$; OR: 2,46; IC 95%: 1,21-5,0), así como en los pacientes con menor soporte social ($p < 0,03$; OR: 1,20; IC 95%: 1,02-1,42) y en aquellos no casados ($p < 0,002$; OR: 2,26; IC 95%: 1,35-2,79). No se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad y el nivel socioeconómico representado por el nivel de estudios y el tipo de trabajo.

Un total de 69 pacientes habían precisado hospitalización por exacerbación de su EPOC durante el año anterior al ingreso actual y fueron calificados como reingresadores. Este grupo presentó durante el seguimiento una mortalidad significativamente mayor ($p < 0,001$; OR 2,28; I.C. 95% 1,36-3,82). Esta mortalidad aumentaba con el número de hospitalizaciones ($p < 0,01$; OR 1,2; I.C. 95% 1,04-1,38).

Los pacientes en programa de oxigenoterapia crónica domiciliaria ($p < 0,007$), aquellos con mayor dependencia funcional física ($p < 0,0004$), los que presentaban peores puntuaciones en la escala de deterioro cognitivo ($p < 0,01$) y aquellos con mayor comorbilidad medida por el índice de Charlson ($p < 0,0006$) tenían menores tasas de supervivencia. La comorbilidad más frecuentemente asociada a la EPOC fue la insuficiencia cardíaca crónica (ICC). Además los pacientes en los que coexistían la EPOC e ICC presentaban mayor mortalidad en el análisis bivariante que el resto ($p < 0,001$; OR: 2,3; I.C. 95% 1,39-2,83) (Tabla XV).

Tabla XV

Enfermedades crónicas (%)

	Fallecidos	Vivos
Insuficiencia cardíaca	30 (22,4)	14 (10,4)
Cardiopatía isquémica	11 (8,3)	9 (6,8)
Enfermedad vascular periférica	10 (7,5)	8 (6)
Diabetes mellitus	8 (6)	10 (7,5)
Insuficiencia renal	4 (3)	2 (1,5)
Enfermedad hepática	2 (1,5)	2 (1,5)
Enfermedad cerebrovascular	6 (4,5)	5 (3,8)
Neoplasia	6 (4,5)	0 (0)

Previamente a la hospitalización los pacientes tomaban diariamente en su domicilio una mediana de 5 (0 a 12) fármacos, con una mediana de 12 (0 a 25) dosis diarias. Tanto el número de fármacos, como el de dosis se asoció a un peor pronóstico ($p < 0.0006$ y $p < 0.009$, respectivamente). Un total de 99 pacientes (76.7%) se controlaban ellos mismos la medicación sin supervisión. La mortalidad fue menor entre aquellos pacientes que demostraron mejor conocimiento de su medicación habitual ($p < 0.003$), aunque no se encontró correlación entre el uso correcto de inhaladores y la mortalidad.

La puntuación obtenida con la escala de disnea del MMRC se asoció a una mayor mortalidad en el análisis bivalente ($p < 0.0002$), mientras que no se encontraron diferencias en la escala analógica. En la Tabla XVI se resumen los predictores de mortalidad en el análisis bivalente, así como las O.R. y los diferentes intervalos de confianza.

TABLA XVI

Predictores de mortalidad. Análisis bivariante

	Fallecidos	Vivos	OR	I.C. 95%
O ₂ domiciliario (%)	16 (12,1)	7 (5,3)	2,18	1,23-3,88
No O ₂ (%)	47 (35.6)	62 (47)		
Capacidad funcional*	5,14 (1,47)	5,65 (0,72)	1,37	1,15-1,63
Comorbilidad †	2,56 (1,03)	1,91 (0,98)	1,47	1,18-1,83
Pfeiffer ‡	1,00 (1,62)	0,39 (0,91)	1,20	1,05-1,37
Fármacos/ día	6,09 (2,39)	4,56 (2,62)	1,17	1,07-1,29
Dosis/día	12,8(6,09)	10,19 (6,07)	1,05	1,01-1,09
Disnea‡	2,85(1,20)	2,01 (1,25)	1,44	1,19-1,76
*Capacidad Funcional valorada con el índice de Katz (?DE). † Comorbilidad evaluada con el índice de Charlson. ‡ Deterioro cognitivo. ‡ Escala de disnea del MMRC.				

Tampoco se encontró relación entre la mortalidad y la albúmina medida al ingreso, el IMC, la frecuencia de expectoración o de sibilancias, la presencia de cor pulmonale o la persistencia del tabaquismo. Del mismo modo, no se encontró significación estadística entre los pacientes fallecidos y los vivos con respecto a los valores espirométricos pre y post prueba broncodilatadora, expresados como porcentaje del valor teórico. Sólo cuando el FEV₁ postbroncodilatador se comparó dicotomizado se demostró una mayor

mortalidad en los pacientes con un $FEV_1 < 46\%$, que en aquellos con un $FEV_1 > 47\%$ del teórico ($*p < 0.001$) (Figura 26).

FIGURA 26

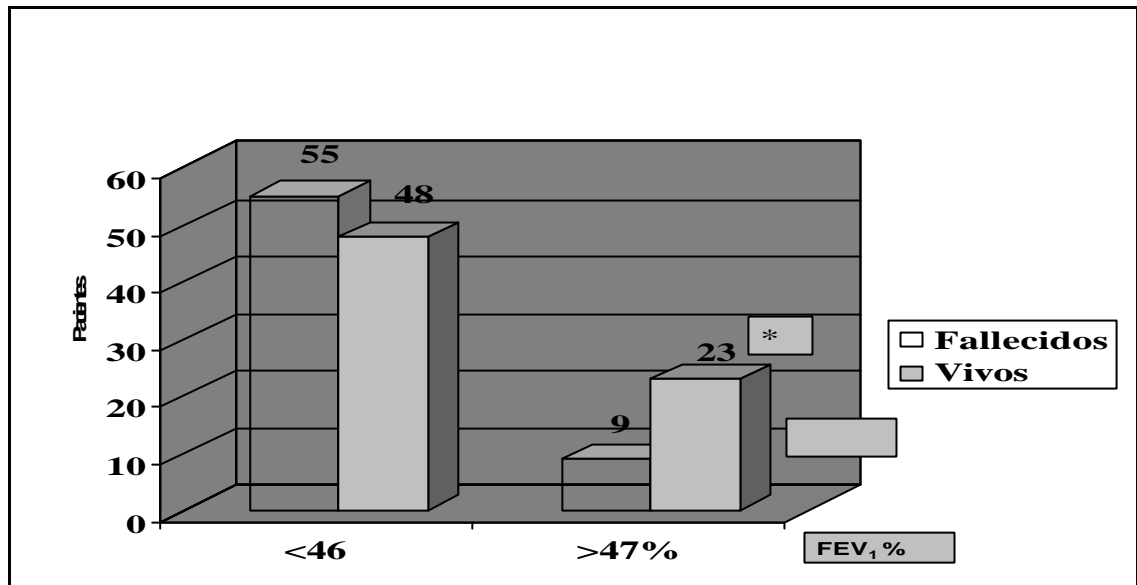


Figura 26. FEV_1 postbroncodilatador, dicotomizado y expresado en porcentaje del teórico y mortalidad.

En cuanto a la comparación de los datos gasométricos, el mejor predictor de mortalidad fue la $PaCO_2$ al alta ($p < 0,03$) (Tabla XVII).

TABLA XVII**Pruebas de función respiratoria.**

	Fallecidos	Vivos	P	I.C. (95%)
FVC % (?DE)	62,73 (?16,2)	64,29 (?17,9)	0,75	0,98-1,01
FEV ₁ % (?DE)	36,42 (?11,4)	38,94(?12,9)	0,29	0,96-1,01
FEV ₁ pbd % (?DE)*	39,89 (?11,9)	42,84 (?14,2)	0,30	0,97-1,00
PaO ₂ ingreso	59 (?18,5)	60,7 (?17,2)	0,51	0,98-1,01
PaO ₂ alta	68,4 (?18,5)	69,47 (?16)	0,96	0,98-1,01
PaCO ₂ ingreso	46,4 (?12,8)	43,4 (?12,4)	0,19	0,99-1,03
PaCO ₂ alta	43,7 (?8,5)	39,1 (?6,9)	<0,03	1,00-1,05

* FEV₁ tras prueba broncodilatadora expresado como porcentaje del teórico.

La escala de depresión Yesavage se asoció a un peor pronóstico vital ($p < 0,00001$). Con esta escala, la mortalidad fue 3,11 veces mayor en los pacientes con puntuaciones ≥ 11 -.sugestivas de depresión severa.-. que en los pacientes no deprimidos (puntuación <5);($p < 0,0003$; IC 1,46-6,59) (Figura 27).

De forma similar peores puntuaciones en la escala total del SGRQ y en sus tres subescalas se asociaron a una mayor mortalidad, aunque sólo la subescala de actividad (≥ 10 puntos; OR: 1,32; IC 1,14-1,53) y la puntuación total (≥ 10 puntos; OR: 1,21; IC: 1,04-1,4) alcanzaron significación estadística (Figura 28).

FIGURA 27

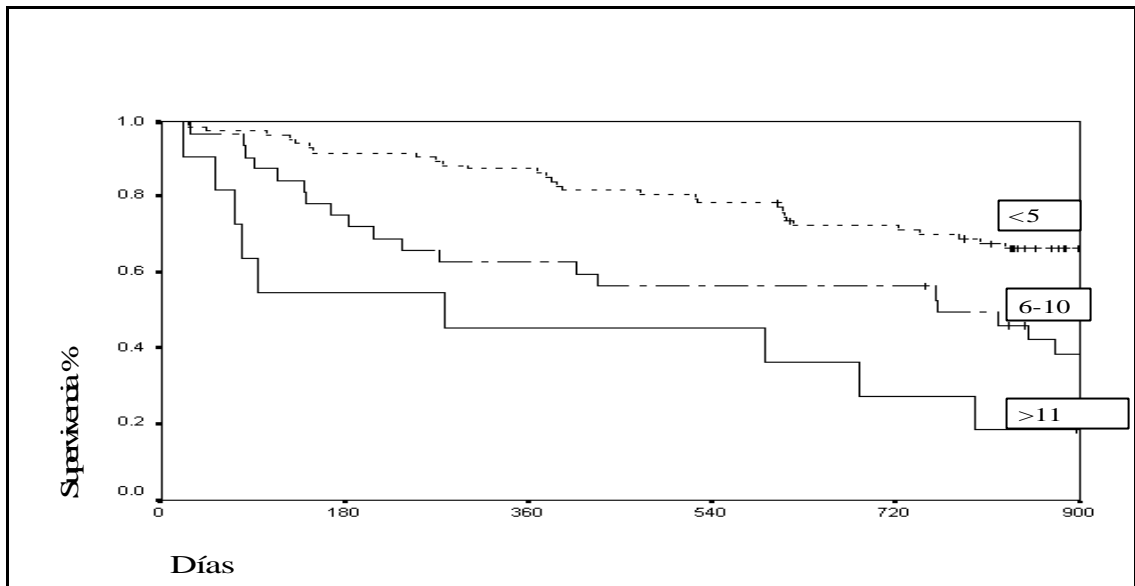


Figura 27. Curvas de supervivencia y depresión (escala Yesavage)

FIGURA 28

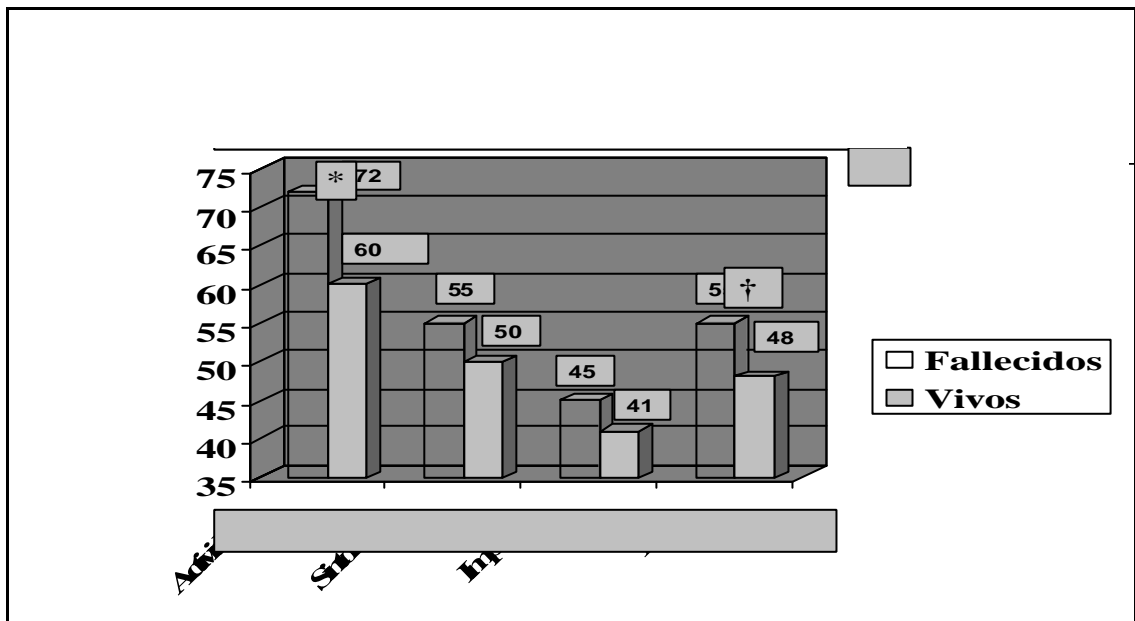


Figura 28. Relación entre calidad de vida y mortalidad (SGRQ)

5.3.2. Factores de riesgo de mortalidad posthospitalaria.

Análisis multivariante.

El análisis multivariante de la mortalidad posthospitalaria se realizó mediante el estudio de riesgos proporcionales de Cox. En el mismo se incluyeron para su análisis la edad, el sexo, la comorbilidad, la dependencia funcional, el estado marital, el ingreso hospitalario en el año previo, el número de fármacos en domicilio, la escala de depresión, la escala de disnea, la subescala de actividad del SGRQ y la PaCO₂ al alta, ajustados por el FEV₁.

En este modelo los predictores independientes de mortalidad fueron la comorbilidad, el ingreso hospitalario en el año previo, la presencia de depresión, el estado marital y la subescala de actividad del SGRQ. Posteriormente estas variables se dicotomizaron con criterios clínicos y estadísticos. La escala Yesavage se dividió en el nivel sugestivo de depresión severa (\leq 11 puntos), la comorbilidad en 3 o más puntos de la escala de Charlson, correspondiente con dos enfermedades crónicas, o una severa, mientras que la escala de actividad del SGRQ se cortó en \leq 66 puntos (Tabla XVIII) (Figuras 29 a 33).

TABLA XVIII

Análisis multivariante

	p	OR	IC 95%
Actividad*	0,001	2,62	1,43-4,78
Comorbilidad†	0,005	2,20	1,26-3,84
Reingresados‡	0,03	1,85	1,03-3,31
Depresión§	0,004	3,60	1,50-8,65
Estado marital	0,0002	3,12	1,73-5,63
*Pacientes con puntuaciones \leq 66 vs $>$ 66 en la escala de actividad del SGRQ; † Pacientes con puntuaciones \geq 3 vs $<$ 2 en el índice de Charlson; ‡ Pacientes ingresados por EPOC en el año previo.. § Pacientes con puntuaciones \geq 11 vs $<$ 10 en la escala Yesavage. Estado marital: Casados vs viudos, separados y solteros.			

FIGURA 29

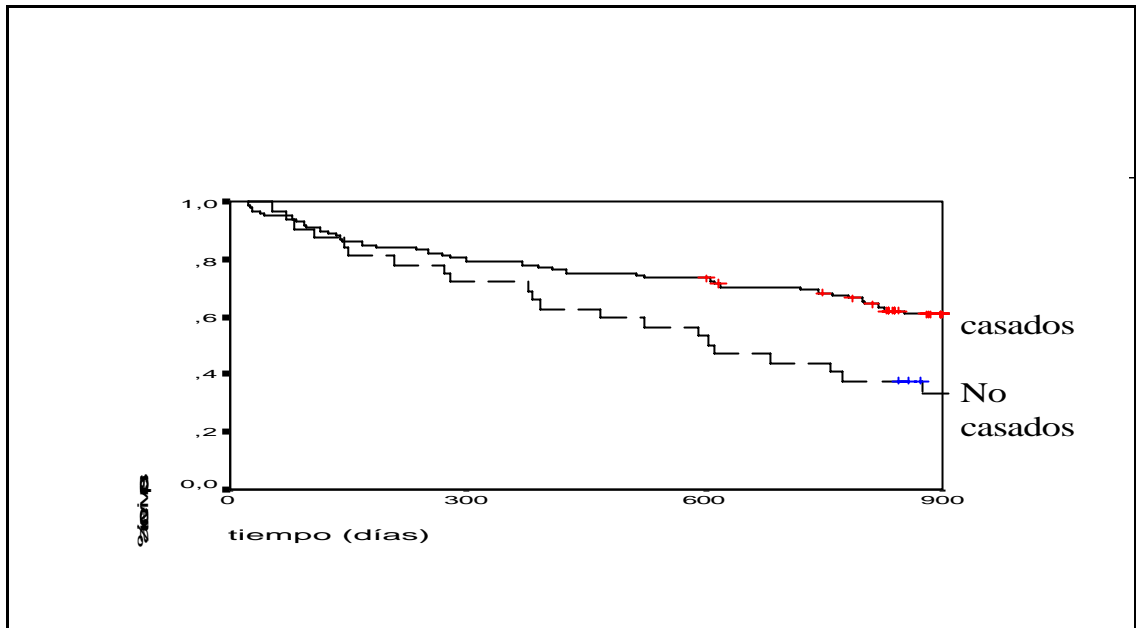


Figura 29. Curvas de supervivencia y estado marital.

FIGURA 30

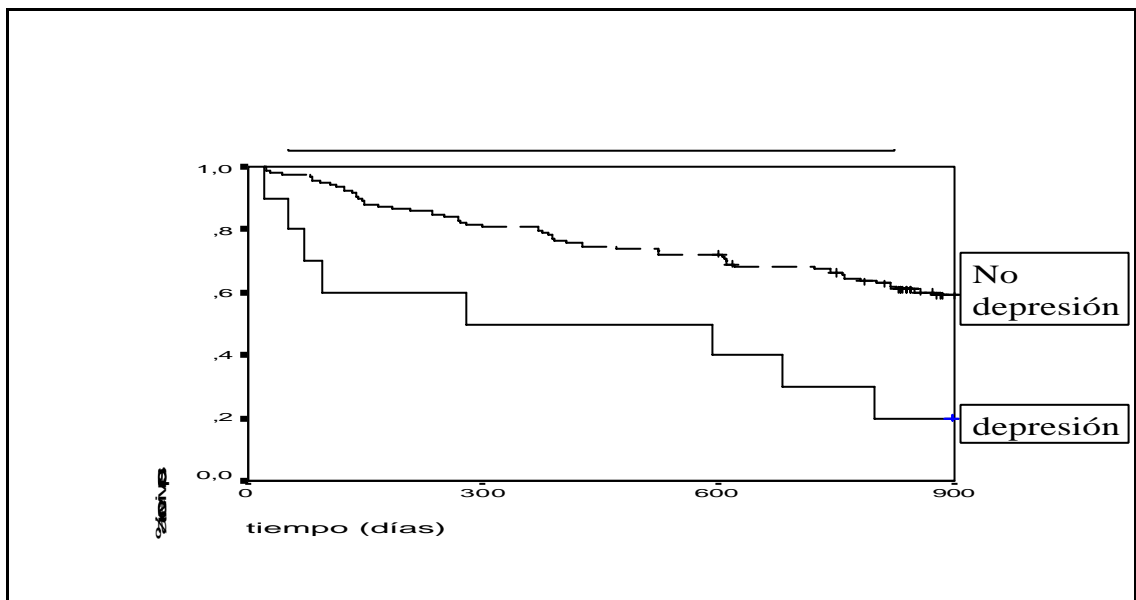


Figura 30. Curvas de supervivencia y depresión (escala Yesavage).

FIGURA 31

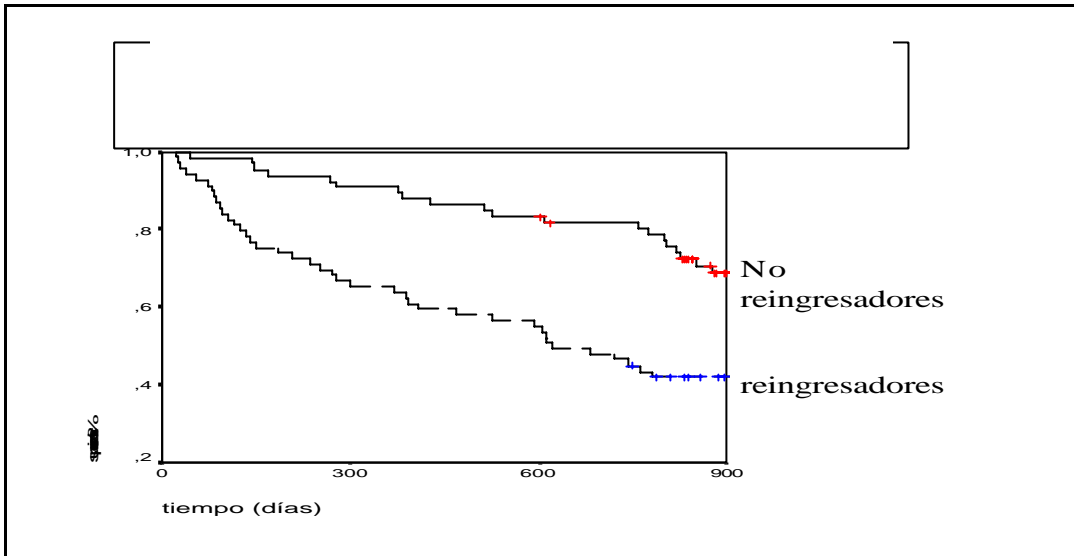


Figura 31. Curvas de supervivencia e ingresos en el año previo.

FIGURA 32

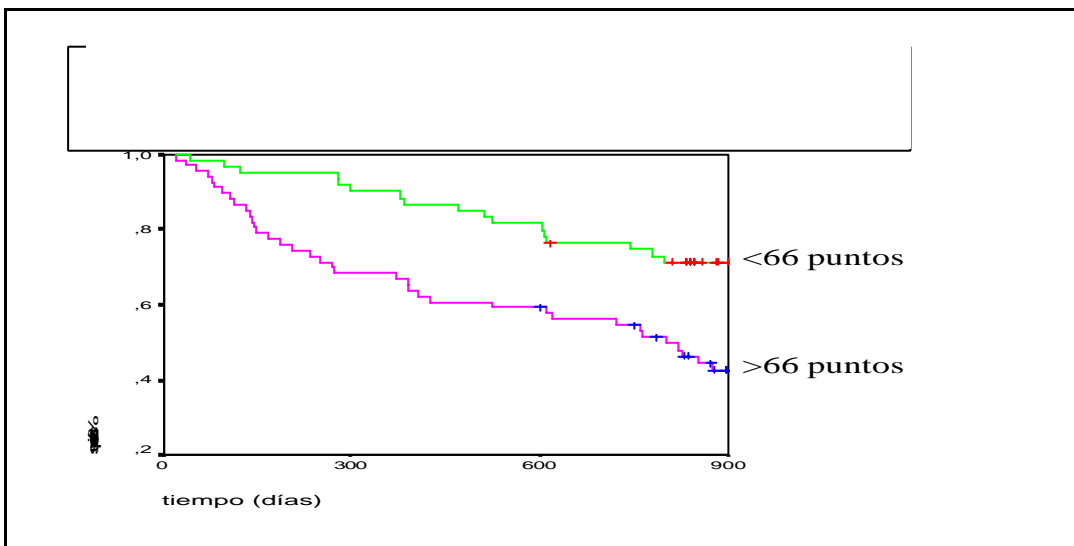


Figura 32. Curvas de supervivencia y escala de actividad (SGRQ).

FIGURA 33

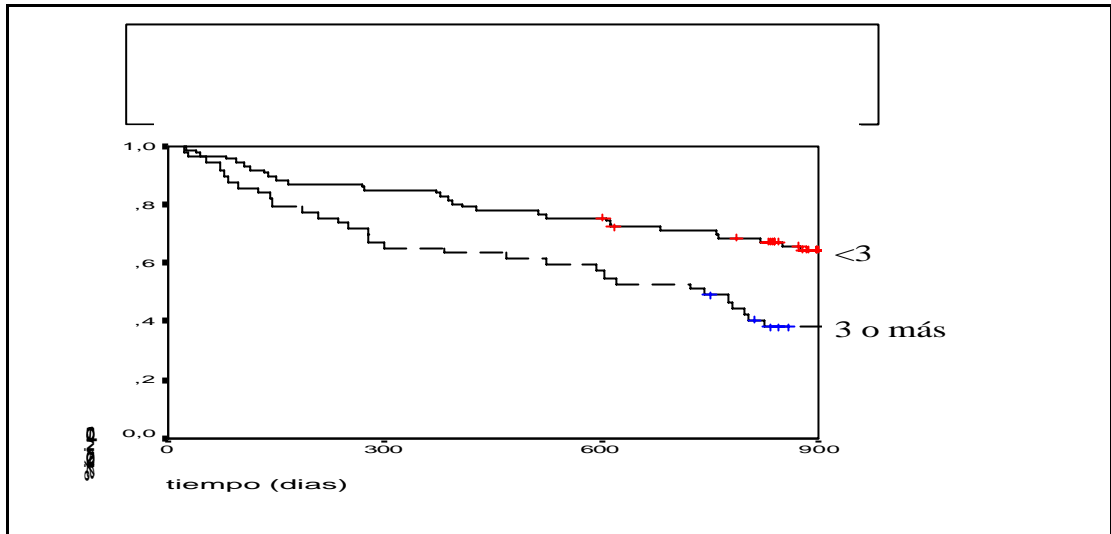


Figura 33. Curvas de supervivencia y comorbilidad (Índice de Charlson).

5.4. INDICE BODE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Para estudiar la aplicabilidad del índice BODE en los pacientes reingresadores se analizó una cohorte seleccionada entre los meses de Junio de 1998 y Junio de 1999. En ella se incluyeron para su estudio a 67 pacientes (66 varones y una mujer), con una edad media de 71,6 (±8,9) años. Todos ellos fueron catalogados como reingresadores al haber precisado al menos un ingreso hospitalario por descompensación de su EPOC durante el año previo. Un paciente fue excluido por falta de datos, por lo que el análisis de mortalidad se realizó en 66 pacientes. Las principales características de esta segunda cohorte se exponen en las tablas XIX y XX.

Tabla XIX

Descripción de la muestra variables cualitativas (n=66).

Sexo	Hombres Mujeres	65 (89,5%) 1 (1,5%)
Cor pulmonale		26 (39,4%)
Oxigenoterapia		17 (25,8%)
Tabaquismo	Fumador Ex-fumador	9 (13,6%) 40 (60,6%)
Trabajo	Manual Otros	52 (80%) 13 (20%)

Tabla XX
Descripción de la muestra. Variables cuantitativas N=66.

Variable	Media	Desviación estandar
Edad	71,6	8,9
Índice de masa corporal (IMC)	25,3	5,4
ESPIROMETRIA		
FVC ml	1.930	620
FEV ₁ ml	870	410
FVC/FEV ₁	45	10,5
FEV ₁ %post PBD	37,1	16,9
GASOMETRIA BASAL		
PaO ₂ ingreso mmHg.	56,6	13,8
PaCO ₂ ingreso mmHg.	43,4	14,7
PaO ₂ al alta mmHg.	68,1	11,5
PaCO ₂ al alta mmHg.	39,6	7,56
INGRESOS		
Días de estancia ingreso actual	10,2	6,4
Ingresos por EPOC en el año previo*	1,8	1,2
Días de estancia año previo*	13,7	11,4
Número de fármacos en domicilio	5,2	1,9
Número de tomas en domicilio	13,2	4,5
Enfermedades crónicas (I.CHARLSON)	1,6	0,9
Escala de disnea (MMRC;0-4)	2	1
Dependencia funcional (I.KATZ; 0-6)	5,6	0,7
Valoración Social (OARS; 1-6)	1,9	1,2
Depresión (E.YESAVAGE; 0-15)	4,8	3,1
CALIDAD DE VIDA (SGRQ;0-100)		
Impacto	48,3	18,3
Actividad	70,7	20,1
Síntomas	55,1	19,1
TOTAL	56,2	16

Dado que el objetivo principal de esta parte de la tesis fue estudiar la utilidad del índice BODE en una población diferente a la que fue diseñada, los datos de mortalidad se estudiaron en dos períodos diferentes. En el primero de ellos realizado para facilitar la comparación con el estudio original, se

escogió el 31 de Marzo del 2001 cuando la mediana de seguimiento era similar a la del modelo de Celli y colaboradores (840 días) ¹⁵⁸. En ese momento la mediana observada en nuestra población fue de 843 días (29-1030; percentil 25%-75%: 401-914). El segundo corte coincide con el cierre del estudio en Enero del año 2005, con una mediana de seguimiento de 1490 días (29-2433; percentil 25-75%: 401-2266). La mortalidad observada fue del 40,9% para el primer período y del 63,6% para el segundo. En la figura 34 se representa gráficamente la curva de supervivencia.

FIGURA 34

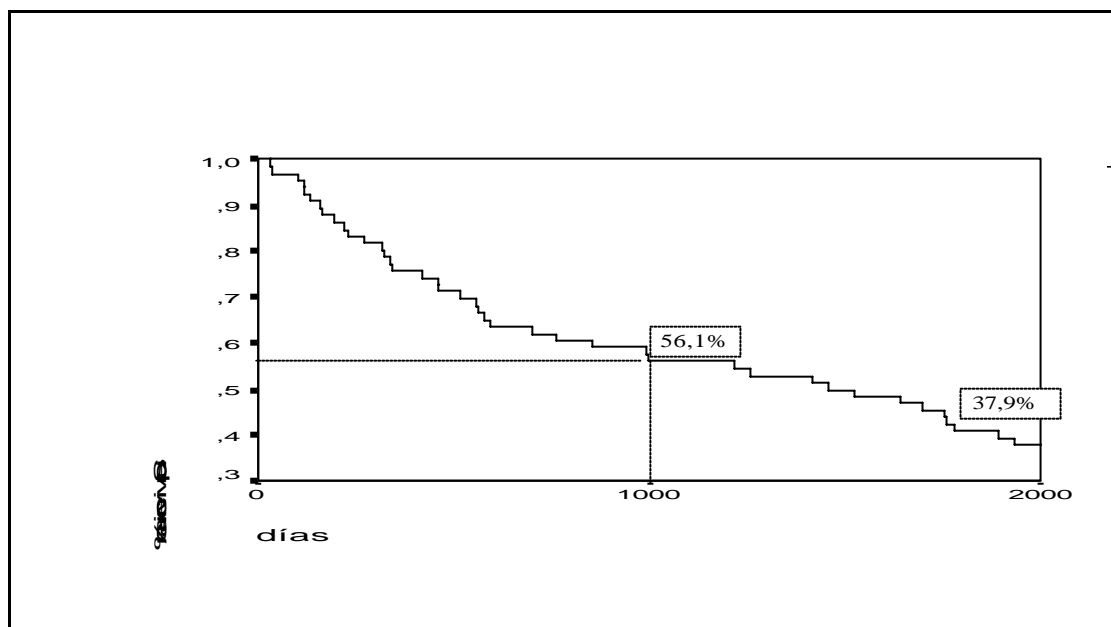


Figura 34. Supervivencia a 31-01-2005.

La mortalidad observada en nuestra población con una mediana de seguimiento similar al trabajo original (840 vs. 843 días) fue claramente más alta (40,9% vs. 26%), como era de esperar al tratarse de una población reingresadora. En el análisis de los factores de riesgo de mortalidad el índice BODE confirmó su utilidad en este grupo de pacientes ($p < 0,004$; O.R. 1,44; I.C. 95%: 1,12-1,84). El número de fallecimientos también fue significativamente superior en los pacientes de más edad ($p < 0,005$), aquellos que tenían mayor comorbilidad ($p < 0,01$), los que presentaban puntuaciones

más altas en la escala de disnea ($p < 0,004$) y aquellos con mayor dependencia funcional física ($p < 0,004$). Igualmente la mortalidad fue superior en los pacientes con mayor PaCO_2 al alta ($p < 0,009$) y con menor FEV_1 en valores absolutos ($p < 0,007$).

En el momento de finalizar el seguimiento (31/1/2005) y con una mortalidad global observada del 63,6%, el índice BODE continuaba siendo un buen predictor de mortalidad ($p < 0,007$; O.R. 1,3; I.C. 95%: 1,1-1,54). En la tabla XXI y XXII se expone la relación entre otras variables y la supervivencia.

Tabla XXI

Comparación de variables entre fallecidos y vivos a 31/1/2005

	Fallecidos	Vivos
$\text{FEV}_1\%$	33 (?13,8)	42,4 (?18)
FEV_1 L.	0,71 (?0,54)	1,07 (?0,38)
Edad	73,9 (?7,4)	67,6 (?10,3)
Cor pulmonale	19 (28,8%)	7 (10,6%)
no	23 (34,8%)	17 (25,8%)
O2 domiciliario	14 (21,2%)	3 (4,5%)
no	28 (42,4%)	21 (31,8%)
PaCO_2 al alta	41,8 (?7,16)	36,6 (?7,33)
PaO_2 al alta	67,1 (?12,6)	69,6 (?10,2)
Nº de medicamentos	5,62 (1,9)	4,54 (1,74)
Comorbilidad	1,64 (?1,1)	1,42 (?0,7)
Disnea (MMRC)	2,24 (?0,9)	1,71 (?1,1)
Dependencia funcional	5,52 (?0,8)	5,71 (?0,5)

Tabla XXI
Predictores de mortalidad en paciente reingresadores.
Regresión de COX.

	p	O.R.	I.C. 95%
FEV1%	0,0001	0,3	0,22-0,62
FEV1 L.	0,02	0,97	0,95-0,99
Edad	0,003	1,05	1,02-1,09
Cor pulmonale no	0,2	1,44	0,78-2,66
O2 domiciliario no	0,05	0,52	0,27-1,006
PaCO ₂ al alta	0,004	1,08	1,03-1,14
PaO ₂ al alta	0,48	0,98	0,95-1,02
Fármacos	0,01	1,2	1,04-1,39
Comorbilidad	0,03	1,47	1,03-2,08
Disnea (MMRC)	0,007	1,48	1,11-1,96
Dependencia funcional	0,02	0,59	0,38-0,92

Al ajustar consecutivamente en un modelo multivariante el índice BODE junto a la edad, el número de fármacos habituales, la comorbilidad, la dependencia funcional y la PaCO₂ al alta, sólo el índice BODE y la hipercapnia al alta se mantuvieron como factores predictores independientes. En la Tabla XXIII se muestran los resultados del análisis estadístico, tras dicotomizar la PaCO₂ en = 45 mmHg.

Tabla XXIII
Análisis multivariante

	p	O.R.	IC 95,0%
PCO ₂ = 45 mmHg.	<0,003	4,188	1,63-10,71
BODE	<0,012	1,309	1,06-11,61

Finalmente nos centramos en comparar la relación entre FEV₁ e índice BODE como predictores de mortalidad. Las Figuras 35 y 36 ilustran el efecto de estas dos variables sobre la supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier. Para ello el FEV₁ se estratificó según los criterios de la ATS y el índice BODE se dividió en puntuaciones de 0-2; 3-4; 5-6 y 7-10, de forma similar al trabajo original de Celli y colaboradores¹⁵⁸. Para comparar la capacidad predictora se incluyeron ambas variables estratificadas en el modelo como únicas variables independientes. De este análisis se deduce que el índice BODE es mejor predictor de mortalidad que el FEV₁ por la mejor verosimilitud del modelo que lo incluye (-2LL p=0,059 vs p=0,47) y porque su riesgo relativo es mayor. Así, cada cambio a categoría superior supone multiplicar el riesgo de muerte por 2,8; 3,7 y 7,3 respectivamente en el caso del BODE y por 1,3 y 2,0 para el FEV₁.

FIGURA 35

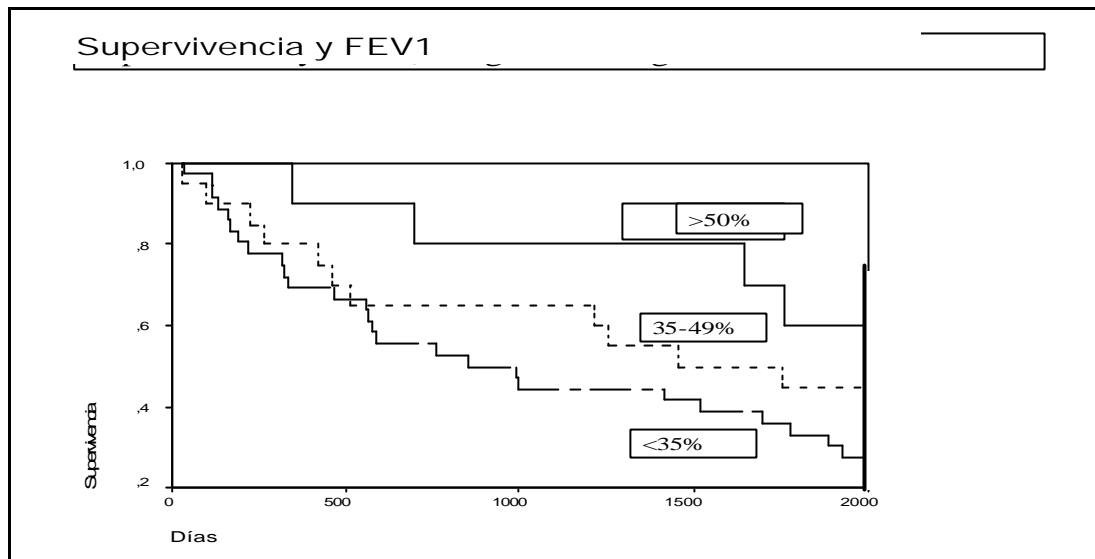


Figura 35. Supervivencia y FEV₁, estratificado según la escala ATS; log-rank test: $p=0,22$.

FIGURA 36

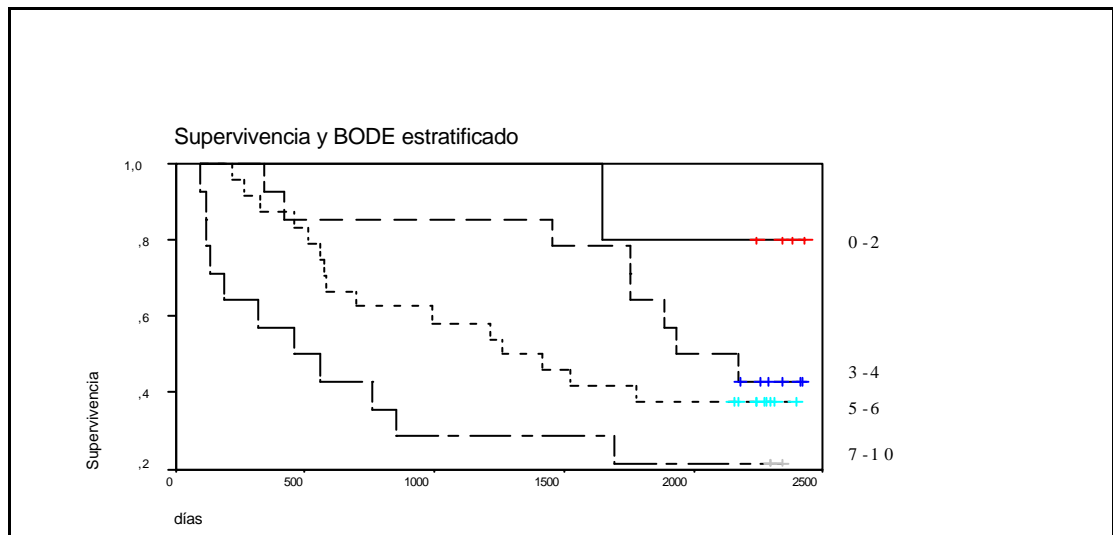


Figura 35. Supervivencia y BODE estratificado ;log-rank test: $p=0,05$.

6.-DISCUSIÓN

Como objetivo principal de la presente tesis nos planteamos estudiar qué factores de riesgo se asocian a mayor mortalidad tras la hospitalización por descompensación aguda de la EPOC, así como qué variables pueden ser predictoras de reingreso hospitalario. Los objetivos secundarios fueron estudiar la frecuencia de estas readmisiones y fallecimientos y conocer mejor las características de esta población.

Para ello se seleccionaron dos cohortes. En la primera de ellas se incluyeron todos los pacientes ingresados por exacerbación aguda de su EPOC, durante un período de 8 meses consecutivos. El seguimiento se realizó a 12 meses para los reingresos y aproximadamente a 30 meses para la mortalidad. Estos períodos de seguimiento se han utilizado en estudios previos y permiten la comparación de los resultados ^{162,221,226,230}. En la segunda cohorte, utilizada para la valoración del índice BODE en pacientes reingresadores, se incluyeron todos los pacientes hospitalizados por EPOC descompensada durante un año y que hubieran ingresado al menos en una ocasión durante el año previo natural. En esta cohorte el seguimiento de la mortalidad se completó durante el mes de enero del 2005, a los 5 años y medio de finalizar el periodo de inclusión. En este grupo se realizó un subanálisis de mortalidad en marzo del año 2001, cuando la mediana de seguimiento era similar a la del trabajo original de Celli y colaboradores ¹⁵⁸.

Como en otras series de pacientes hospitalizados, se trata de una población con una edad media elevada, y avanzado deterioro de la función respiratoria ^{100,156,126,131,237}. Destaca, como en otros trabajos realizados en nuestra área, la baja prevalencia de mujeres, probablemente por su tardía incorporación al tabaquismo ^{117,239,305}.

Las cifras observadas en cuanto a la necesidad de nuevas hospitalizaciones son similares a las de otros estudios recientes realizados en pacientes con EPOC. En el trabajo de Roberts y colaboradores, la tasa de

6. Discusión

reingresos fue del 34% a tres meses, similar a la observada en nuestra serie ²³⁸. Trabajos realizados a más largo plazo muestran una frecuencia de reingresos que oscila entre el 40% y el 60% anual ^{162,221,226,230}. En nuestro estudio reingresaron un 58,1% de los pacientes en el seguimiento de un año. Este grupo precisó una mediana de 2 admisiones, consumiendo un total de más de 2000 días de hospitalización, corroborando el alto consumo de recursos sanitarios de esta población ²⁴⁴.

De hecho en diversos estudios sobre reingreso hospitalario en patologías médicas, la EPOC se ha mostrado consistentemente como una de las patologías responsables de un mayor número de readmisiones, así como un factor de riesgo para la rehospitalización ³⁸⁰⁻³⁸⁶. Estas readmisiones se han relacionado en los estudios realizados en otras patologías con la edad, la dependencia funcional, el soporte social, la comorbilidad, o las diferencias geográficas entre otras causas ^{336,385,387,388}. Además los reingresos hospitalarios - sobre todo aquellos que tienen lugar de forma precoz - han sido considerados por algunos autores como un marcador de calidad asistencial ^{276,389-398}.

Las cifras de mortalidad observada en nuestra serie aumentan desde el 22% al año, hasta el 44% a los dos años y medio, confirmando el mal pronóstico a medio plazo de los pacientes con EPOC tras la hospitalización. En la figura 35, tomada de Martin ²⁶⁵, se representa gráficamente la mortalidad observada en diferentes estudios publicados en los años 60 y 70. Para su comparación se han añadido en línea discontinua los datos de nuestra primera cohorte.

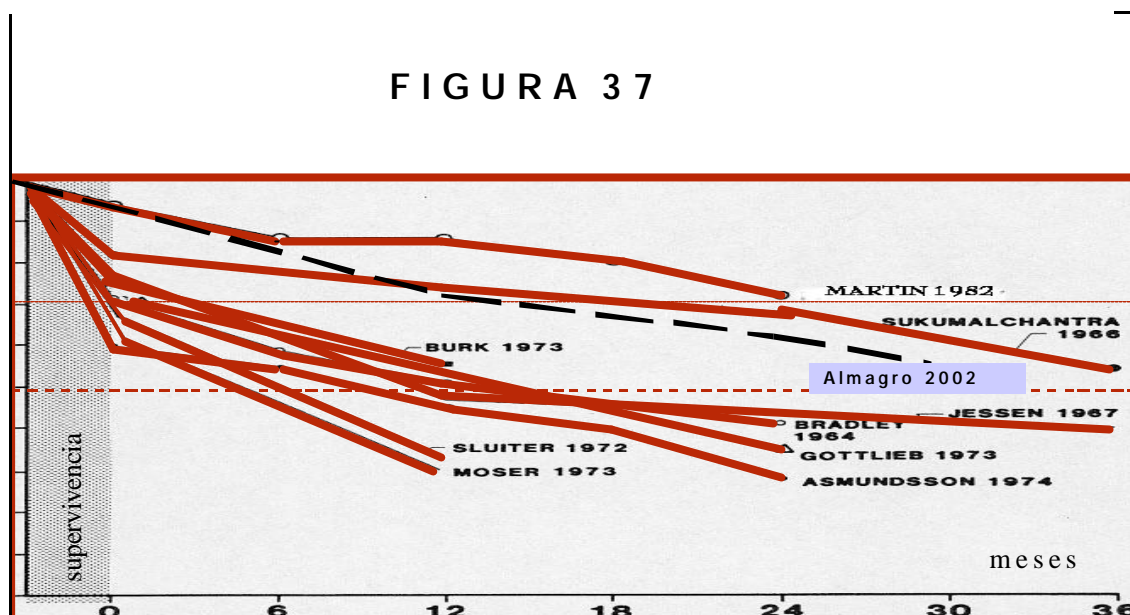


Figura 37. Mortalidad posthospitalaria en estudios clásicos. Adaptada de Martin²⁶⁵.

Para su mejor comprensión debemos tener en cuenta que la mayor parte de estos estudios contaban con pocos individuos con una mortalidad intrahospitalaria más alta - por lo que los pacientes más graves tendrían más posibilidades de fallecer en el ingreso índice - y que varios de estos trabajos se realizaron en sujetos que habían precisado ventilación mecánica.

Sin embargo las publicaciones más recientes siguen observando una alta tasa de mortalidad tras la hospitalización. La mortalidad en nuestra serie - con un 23% al año - es muy similar a la observada por Groenewegen¹³¹. En seguimientos a más largo plazo, Costello y colaboradores encuentran un 27% de supervivencia a 5 años¹⁵⁶, mientras que Vestbo basándose en los datos del Copenhagen City Heart Study encuentra una mortalidad a 5 años del 55%¹⁴³. Igualmente, Vilkmán en pacientes que requieren un primer ingreso por descompensación, refiere una supervivencia media posterior de 5,7 años⁸². Lógicamente, los estudios realizados en pacientes seleccionados por enfermedad más avanzada encuentran tasas de mortalidad más alta. Así Connors, en pacientes con hipercapnia al ingreso encuentran una mortalidad del 49% a dos años¹²⁶. Como hemos explicado previamente este trabajo es un subanálisis del estudio SUPPORT, diseñado para estudiar pacientes con

varias enfermedades en fase muy severa y una alta posibilidad de fallecer en los 6 meses siguientes ^{266,267}. Otros dos trabajos, estos realizados en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, encuentran una mortalidad al año del 60 y del 40,5% respectivamente ^{128,399}, mientras que en los pacientes tributarios de VNI la mortalidad observada fue del 42 % al año ²⁵⁰.

El pronóstico es mejor en las series realizadas en pacientes ambulatorios, incluso cuando éstos presentan un deterioro funcional respiratorio severo. Así Nishimura en un estudio realizado en 183 sujetos con una edad media de 68 años y FEV₁ del 41%, encuentra una mortalidad a 5 años del 27% ¹¹⁰, mientras que Gray Donald con un seguimiento a 5 años de 348 pacientes (edad media: 63,4; FEV₁: 27%) observa una mortalidad del 46% ¹⁷⁰. En un trabajo realizado en nuestra área, Domingo-Salvany estudiaron a 321 hombres ambulatorios (edad media: 65; FEV₁: 44,5%) refiriendo una mortalidad a 5 años del 33% ¹¹⁷. Finalmente en la publicación de Celli y colaboradores, la mortalidad fue del 26% para una mediana de seguimiento de 28 meses. Esta mortalidad fue más baja (15%) para los pacientes incorporados desde España ¹⁵⁸. En otro trabajo reciente realizado en una población más joven (edad media 48 años) pero con deterioro funcional muy severo (FEV₁ medio del 19,4%) la supervivencia observada a 5 años fue del 72% ¹¹⁴.

Estos datos sugieren que el ingreso hospitalario es en sí mismo, un marcador de mal pronóstico, como ocurre en otras patologías ^{337,397}. En el mismo sentido es conocido que la presencia de ingresos hospitalarios previos es uno de los mejores predictores de reingreso y mortalidad, tanto en las dos cohortes de nuestra serie como en otros estudios ^{118,126,162}. Una posible explicación es que estos pacientes tengan una enfermedad más severa, incluso para niveles similares de función pulmonar medida por FEV₁. Esta teoría se ve confirmada por los datos de nuestra serie en la que el análisis multivariante muestra que las hospitalizaciones previas son un predictor independiente de reingreso y mortalidad incluso tras ajustar por FEV₁ y comorbilidad.

La presencia de enfermedades concomitantes es otra de las características frecuentes en este grupo de población ^{100,131,207,226,239,246}. En nuestra serie la puntuación media obtenida en el índice de Charlson fue de 2,2 puntos (equivalente al menos a una enfermedad crónica asociada). El índice de Charlson se ha validado como una escala útil para medir la comorbilidad en pacientes hospitalizados y se ha demostrado como un predictor de mortalidad en la población geriátrica, en pacientes con insuficiencia cardiaca y más recientemente en pacientes ambulatorios con EPOC ^{158,336,349}.

La media de enfermedades asociadas a la EPOC en otros estudios realizados en pacientes hospitalizados por EPOC oscila entre 1,5 y 4,4 ^{131,205,207,226,239,246} siendo las patologías más frecuentes la enfermedad cardiaca, las vasculopatías periféricas y la diabetes ²³⁷. En la presente tesis la comorbilidad se ha mostrado como un predictor independiente de mortalidad, aunque no hemos encontrado relación significativa con el reingreso. Un estudio previo realizado por Antonelli ya había mostrado que la comorbilidad era un buen predictor de mortalidad, aunque no pudo encontrar correlación entre el índice de Charlson y la supervivencia. Una posible razón es el carácter retrospectivo de este trabajo, en el que los datos de las enfermedades asociadas fueron obtenidos por la revisión de las historias clínicas. Esto justificaría la diferencia en las puntuaciones obtenidas - 2,22 en nuestra serie comparada con 1,38 en el estudio de Antonelli - para poblaciones similares en cuanto a edad, FEV₁ e ingreso hospitalario ¹⁰⁰.

El nivel socioeconómico se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EPOC ^{36,233,234}. Las posibles razones esgrimidas para ello incluyen la contaminación ambiental, una menor capacidad pulmonar por bajo peso al nacer, el estilo de vida y las infecciones respiratorias en la infancia entre otras causas ^{181,400}. Para la medición del nivel socioeconómico en nuestra población hemos interrogado sobre los trabajos realizados durante la vida laboral activa y los estudios completados, dada la dificultad de recoger por cuestionario datos fiables sobre los ingresos económicos o el patrimonio. Estas dos variables se han utilizado en varios estudios previos en nuestro medio ^{358-361,401}. De acuerdo con ellas un 65% de los pacientes estudiados habían sido

trabajadores manuales, mientras que el 16% eran analfabetos y el 72,5% no habían finalizado el bachillerato elemental. En muchos de estos últimos las dificultades de comprensión de la lectura obligaron a los entrevistadores a ayudar en la cumplimentación de los diferentes cuestionarios. Esta distribución es similar a la encontrada por otros grupos de nuestro país ^{117,305}.

Un peor nivel socioeconómico comporta además y según algunos autores mayor mortalidad ³³⁹, así como mayores estancias y gasto hospitalario ³⁵⁶. En el caso de la EPOC se ha vinculado a una mayor probabilidad de requerir hospitalización ^{233,234}, y con un aumento de mortalidad por la enfermedad ^{121,181}. Por el contrario, en nuestro caso no se ha encontrado relación entre el nivel socioeconómico y la mortalidad o el reingreso, probablemente por el escaso número de sujetos estudiados.

Por otra parte hay que diferenciar entre nivel socioeconómico, apoyo social y entramado social. Estos dos últimos se refieren a las relaciones sociales que rodean al individuo y a la ayuda que puede obtener de ellas. Para su medición en la presente tesis se ha utilizado la versión española del índice OARS, que recoge información sobre la composición familiar, las relaciones personales y la presencia de cuidadores ^{345,346}. Además el estado marital se estudió separadamente tras categorizarlo en dos grupos, casados o con pareja y no casados. En los pacientes no casados se incluyeron a los divorciados, separados, viudos o solteros.

La mayor parte de los estudios realizados sobre el pronóstico en las enfermedades crónicas y los recursos sociales se han realizado en población general ⁴⁰² o en enfermedades cardiológicas. Así, es conocido que un buen soporte social se relaciona con un mejor pronóstico después de un infarto de miocardio incluso después de ajustar por la severidad de la cardiopatía isquémica, comorbilidad, hipertensión o tabaquismo etc ³⁴⁷⁻³⁵⁰. En la presente serie la puntuación media obtenida en la escala OARS fue de 2 puntos, correspondiente a un buen soporte social. Un 87% de los pacientes vivían en su domicilio con familiares, una proporción más alta que la observada en estudios realizados en población general de mayores de 60 años en nuestro

país³⁴⁶. El soporte social se relacionó significativamente con la mortalidad en el análisis bivariante, aunque el estado marital se mostró como mejor predictor al ajustar por otras variables.

Es conocido que el estado marital es un predictor de mortalidad tanto en la población general, como en diversas patologías^{336,351,353,403}. En la EPOC se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes ambulatorios¹⁶¹, así como a un mayor número de reingresos en los servicios de urgencias²⁵⁴. En nuestro estudio los individuos con pareja presentaban menor mortalidad en el seguimiento, incluso tras ajustar por edad, FEV₁ y comorbilidad. Este efecto protector podría relacionarse con un mejor cumplimiento de la medicación y de los controles médicos, entre otros factores menos conocidos²⁷⁷.

Aunque infradiagnosticados, los trastornos depresivos son frecuentes en la población general^{404,405} y han demostrado ser predictores útiles de mortalidad así como de pérdida funcional y dependencia^{406,407}. Asimismo su prevalencia y su relación con la incapacidad, con el consumo de recursos sanitarios y con la mortalidad aumenta cuando los sujetos presentan además una enfermedad crónica limitante^{408,409}.

De nuevo las patologías donde más se han estudiado las relaciones entre depresión, mortalidad y reingresos son la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. Es sabido que los pacientes con depresión tienen mayor posibilidad de fallecer en el año posterior a un infarto de miocardio, incluso en aquellos que presentan síntomas psicológicos mínimos, mientras que un nivel alto de soporte social puede tener un efecto protector^{410,411,412}. Los trabajos realizados con mayor seguimiento demuestran que las diferencias en la supervivencia se mantienen incluso 10 años después del evento cardíaco⁴¹³. En este sentido, un trabajo realizado en pacientes hospitalizados por descompensación de insuficiencia cardíaca, demuestra que los sujetos con depresión mayor tienen el doble de mortalidad al año, además de requerir un mayor número de reingresos a los tres meses y al año que los pacientes no deprimidos⁴¹⁴. De hecho los niveles altos de depresión en la

población general se han mostrado también como predictores de mortalidad por causas cardíacas ⁴⁰⁶.

Las posibles explicaciones a este hecho incluyen un peor cumplimiento de la medicación y controles, un tono simpático aumentado, una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca e incluso una mayor facilidad para la agregación plaquetar ⁴¹⁵⁻⁴¹⁸. Este último mecanismo ha sido propuesto en algunos estudios como el responsable del papel protector de los inhibidores de la recaptación de la serotonina frente al infarto de miocardio ⁴¹⁹.

Los estudios realizados en la EPOC muestran que los trastornos psicológicos son frecuentes en los individuos afectos de enfermedad moderada- grave. En un trabajo ya clásico, Ligth encuentra una prevalencia de síntomas depresivos cercana al 50% en los pacientes con un FEV₁ inferior a 1.250 ml ³⁶⁵. Este riesgo aumentado de depresión en los pacientes con EPOC ha sido confirmado entre otros estudios como el de Van Manen y colaboradores, que en un análisis caso-control encuentra un riesgo de depresión aumentado 2,5 veces en los pacientes con enfermedad más grave ^{366,368,420,421}. En otro trabajo realizado para comparar el uso de cuidados paliativos en pacientes con una EPOC muy grave, definida como ingreso por hipercapnia y FEV₁ inferior a 0,75 L, los síntomas depresivos estaban presentes en el 90% de los individuos estudiados. Esta proporción era claramente superior a la observada en los enfermos afectos de una neoplasia de pulmón no operable ³⁶⁷.

Detectar la presencia de depresión en pacientes con EPOC puede ser especialmente difícil, dado que los síntomas de la enfermedad física – por ejemplo la fatiga - pueden ser atribuidos erróneamente a la depresión y viceversa, además de interactuar entre ellos ⁴²². Nosotros utilizamos la escala Yesavage en su versión abreviada ^{362,364}. Se trata de una entrevista con 15 preguntas dicotómicas, que hace énfasis en las alteraciones psicológicas, y que se ve poco afectada por las variables somáticas, por lo que se ha utilizado en estudios sobre el pronóstico de los pacientes hospitalizados. En estos trabajos la depresión medida con este instrumento ha demostrado una mayor

tasa de reingresos a los 6 meses en pacientes mayores de 75 años ⁴²³ y una mayor mortalidad 3 años después en pacientes hospitalizados por diferentes causas ³⁶³. Debemos resaltar que en este último estudio las dos enfermedades en que esta diferencia era más clara fueron la insuficiencia cardiaca y la EPOC.

En nuestra serie encontramos una relación significativa entre los síntomas depresivos y la mortalidad que se mantuvo en el modelo multivariante. La OR para la depresión severa, definida como una puntuación igual o mayor a 11 puntos en la escala Yesavage fue de 3,6 (IC 95%: 1,50-8,65) tras ajustar por FEV₁, edad, y comorbilidad entre otras variables. Estos resultados amplían los de Ashutosh y colaboradores que en un estudio realizado en 16 pacientes ambulatorios con EPOC grave encontró un incremento de la mortalidad a 4 años en los pacientes con depresión ¹⁶⁸. También encontramos una relación estadísticamente significativa entre la presencia de reingreso y mayores puntuaciones en la escala de depresión, aunque en esta ocasión las diferencias no se conservaron en el modelo multivariante. La explicación más plausible es la relación existente con otra de las variables introducidas en el modelo, la escala de calidad de vida SGRQ. Es sabido que en este cuestionario los valores de depresión se relacionan significativamente con la puntuación total ^{292,301,310,313}. Recientemente otros autores han demostrado que los pacientes con síntomas depresivos presentan un mayor riesgo de ingreso hospitalario o retorno a urgencias ²³².

Para medir la dependencia funcional física, hemos utilizado el índice de Katz, una escala sencilla que valora 6 funciones básicas en el auto-cuidado (lavarse, vestirse, ir al lavabo, trasladarse, continencias y alimentación) ³⁴³. Los resultados en esta escala expresan el número de actividades conservadas, oscilando desde 6 (independiente) a 0 (totalmente dependiente). Se consideró siempre la puntuación basal en las 2 semanas previas a la exacerbación que motivó el ingreso. Las puntuaciones medias obtenidas (5,4 puntos) muestran una población con un grado de independencia funcional física elevado. Debemos resaltar además que la mayor parte de las

limitaciones se producían por la incapacidad de los pacientes para lavarse o vestirse, como consecuencia de la disnea.

La medición de la dependencia funcional ha demostrado en trabajos previos su relación con la mortalidad en cohortes seleccionadas entre población general ³³⁹ así como en los pacientes ancianos hospitalizados ³⁴⁰⁻³⁴². Del mismo modo, en la EPOC las primeras mediciones de limitación funcional en pacientes ingresados ya demostraron su relación con la mortalidad ¹⁵⁹. Trabajos más recientes como los realizados por Connors y Yohannes han confirmado estos resultados en los pacientes con enfermedad avanzada ^{126,146}. El índice de Katz ha demostrado también una buena capacidad predictora del reingreso en pacientes que requieren soporte ventilatorio no invasivo durante la exacerbación ¹⁷¹, En nuestra serie observamos una mayor mortalidad en los pacientes con mayor dependencia funcional [5,14 (1,47) vs 5,65 (1,37); O.R. 1,37; IC 95%: 1,15-1,63), aunque no encontramos diferencias con el reingreso durante el año posterior a la hospitalización.

La dificultad o imposibilidad para el auto-cuidado por disnea esta incluida también en la escala de calidad de vida del SGRQ: “Me falta la respiración cuando me lavo o me visto” y en la escala de disnea del MMRC: “Me ahogo al salir de casa o al vestirme y desvestirme” y se corresponde en general con las fases más avanzadas de la enfermedad. En nuestra serie la escala de actividad del SGRQ fue mejor predictor de la mortalidad que el índice de Katz, probablemente por tratarse de un cuestionario desarrollado específicamente para pacientes con enfermedades respiratorias.

Esta escala de actividad del SGRQ mide las actividades que el paciente tiene limitadas por la sensación disneica, y se complementa con la escala de impacto - que contiene los ítems referidos a las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social - y la de síntomas que cuantifica la frecuencia y severidad de los mismos. Cada una de estas escalas puntúa de 0 (ausencia de síntomas, impacto y limitación de la actividad) a 100 (máxima afectación). Estas tres escalas se combinan en la puntuación total, que también puntúa de 0 a 100. En nuestro estudio los pacientes con puntuaciones más altas

presentaron mayor mortalidad posterior, aunque sólo la escala de síntomas y la puntuación total alcanzaron significación estadística. Los trabajos que previamente habían relacionado la calidad de vida con la mortalidad por EPOC se habían realizado usando un cuestionario genérico^{104,139,424} o una pregunta única¹²⁶. Recientemente, Domingo-Salvany y colaboradores han publicado los datos de mortalidad en una serie de 321 pacientes ambulatorios con EPOC, confirmando la relación entre mortalidad y una peor calidad de vida medida con el SGRQ¹¹⁷. Las puntuaciones obtenidas en el SGRQ en nuestra serie, así como las pruebas de función respiratoria, fueron peores que las observadas en el trabajo de Domingo-Salvany, lo que en el seguimiento se reflejó en una mortalidad casi 3 veces superior (56% a 900 días vs. 19% a 3 años).

Los pacientes con peores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida, presentaban también mayor riesgo de reingreso hospitalario. Tanto las tres subescalas como la puntuación total fueron significativamente más altas en el análisis bivalente y se mostraron como predictores independientes de rehospitalización después de ajustar por edad, sexo, FEV₁, comorbilidad y soporte social. La puntuación total se mostró además, como uno de los mejores predictores de nuevas hospitalizaciones junto con la hipercapnia al alta, y los ingresos en el año previo.

La asociación entre calidad de vida, medida con el SGRQ, y el reingreso hospitalario amplía los resultados de otros estudios realizados sobre este tema^{226,230,231}. Estos estudios sin embargo, no evalúan otras variables como la gasometría, comorbilidad, soporte social o ingresos previos que pueden ser importantes en esta población. En resumen, la presente serie demuestra que la calidad de vida, medida con un cuestionario específico, es un predictor útil de reingreso hospitalario independientemente de variables fisiológicas, psicológicas y sociales.

Los cuestionarios de calidad de vida en la EPOC se han demostrado también útiles con fines de investigación para valorar por ejemplo la respuesta a fármacos ³⁰³. En el caso concreto del SGRQ sus creadores consideran que una diferencia de 4 puntos equivale a una diferencia clínica significativa ³¹³. Otra de las ventajas del SGRQ es su sensibilidad y reproducibilidad, así como la estandarización que nos permite la comparación entre diferentes trabajos y poblaciones ²⁹⁰. Sin embargo la complejidad de su medición - en los que es necesario utilizar programas informáticos para asignar los pesos correspondientes a cada respuesta y calcular la puntuación obtenida - los hacen poco útiles para su uso en la clínica diaria. A esto se añaden las dificultades de lectura y comprensión de la población, dado que en su versión original el SGRQ fue diseñado para ser autoadministrado, por lo que no sustituyen a instrumentos más sencillos que pueden ser evaluados de forma rápida durante el interrogatorio, aún a costa de perder sensibilidad y especificidad.

Uno de estos instrumentos son las escalas de disnea. Estas escalas han demostrado su utilidad en la estratificación de otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca. En esta patología el principal sistema de clasificación continua siendo la clase funcional, complementada después por otras medidas más complejas como las obtenidas por ecocardiografía que nos permiten catalogarla como de predominio sistólico o diastólico o conocer la fracción de eyección. Por el contrario, tradicionalmente en la EPOC la gravedad se basa en los resultados espirométricos. En las tablas XXIV y XXV se detallan la escala de clases funcionales en la insuficiencia cardíaca y la escala de disnea del MMRC.

Tabla XXIV**Clases funcionales en la insuficiencia cardiaca.**

<u>Clase I:</u> Pacientes con enfermedad cardiaca, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, cansancio, palpitaciones ni angina.
<u>Clase II:</u> Pacientes con enfermedad cardiaca, con ligera limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria causa disnea, cansancio, palpitaciones o angina.
<u>Clase III:</u> Pacientes con enfermedad cardiaca, que causa limitación marcada de la actividad física. El paciente está bien en reposo, pero las actividades físicas ordinaria mínimas causan disnea, cansancio, palpitaciones o angina.
<u>Clase IV:</u> Pacientes con enfermedad cardiaca que causa incapacidad para cualquier tipo de actividad física. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de angina están presentes incluso en reposo. Cualquier actividad incrementa el malestar.

Tabla XXV**Escala de disnea del MMRC.**

0. No siento ahogo, excepto con el ejercicio enérgico.
1. Jadeo cuando voy rápido en plano o subo una cuesta.
2. Tengo que caminar más lento que la gente de mi misma edad por ahogo o tengo que parar para respirar cuando camino a mi propio paso en plano.
3. Me tengo que parar para respirar después de caminar unos 100 metros después de algunos minutos en plano.
4. Me ahogo al salir de casa o al vestirme o desvestirme.

Recientemente algunos autores han propuesto estratificar a los pacientes de acuerdo a su nivel de disnea ⁴²⁵. En este sentido la guía de la Canadian Thoracic Society del año 2004 propone una escala de gravedad de la EPOC basada en el nivel de disnea ²⁶ (Tabla XXVI). De forma similar un estudio reciente realizado por Nishimura y colaboradores demuestra una mejor relación con la mortalidad en pacientes ambulatorios con EPOC a 5 años basándose en una escala de disnea que en el FEV₁ ¹¹⁰. Otro trabajo realizado por Chu y colaboradores, en pacientes que requieren VMNI por descompensación, demuestra que niveles altos de disnea medidos con el MMRC se asocian a un aumento significativo de mortalidad ¹⁷¹. En nuestro estudio la escala de disnea se relacionó significativamente con un aumento de la mortalidad y de los reingresos hospitalarios en el análisis bivariante, aunque en el modelo multivariante la escala de calidad de vida del SGRQ mostró mejor capacidad predictiva.

TABLA XXVI
Clasificación de la gravedad de la EPOC según la CTS.

Estadio	Síntomas
En riesgo	fumador asintomático, FEV ₁ > 0,7 y/o FEV ₁ > 80%
Leve	Disnea por EPOC andando deprisa o subiendo escaleras
Moderada	Disnea por EPOC andando 100 metros o unos minutos
Grave	Disnea que impide salir de casa, o que aparece al lavarse o vestirse, o bien presencia de insuficiencia respiratoria o de cor pulmonale.
<i>El diagnóstico de EPOC requiere un FEV₁ postbroncodilatador < 80% y FEV₁/FVC<0.7.</i>	

En cuanto a los análisis gasométricos los resultados de nuestra serie demuestran que la presencia de hipercapnia en el momento del alta hospitalaria es un predictor independiente tanto de mortalidad como de rehospitalización. Este dato esta en concordancia con las investigaciones de

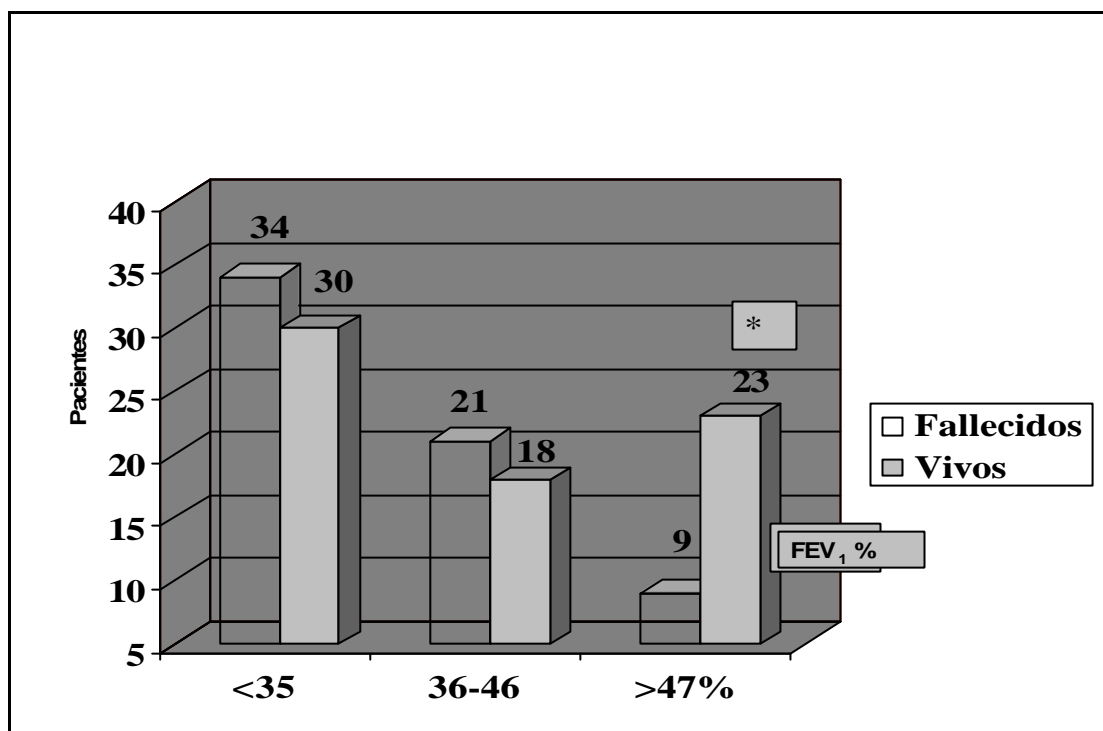
Kessler y colaboradores que en pacientes con EPOC estable y un FEV₁ medio del 39% del teórico, establecieron que sólo la PaCO₂ y la presión media de arteria pulmonar se relacionaban de forma independiente con la hospitalización posterior ²²⁴. Del mismo modo, otro estudio realizado en pacientes portadores de oxigenoterapia domiciliaria refiere a la presencia de hipercapnia como el único predictor independiente de mortalidad ¹⁸². Por otra parte, aunque la presencia de hipercapnia durante la exacerbación se ha considerado un indicador de mal pronóstico ¹²⁶, es conocido que algunos pacientes hipercápnicos en el momento de la descompensación revierten a normocapnia durante la estabilización; estos pacientes con hipercapnia reversible tienen un pronóstico similar a los pacientes normocápnicos ¹⁵⁶. De igual manera, en nuestro estudio, solo la PaCO₂ al alta se relacionó con un peor pronóstico, mientras que la PaCO₂ al ingreso no tuvo importancia pronóstica. El valor de la hipercapnia se mantuvo en los dos modelos multivariantes de mortalidad y reingreso. En este último la hipercapnia se retuvo en el modelo final dado que su exclusión cambiaba el coeficiente de las otras dos variables incluidas (SGRQ y hospitalización en el año previo), en más de un 15%, incremento que fue considerado clínicamente significativo. La combinación de estas tres variables se consideró el modelo más armonioso y mejor calibrado. Además la hipercapnia fue el único factor independiente de mortalidad junto al índice BODE en la cohorte de pacientes reingresadores.

Finalmente desarrollaremos los resultados obtenidos con dos variables reconocidas de mortalidad, una clásica como el FEV₁ – considerado el “patrón oro” para la medición de la gravedad en la EPOC - y otra de reciente publicación: el índice BODE, una escala diseñada específicamente como predictor de mortalidad.

Es conocido que la demostración de un patrón espirométrico obstructivo es imprescindible para asegurar el diagnóstico de EPOC y que el FEV₁ postbroncodilatador continúa siendo la variable más utilizada para clasificar la gravedad de la EPOC en las diferentes sociedades científicas ^{21-23,28},. Probablemente esto se debe en parte, a que además de ser un valor fácil de obtener así como bien estandarizado, ha demostrado su relación con la

mortalidad en múltiples publicaciones ²⁷³. Sin embargo, no todos los trabajos han encontrado esta relación. Por ejemplo uno de los primeros trabajos sobre el pronóstico tras un ingreso hospitalario - publicado en 1965 por Sukumalchantra - no encuentra diferencias entre el FEV₁ y el pronóstico posterior, aunque en este estudio sólo se analizaron 43 pacientes ²⁵⁸. De forma similar una publicación posterior realizada por Skwarski y colaboradores ¹⁵², en la que se estudian a 179 pacientes portadores de oxigenoterapia crónica domiciliaria, no encuentra relación entre la mortalidad y el FEV₁. En un subanálisis posterior, en los que se incluye sólo a los pacientes con una PaO₂ < 60 mmHg. los autores demuestran que el pronóstico es peor en los pacientes con un FEV₁ inferior a 350 ml. A un resultado similar llegan Postma y colaboradores tras estudiar a 129 pacientes con EPOC severa (FEV₁<1000 ml), y observar que el valor predictor del FEV₁ estaba restringido a los pacientes con valores inferiores a 450 ml ¹⁵⁴. La explicación la ofrece el mismo autor en una revisión publicada 10 años más tarde, cuando concluye: “En nuestros grupos el rango del FEV₁ es pequeño y probablemente ofrece menos información que los estudios con mayor variabilidad del FEV₁. Sin embargo debemos resaltar que un valor bajo de FEV₁ puede ser compatible con una prolongada supervivencia” ¹⁰⁵. Más recientemente Groenewegen encuentra una mayor mortalidad en los pacientes con menor FEV₁ durante el seguimiento de una cohorte de 171 pacientes hospitalizados, aunque esta relación no se mantuvo como variable independiente en el modelo multivariante ¹³¹. Finalmente en un artículo publicado en el año 2005 Gunen y colaboradores tampoco encuentran relación entre el FEV₁ medido durante el ingreso hospitalario y la mortalidad a 3 años ¹⁵³.

Como se observa en la gráfica 36, en nuestra cohorte la mortalidad fue similar en los pacientes con un FEV₁ menor del 47% del teórico e incluso en los pacientes con cifras inferiores al 35%. Mientras que en aquellos con un FEV₁ superior al 47% la supervivencia fue significativamente mayor.

FIGURA 38*Figura 38. Relación entre mortalidad y FEV₁.*

De forma similar, aunque el valor del FEV₁ como predictor de hospitalización ha sido reconocido en varios estudios ^{214,216}, su utilidad como predictor de reingreso posterior es menos claro. Roberts y colaboradores en un estudio retrospectivo realizado en 1.400 pacientes, encontró unas tasas de reingreso mayores durante los 3 meses siguientes en aquellos con menores terciles de FEV₁ ¹⁶³. Contrariamente, un trabajo prospectivo sobre 266 pacientes no encontró diferencias significativas en la frecuencia de reingreso a un año y los valores espirométricos ²³⁰. Sin embargo, ambos estudios tenían un porcentaje bajo de espirometrías (50 y 63% respectivamente), por lo que no se puede excluir un sesgo de selección. En dos estudios posteriores realizados por Garcia-Aymerich y Tsoumakidou los valores espirométricos fueron obtenidos durante la fase estable, al menos dos meses después de la exacerbación y en ambos unos valores inferiores de FEV₁ se relacionaron con

un mayor riesgo de rehospitalización ^{221,222}. A conclusiones parecidas llegan en una publicación reciente Gudmundsson y colaboradores, aunque en este estudio la espirometría se realizó en el momento del alta ²²³. En el presente trabajo la espirometría fue realizada en el momento del alta y formaba parte de los criterios de inclusión, sin que hallamos podido documentar relación entre el FEV₁ y el reingreso posterior.

Creemos que el escaso poder predictor del FEV₁ en nuestra cohorte se explica en parte por el número de individuos incluidos, dado que tanto en el análisis bivalente de la mortalidad como en el de reingreso, los valores de FEV₁ fueron superiores en los pacientes con mejor pronóstico. Es lícito suponer, por tanto, que si el tamaño muestral hubiera sido superior habría alcanzado significación estadística. Debemos resaltar en cambio, que otras variables analizadas, si alcanzaron esta significación por lo que probablemente su valor predictivo sea superior. Otra posible explicación se centra en el momento de realizar la espirometría, dado que al realizarla en el momento del alta no podemos considerarla basal y es posible que los pacientes con mejor supervivencia y menor tasa de reingresos alcancen cifras superiores de FEV₁ tras la fase de estabilización. Esto explicaría también la falta de relación entre FEV₁ y mortalidad obtenida en otro trabajo reciente, en que la espirometría fue medida durante el ingreso por exacerbación ¹⁵³. Sin embargo, el hecho de realizar la espirometría durante el ingreso hospitalario es una práctica frecuente en la clínica habitual y nos ha permitido disminuir el número de pérdidas en los pacientes con mayores problemas de desplazamiento. Por tanto basándose en nuestros resultados, debemos concluir que los valores espirométricos obtenidos durante la hospitalización deben ser interpretados con cautela al realizar predicciones de mortalidad y reingreso.

Recientemente Celli y colaboradores, han publicado los resultados de una nueva escala pronóstica, el índice BODE. Esta escala combina los resultados obtenidos por el paciente en el test de marcha de 6 minutos, el IMC, la escala de disnea del MMRC y el FEV₁ postbroncodilatador. En la publicación original, los autores demuestran que este índice es un buen

predictor de mortalidad en pacientes ambulatorios y que su valor pronóstico es superior al del FEV₁ postbroncodilatador. Posteriormente se ha demostrado su utilidad para valorar la respuesta a la rehabilitación pulmonar, así como para predecir posteriores exacerbaciones y hospitalizaciones por las mismas ^{227,269,271,272}. Lamentablemente en nuestra primera cohorte no se realizó el test de marcha, lo que nos imposibilitaba para estudiar esta escala. Por ello, decidimos utilizar una cohorte posterior - diseñada para estudiar a los pacientes reingresadores - aunque con un menor número de individuos incluidos. A pesar de ello, los resultados obtenidos demuestran que el índice BODE medido en el momento del alta hospitalaria, es un buen predictor de mortalidad, tanto con medianas de seguimiento de 840 días como superiores y que sólo la hipercapnia al alta (PaCO₂ = 45 mm Hg.) se comporta como variable independiente.

Entre las limitaciones de la presente tesis debemos citar el haber sido realizada en un único centro, lo que podría limitar su validez externa. A pesar de ello, los valores medios observados de FEV₁ y edad son similares a los de estudios previos realizados en pacientes hospitalizados por descompensación ^{163,221,226,230} sugiriendo que nuestra muestra es representativa de esta población. Otra posible limitación es que sólo se analizaron los enfermos capaces de realizar unas pruebas funcionales de calidad, por lo que probablemente se excluyeron a algunos pacientes con afectación severa.

En resumen nuestros resultados nos ayudan a conocer mejor las características de la población hospitalizada por descompensación de su EPOC e identificar las variables asociadas con un mayor riesgo de reingreso en el año posterior, así como de mortalidad tras el alta hospitalaria. Algunas de estas variables habían sido poco estudiadas previamente en estos pacientes y son susceptibles de intervención. Estos resultados nos permiten dibujar a un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de programas de atención específicos, y por otra parte nos pueden ser útiles en la toma de decisiones ^{115,229,241,354,424,426-431}

7.CONCLUSIONES

-Los pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC son predominantemente varones de edad avanzada, con un deterioro funcional respiratorio avanzado, frecuente comorbilidad y gran deterioro de la calidad de vida. Estos datos están en concordancia con los publicados por otros grupos de nuestro entorno.

-La utilización de cuestionarios y escalas validadas nos permite conocer mejor las características y necesidades de esta población. Así por ejemplo, las puntuaciones observadas en la escala de depresión sugieren que su prevalencia es alta, pero similar a la de series realizadas en pacientes hospitalizados por otras enfermedades crónicas, mientras que el soporte social puede considerarse como bueno.

-Un 58% de los pacientes reingresan al menos en una ocasión durante el año de seguimiento, generando un elevado consumo de recursos. Los predictores independientes de reingreso hospitalario son: haber precisado hospitalizaciones anteriores, presentar hipercapnia en el momento del alta y tener peores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida.

-Prácticamente la mitad de los pacientes fallecen a los 900 días de seguimiento, confirmando el mal pronóstico de esta población. La mortalidad es similar a la de otras series realizadas en pacientes hospitalizados por descompensación de EPOC y superior a las realizadas en pacientes ambulatorios - incluso para similares niveles de función pulmonar - por lo que la hospitalización sería en si misma un predictor de gravedad. Las variables asociadas de forma independiente a una menor supervivencia son: tener mayor comorbilidad, obtener puntuaciones más altas en la escala de depresión, haber requerido ingresos hospitalarios por descompensación en el año anterior, no estar casado y presentar peores puntuaciones en la subescala de actividad del cuestionario de calidad de vida. Algunas de estas

variables se habían asociado a un peor pronóstico en otras patologías, pero no se habían estudiado en la EPOC.

-Los datos obtenidos en la segunda cohorte confirman la alta mortalidad posterior al ingreso hospitalario, así como la utilidad del índice BODE para predecir la mortalidad. Este índice desarrollado y validado en pacientes ambulatorios no se había aplicado previamente en pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC.

-En definitiva, nuestros resultados nos ayudan a conocer mejor las características y necesidades de la población hospitalizada por descompensación de su EPOC e identificar las variables asociadas con un mayor riesgo de reingreso en el año posterior, así como de mortalidad tras el alta hospitalaria. Estos resultados tienen una marcada relevancia en la práctica clínica, al permitirnos definir los pacientes que más pueden beneficiarse de programas de atención específicos, y por otra parte nos pueden ser útiles en la toma de decisiones.

8.ANEXOS

ANEXO I

ESCALA DE MEDICACIÓN

Nº MEDICAMENTOS: (total)

Nº DE TOMAS:

Una o varias inhalaciones del mismo fármaco equivalen a una toma.

¿Quién le controla la medicación?

- 1) Él mismo.
- 2) Un familiar que vive con él.
- 3) Residencia.
- 4) Otros.
- 5) No toma medicación
- 6) No contesta

Si se la controla él, ¿Sabe lo que toma (nombre y dosis)?

* Válido si el paciente recuerda la medicación o es capaz de explicarlo con ella delante aunque no sepa el nombre. Si se la controla otra persona preguntarle a ella.

- 1) Sí
- 2) 1-2 fallos
- 3) 3-5 fallos
- 4) No lo sabe o más de 5 fallos
- 5) No toma medicación
- 6) No contesta

¿Uso correcto de inhaladores?:

INHALADORES PRESURIZADOS:

- 1) **Uso totalmente incorrecto:** No quita la tapa/ no sincroniza con la inspiración/ no lo acciona.
- 2) **Uso incorrecto:** No lo agita / no realiza espiración previa/ no realiza apnea posterior
- 3) **Uso correcto.**
- 4) **No toma.**

INHALADOR PRESURIZADO CON CAMARA ESPACIADORA.

- 1) **Uso totalmente incorrecto:** No quita la tapa/no acopla el inhalador/ no lo acciona/ no mueve la válvula con la inspiración.
- 2) **Uso incorrecto:** No lo agita/no coloca la boquilla entre los labios
- 3) **Uso correcto.**
- 4) **No toma.**

POLVO.

- 1) **Uso totalmente incorrecto:** No lo carga/ No aspira/ Sopla en el dispositivo antes de inspirar.
- 2) **Uso incorrecto:** No realiza apnea.
- 3) **Uso correcto.**
- 4) **No toma.**

Preguntar al paciente y a la familia si toma la medicación en domicilio.

- 1) Siempre, excepto descuido muy ocasional.
- 2) Regular, se olvida a menudo.
- 3) Sólo cuando se encuentra mal.
- 4) Nunca o casi nunca.
- 5) No contesta
- 6) No toma medicación

¿Cambios de medicación crónica alta-reingreso? (Excluir prednisona a dosis decrecientes y antibiótico)

- 1) Si
- 2) No
- 3) No contesta
- 4) No toma medicación

¿Niveles terapéuticos de drogas, que se puedan dosificar? Eufilína, digoxína, fenitoína....

- 1) Rango terapéutico
- 2) Nivel superior o inferior al terapéutico
- 3) No practicado

ANEXO II

CUESTIONARIO RESPIRATORIO ST. GEORGE. VERSION ESPAÑOLA 3.0

A CONTINUACION ALGUNAS PREGUNTAS PARA SABER CUANTOS PROBLEMAS RESPIRATORIOS HA TENIDO DURANTE EL ULTIMO AÑO. POR FAVOR, **MARQUE UNA SOLA RESPUESTA EN CADA PREGUNTA,**

Durante el último año, ¿ha tenido tos?

Casi todos los días de la semana

Varios días a la semana

Unos pocos días al mes

Sólo cuando tuve infección en los pulmones

Nada en absoluto

2.Durante el último año, ¿ha arrancado? (sacar esputos)

Casi todos los días de la semana

Varios días a la semana

Unos pocos días al mes

Sólo cuando tuve infección en los pulmones

Nada en absoluto

3.Durante el último año, ¿ha tenido ataques de falta de respiración?

Casi todos los días de la semana

Varios días a la semana

Unos pocos días al mes

Sólo cuando tuve infección en los pulmones

Nada en absoluto

4. Durante el último año, ¿ha tenido ataques de pitos o silbidos en los pulmones?

Casi todos los días de la semana

Varios días a la semana

Unos pocos días al mes

Sólo cuando tuve infección en los pulmones

Nada en absoluto

5. Durante el último año, ¿cuántos ataques tuvo por problemas respiratorios que fueran graves muy desagradables

Más de 3 ataques

3 ataques

2 ataques

1 ataque

Ningún ataque

6. ¿Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios? (SI NO TUVO NINGUN ATAQUE SERIO VAYA DIRECTAMENTE LA PREGUNTA N°7)

Una semana o más

De 3 a 6 días

1 ó 2 días

Menos de 1 día

7. Durante el último año, ¿cuántos días buenos (con pocos problemas respiratorios) pasaba en una semana habitual?

Ninguno

1 ó 2 días

3 ó 4 días

Casi cada día

Cada día

8. Si tiene pitos o silbidos en los pulmones, ¿son peor por la mañana?(SI NO TIENE PITOS O SILBIDOS EN LOS PULMONES VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA N° 9.

No

Sí

9. ¿Cómo diría usted que está de los pulmones?

Por favor, marque una sola de las siguientes frases:

Es el problema más importante que tengo

Me causa bastantes problemas

Me causa algún problema

No me causa ningún problema

10. Si ha tenido algún trabajo remunerado, por favor marque una sola de las siguientes frases: (SI NO HA TENIDO UN TRABAJO REMUNERADO VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA N° 11)

Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar

Mis problemas respiratorios me dificultan en mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo

Mis problemas respiratorios no me afectan (o no me afectaron) en mi trabajo

11. A continuación algunas preguntas sobre las actividades que normalmente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted últimamente: **SI/ NO**

Me falta la respiración. estando sentado o incluso estirado

Me falta la respiración cuando me lavo o me visto

Me falta la respiración al caminar por dentro de casa

Me falta la respiración al caminar por fuera de casa en terreno llano

Me falta la respiración al subir un tramo de escaleras

Me falta la respiración al subir una cuesta

Me falta la respiración al hacer deporte o al jugar

12. Algunas preguntas más sobre la tos y la falta de respiración. Por favor. Marque todas las respuestas que correspondan a como está usted últimamente: **SI/NO**

Tengo dolor cuando toso

Me canso cuando toso

Me falta la respiración cuando hablo

Me falta la respiración cuando me agacho

La tos o la respiración me molestan cuando duermo

Enseguida me agoto

13. A continuación algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar. Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted últimamente: **SI/NO**

La tos o la respiración me dan vergüenza en público

Mis problemas respiratorios son una molestia para mí, mi familia, mis amigos o mis vecinos

Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar

Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios

Creo que mis problemas respiratorios no van a mejorar

Por culpa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona débil o inválida

Hacer ejercicio es peligroso para mí

Cualquier cosa me parece que es un esfuerzo excesivo

**14. A continuación algunas preguntas sobre su medicación.
SI NO ESTA TOMANDO NINGUNA MEDICACION, VAYA
DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA Nº 15**

SI/NO

Creo que la medicación me sirve de poco

Me da vergüenza tomar la medicación en público

La medicación me produce efectos desagradables

La medicación me altera mucho la vida

**15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios
pueden afectar sus actividades. Por favor, marque todas las casillas
que usted crea que son adecuadas a causa de sus problemas
respiratorios:**

SI/NO

Tardo mucho para lavarme o vestirme

Me resulta imposible ducharme o bañarme, o tardo mucho rato

Camino más despacio que los demás, o tengo que pararme a descansar

Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas, o tengo
que parar a descansar

Para subir un tramo de escaleras, tengo que ir despacio o parar

Si he de correr o caminar rápido, tengo que parar o ir más despacio

Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como subir
una cuesta, llevar cosas por las escaleras, caminar durante un buen rato,
arreglar un poco el jardín, bailar, o jugar a bolos

Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales cómo llevar
cosas pesadas, caminar a unos 7 kilómetros por hora, hacer 'Jogging',
nadar, jugar a tenis, cavar en el jardín o quitar la nieve con una pala.

Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales cómo un
trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar
deportes de competición

16. Nos gustaría saber ahora cómo sus problemas respiratorios le afectan normalmente en su vida diaria. Por favor, marque todas las respuestas que usted crea que son adecuadas a causa de sus problemas respiratorios: SI/NO

Puedo hacer deportes o jugar

Puedo salir a distraerme o divertirme

Puedo salir de casa para ir a comprar

Puedo hacer el trabajo de la casa

Puedo alejarme mucho de la cama o la silla

A CONTINUACION HAY UNA LISTA DE OTRAS ACTIVIDADES QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS PUEDEN IMPEDIRLE HACER. (NO TIENE QUE MARCARLAS, SOLO SON PARA RECORDARLE LA MANERA COMO SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS PUEDEN AFECTARLE).

Ir a pasear o sacar a pasear el perro

Hacer cosas en la casa o en el jardín

Hacer el amor

Ir a la iglesia, al bar, al club o a su lugar de distracción

Salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo

Visitar a la familia o a los amigos, o jugar con los niños

POR FAVOR, ESCRIBA AQUI CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD

IMPORTANTE QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE IMPIDAN HACER.

A continuación, ¿Podría marcar la frase (sólo una) que usted crea que describe mejor cómo le afectan sus problemas respiratorios

No me impiden hacer nada de lo que quisiera hacer

Me impiden hacer 1 o 2 cosas de las que quisiera hacer

Me impiden hacer la mayoría de cosas que quisiera hacer

Me impiden hacer todo lo que quisiera hacer

ANEXO III

ESCALA DE DISNEA MMRC ESCALA ANALÓGICA DE DISNEA

0. No siento ahogo, excepto con el ejercicio enérgico.
1. Jadeo cuando voy rápido en plano o subo una cuesta.
2. Tengo que caminar más lento que la gente de mi misma edad por ahogo o me tengo que parar para respirar cuando camino a mi propio paso en plano.
3. Me tengo que parar para respirar después de caminar unos 100 metros o después de algunos minutos en plano.
4. Me ahogo al salir de casa o al vestirme o desvestirme.

máximo

nada

ANEXO IV

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

1) Sumar 1 punto por cada una de las enfermedades siguientes:

- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardiaca
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad vascular cerebral (A.I.T. o déficit discreto)
- Demencia
- EPOC
- Enfermedad del tejido conectivo
- Úlcera péptica
- Enfermedad hepática leve (C.H. sin HTP/Hepatitis crónica)
- Diabetes en tratamiento con A.O. o insulina
- Insuficiencia renal (Creatinina 2-3 mg/dl)

2) Sumar 2 puntos por cada una de las siguientes:

- Hemiplejia
- Insuficiencia renal (Creatinina >3mg/dl o diálisis)
- Diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía
- Neoplasia
- Leucemia
- Linfoma

3) Sumar 3 puntos por:

- Cirrosis hepática con hipertensión portal.

4) Sumar 6 puntos por:

- Cáncer sólido con metástasis
- SIDA

TOTAL:

ANEXO V INDICE DE KATZ

<p>BANARSE (con esponja ,bañera o ducha). No necesita ayuda o la necesita sólo para bañarse una parte del cuerpo.</p>		
<p>VESTIRSE Prepara las prendas y se viste sin ayuda, excepto para anudarse los zapatos.</p>		
<p>IR AL W.C. Va al cuarto de baño, usa el aseo, se arregla la ropa y vuelve sin ayuda (puede emplear un bastón o un andador para soporte, y utilizar una cuña u orinal por la noche)</p>		
<p>DESPLAZARSE Entra y sale de la cama y de la silla sin ayuda (puede utilizar un bastón o andador)</p>		
<p>CONTINENCIAS Controla intestino y vejiga totalmente sin "accidentes" esporádicos</p>		
<p>ALIMENTARSE Se alimenta a sí mismo sin ayuda (excepto para cortar la carne o extender la mantequilla en el pan)</p>		
<p>TOTAL CONSERVADAS</p>		

ANEXO VI

VALORACION SOCIAL (OARS)

1.-E.Civil

- 1) Soltero/a
- 2) Casado /pareja
- 3) Viudo/a
- 4) Separado/a
- 5) Divorciado/a

2.-¿Quién vive con usted?

- | | | |
|------------|-----------------------|---------------------|
| 1)Nadie | 6)Hermanos | 11)Esposo/a e hijos |
| 2)Esposo/a | 7)Otros familiares | 12)Hijos y nietos |
| 3)Hijos | 8)Amigos | 13)Esposa y otros |
| 4)Nietos | 9)Residencia | 14)Hijos y otros |
| 5)Padres | 10)Cuidadores pagados | 15)Otros |

3.¿Cuántas personas conoce lo bastante bien como para que le visiten en su casa?.

- 1:Ninguna
- 2:1-2
- 3: 3-4
- 4:> 5
- 5: No contesta.

4.¿Cuántas veces ha hablado por teléfono con amigos y/o familiares en la última semana antes del ingreso?:

- 1: Ninguna
- 2: Una vez
- 3: 2-6 veces
- 4: Una vez al día o más
- 5:No responde.

5.¿Cuántas veces durante la semana antes de ingresar ha visto a personas que no viven con usted ?(visitas etc.)

- 1: Ninguna
- 2: Una vez
- 3: 2-6 veces semana
- 4: Una vez al día o más
- 5: No responde

6.¿ Tiene usted alguna persona en quien confiar?.

- 1: Sí
- 2: No
- 3: No responde

7.¿Se encuentra sólo?.

- 1: Sí
- 2: algunas veces
- 3: Casi nunca
- 4: No responde

8.¿Ve usted a sus amigos y familiares tan a menudo como le gustaría?.

- 1: Sí
- 2: No
- 3: No responde

9.¿Si alguna vez necesitase ayuda por encontrarse incapacitado ,tendría quien le prestase esa ayuda?.

- 1: Sí, de forma indefinida
- 2: Sí,durante un corto periodo de tiempo (<6 meses)
- 3: Sí, aunque sólo de forma pasajera (para ir al médico, a comer etc.)
- 4: No

Quien es esa persona:

Nombre_____Relación_____

ESCALA DE EVALUACION Hacer un círculo alrededor del número que mejor describa las circunstancias actuales de la persona.

1. RECURSOS SOCIALES EXCELENTES: las relaciones sociales son muy satisfactorias y amplias, al menos una persona le cuidaría indefinidamente.

2. BUENOS RECURSOS SOCIALES: las relaciones sociales son satisfactorias y adecuadas y al menos una persona le cuidaría indefinidamente o las relaciones sociales son muy satisfactorias y amplias y sólo se podría obtener ayuda a corto plazo.

3. LEVEMENTE INCAPACITADA SOCIALMENTE: las relaciones sociales son insatisfactorias, de mala calidad, escasas pero al menos una persona le cuidaría indefinidamente o las relaciones sociales son satisfactorias y adecuadas y sólo se podría obtener ayuda a corto plazo.

4. MODERADAMENTE INCAPACITADO SOCIALMENTE:
Las relaciones sociales son insatisfactorias, de mala calidad, escasas; sólo se podría obtener ayuda a corto plazo.
Las relaciones sociales son al menos adecuadas, pero sólo se podría obtener ayuda de vez en cuando.

5. GRAVEMENTE INCAPACITADO SOCIALMENTE:
Las relaciones sociales son insatisfactorias, de mala calidad, escasas y sólo se conseguiría ayuda de vez en cuando; o son al menos adecuadas pero no se conseguiría ayuda de vez en cuando.

6. TOTALMENTE INCAPACITADO SOCIALMENTE:
Las relaciones sociales son de mala calidad y no se puede conseguir ayuda.

PUNTUACION:

ANEXO VII

NIVEL SOCIOECONÓMICO

1.- ¿Ha tenido algún trabajo remunerado? ¿Cuales?

- 1) No
- 2) Labores domésticas
- 3) Trabajador manual no cualificado
- 4) Trabajador manual cualificado
- 5) Funcionario/ empleado no directivo
- 6) Funcionario/empleado directivo
- 7) Empresario autónomo
- 8) Profesión liberal

33.- Nivel educacional

- 1) Analfabeto
- 2) Sin estudios
- 3) E. Primaria/ E.G.B./1ª etapa completa
- 4) Bachillerato elemental o E.G.B. 2ª etapa completa
- 5) Formación profesional
- 6) Bachiller superior, BUP o COU
- 7) E.Universitaria

ANEXO VIII

DEPRESION

¿Se siente usted a menudo triste o deprimido?

1) Si 2) No 3) No contesta

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA (Yesavage reducido)

En conjunto, ¿está satisfecho de su vida actual?	0	1
¿Ha abandonado las actividades que antes le interesaban?	1	0
¿Piensa que su vida está vacía actualmente?	1	0
¿Se aburre a menudo?	1	0
¿Está de buen humor habitualmente?	0	1
¿Teme continuamente que le vaya a ocurrir algo malo?	1	0
¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	0	1
¿Se siente muchas veces desamparado y desvalido?	1	0
¿Se encuentra inquieto y nervioso con frecuencia?	1	0
¿Prefiere quedarse en casa a salir y hacer cosas nuevas?	1	0
¿Está preocupado por el futuro con frecuencia?	1	0
¿Cree que tiene más problemas de memoria que los demás?	1	0
¿Piensa que es agradable estar vivo a sus años?	0	1
¿Se siente inútil?	1	0
¿Se siente desesperanzado?	1	0
¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	1	0

* Sumar , más de 5 puntos son muy sugestivos de trastorno depresivo.

PUNTUACION:

ANEXO IX

DETERIORO COGNITIVO ESCALA DE PFEIFFER

- 1.Fecha de hoy: día: mes: año:
- 2.Día de la semana:
- 3.Nombre del sitio donde está:
4. Número de teléfono (o dirección) :
- 5.¿Cuántos años tiene?:
6. ¿Dónde nació?:
- 7.Nombre del presidente del gobierno:
- 8.Nombre del anterior presidente:
- 9.Apellido de la madre:
10. Restar 3 de 20 y seguir de 3 en 3 hasta el final:

TOTAL NÚMERO DE ERRORES: NIVEL DE ESTUDIOS:

- **0-2 Intacto**
- **3-4 Deterioro intelectual leve**
- **5-7 Deterioro intelectual moderado**
- **8-10 Deterioro intelectual severo**

*Permitir un error si tiene educación primaria o en personas procedentes de grupos marginados y un error menos si tiene grado medio o superior. Si no se puede pasar por deterioro cognitivo muy severo dar 10 fallos. Si es por otra causa precisar

9.ABREVIATURAS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

CNLD: Chronic Non-specific Lung Disease

COLD: Chronic Obstructive Lung Disease

VEMS: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo

FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 second

GOLD: Global Obstructive Lung Disease

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute

OMS: Organización Mundial de la Salud

FVC: Forced Expiratory Vital Capacity

ATS: American Thoracic Society

ERS: European Respiratory Society

BTS: British Thoracic Society

SEPAR: Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio

CTS: Canadian Thoracic Society

LHS: Lung Health Study

ENSE: Encuesta Nacional de Salud

NCHS: National Center for Health Statistics

INE: Instituto Nacional de Estadística

MMRC: Modified Medical Research Council

LAIA: Lung and Asthma Information Agency

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

GDR: Grupos de Diagnósticos Relacionados

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

TACAR: Tomografía Axial Computerizada de Alta Resolución

PaO₂: Presión Arterial de Oxígeno.

PaCO₂: Presión Arterial de dióxido de carbónico

mmHg: milímetros de mercurio

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

CRDQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire

ml: mililitros

OARS: Social Resources Scale of the Older Americans Research and Service Center

DE: Desviación estándar.

RIQ: Rango intercuartiles

OR: Odds Ratio

ICC: Insuficiencia cardiaca crónica

9.BIBLIOGRAFÍA

1.-Symposium CIBA 1959. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a CIBA guest symposium. *Thorax* 1959; 14: 286-99.

2. Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 133-8.

3.-Petty TL. Scope of the COPD problem in North America. Early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest* 2000; 117: 326S-31S.

4.- Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117: 354S-9S.

5.- Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive Lung Disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1683-9.

6.-Hurd, S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117:1S-4S.

7.- Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: 5S-9S.

8.- Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The cost of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119: 344-52.

9.-Mannino DM. COPD. Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002; 121: 121S-6S.

10.-Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20: 799-805.

11.-Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97: 61S-9S.

12.- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441-8.

13.- Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echagüen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL, et al. Risk factors for hospital

readmission in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2005 (en prensa).

14.- Wedzicha JA. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 631-2.

15.-Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003 ;22: 672-88.

16.- Petty TL. COPD in perspective. *Chest* 2002; 121: 116S-20S.

17.- Spurzem JR, Rennard SI Pathogenesis of COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 142-53.

18.-Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-9.

19.- Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2689-97.

20.-Pauwels RA, Buist S, Calverley PM, Jenkins CHR, Hurd S. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.

21.- GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease . Gold Workshop Report Update. *Newsletter* 2003; 3: 1-4.

22.- American Thoracic Society. COPD: Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S105.

23.-Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.

24.- Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.

25.-Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59: 1S-232S.

26.-O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society

recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004; 11: 7B-59B.

27.-O'Donell DF, Hernandez P, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Hodder R. Canadian Thoracic Society recommendations for management of COPD-2003. *Can Respir J* 2003; 10: 11A-33A.

28.- American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.

29.-Celli BR. Monitoring the progression of chronic obstructive pulmonary disease: time for a new stage system. *Eur Respir J* 1999; 9: 165-8.

30.-Marín JM. ¿Cómo evaluar la gravedad real de la EPOC?. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 235-45.

31.-Marín JM. Viejos y nuevos criterios para clasificar la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 9-15.

32.-Lacasse Y, Ferreira I, Brooks D, Newman T, Goldstein RS. Critical appraisal of clinical practice guidelines targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 69-74.

33.-MacNee W. Guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2004; 329: 361-3.

34.-Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-22.

35.-Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease?. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 329-32.

36.-Lindberg A Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005; 127: 1544-52.

37.-Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status?. *Eur Respir J* 2003; 22: 444-9.

38.-O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-42.

39.- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-7.

40.-Gómez de Argila I, Garcia C, Almagro P, Monzón H, Cuadra L, Canales L, et al. Prevalencia de bronquiectasias en enfermos hospitalizados por exacerbación de EPOC [póster]. En: IX Symposium sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Barcelona 1-2 Abril 2004.

41.-Sluiter HJ, Koeter HJ, de Monchy JG, Postma DS, de Vries K, Orie NG. The dutch hypothesis (chronic non-specific pulmonary disease) revisited. *Eur Respir J* 1991; 4: 479-89.

42.-Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component?. *Thorax* 2003; 58: 832-4.

43.-Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121:127S-30S.

44.-Polkey MI. Muscle metabolism and exercise tolerance in COPD. *Chest* 2002; 121: 131S-5S.

45.-Andreassen H, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur Respir J* 2003; 22: 2S-4S.

46.-Oudijk E-JD, Lammers J-WJ, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 5S-13S.

47.-Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 685-91.

48.-Anthonisen NR. The British hypothesis revisited. *Eur Respir J* 2004; 23: 657-8.

49.-Agustí A. EPOC, ¿adónde vamos?. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 6S-8S.

50.-Sherill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 375-87.

51.-Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the poor relation of airways obstruction?. *Thorax* 2000; 55: 78-82.

52.-Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789-94.

53.-SEPAR. (Consulta 21 de Diciembre del 2005). Disponible en:<http://www.diariomedico.com/grandeshits/especialepoc04.pdf>.

54.-Hoogendoorn M, Rutten-van Mólken, Hoogenveen RT, van Genugten, Buist S, Wouters EF, et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 223-233.

55.-Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.

56.-Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease: implications for future research. *JAMA* 2001; 285: 535-9.

57.- Marco Jordan L, Martin Berra JC, Corres Inigo M, Luque Diez R, Zubillaga Garmendia G. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población general: estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 23-7.

58.-Brotos B, Perez JA, Sanchez Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 149-52.

59.-Jaen A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo CH, Marín A. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Catalunya. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 122-8.

60.-Marco Jordan L, Zubillaga G, Tapiz V, Saenz MP, Laparra J, Altoaguirre C. Encuesta respiratoria en una población rural. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 165-71.

61.-Comité científico del estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 293-9.

62.-Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jimenez CA, Fernandez-Fau L, Viejo JL. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERCOP): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 152-8.

63.-Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERCOP en España: prevalencia de síntomas habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-66.

64.-Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-9.

65.-Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S85-S91.

66.-Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982-94.

67.-Sunyer J Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17:1024-33.

68.-Postma DS, de Vries K, Koeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 276-80.

69.- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.

70.- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation: effects on symptoms, spirometry and future trends in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381-90.

71.- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 2001; 164: 358-64.

72.-Simmons MS, Connett JE, Nides MA, Lindgren PG, Kleerup EC, Murray, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV₁: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005; 25: 1011-7.

73.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuestas nacionales de salud. [consulta 20 de Diciembre del 2005]. Disponible en http://www.msc.es/Diseno/sns/sns_sistemas_información.htm.

74.-Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla de Salut de Catalunya 1999-2001. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1999.

75.- Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla de Salut de Catalunya 2002-2005. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2004.

76.-Davis RM, Novotny TE. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S82-4.

77.-Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart

disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 649-51.

78.-Mannino DM, Browmn C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814-8.

79.-Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809-14.

80.-Smyth ET, Wright SC, Evans AE, Sinnamon DG, MacMahon J. Death from airways obstruction: accuracy of certification in Northern Ireland. *Thorax* 1996; 51: 293-7.

81.-May KL. Death certificates in asthma and COPD patients (survey of statistical data in Warsaw) *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 253-7.

82.-Vilkman S, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration* 1997; 64: 281-4.

83.-Moser KM, Shibel EM, Beamon AJ. Acute respiratory failure in obstructive lung disease. Long-term survival after treatment in an intensive care unit. *JAMA* 1973; 225: 705-7.

84.-Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 9S-18S

85.-Wise RS. Changing smoking patterns and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Prev Med* 1997; 26: 418-21.

86.-Thom TJ. International Comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 27S-34S.

87.-Weir E. COPD death rates: projecting a female trajectory. *CMAJ* 2004; 170: 334.

88.-Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos Tempus. [consulta 21 de diciembre 2005]. Disponible en <http://www.ine.es/tempus/idb/idbtabs.htm>.

89.-Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 555-69.

90.-Sin DD, Jones RL, Mannino DM, Paul Man SF. Forced expiratory volume in 1 second and physical activity in the general population. *Am J Med* 2004; 117: 270-3.

91.- Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-64.

92.-Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 491-500.

93.-Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornolt JV, Erikssen G, Thaulow E et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005; 25: 618-625.

94.-Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG. COPD mortality in Six U.S. Cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 49S-55S.

95.- Anthonisen NR. Smoking, lung function and mortality. *Thorax* 2000; 55: 729-34.

96.-Sin DD, Man FP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.

97.-Sunyer J, Ulrik CS. Level of FEV₁ as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an effect beyond smoking and physical fitness. *Eur Respir J* 2005; 25: 587-8.

98.-Sin DD, Man FP. Can inhaled steroids mend a broken heart in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25: 589-90.

99.-Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997; 52: 43-7.

100.-Antonelli Incalzi R, Fuso 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: 2794-800.

101.-Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JC, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996; 9: 431-5.

102.-Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss, Schoulen JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313-7.

103.-Vestbo J, Hansen EF. Airways hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001; 56: 11S-4S

104.-Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, the IPPB trial group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:14-20.

105.-Postma DS, Sluiter HJ. Prognosis of COPD: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 100S-5S.

106.-Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317: 1309-14.

107.-Burrows B. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago COPD series. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: S92-S94.

108.-Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-25.

109.-Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-7.

110.-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.

111.-Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1856-61.

112.-Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52:674-9.

113.-Hansen EF, Phanaret, Lauren LC, Kok-Jensen, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1267-71.

114.-Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, Carey VJ, Reilly JJ, Ginns LC, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004; 126: 1443-51.

115.-Piccioni P, Caria E, Bignamini E, Forconi G, Nebiolo F, Arossa W, et al. Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 547-55.

116.-Sunyer J, Antó JM, Mcfarlane D, Domingo A, Tobías A, Barceló MA, et al. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms

for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 851-6.

117.-Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Felez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 166: 680-5.

118.-Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-31.

119.-Asmundsson T, Kilburn KH. Survival after acute respiratory failure. 145 patients observed 5 to 8 1/2 years. *Ann Intern Med* 1974; 80: 54-7.

120.-Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895-902.

121.-Kanner RE, Renzetti D, Stanish WM, Barkman HW, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med* 1983; 74: 249-55.

122.-Kawakami Y, Kishi F, Dohsaka K, Nishiura Y, Suzuki A. Reversibility of airway obstruction in relation to prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93: 49-53.

123.- Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, Merighi V, Grandi P, Manzotti M, et al. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1994; 61: 8-13.

124.-Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smeets F, Lulling J. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994; 105: 469-74.

125.- Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98: 272-7.

126.-Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell F, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.

127.-Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 6: 1333-8.

128.-Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with

acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1995; 274: 1852-7.

129.-Pelkonen M, Notkola IL, Tukiainen H, Tervahauta M, Tuomilehto J, Nissinen A. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. Thorax 2001; 56: 703-7.

130.-Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2003; 163: 1180-6.

131.-Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003; 124: 459-67.

132.-Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J 2004; 23: 28-33.

133.-Jones NL, Burrows B, Fletcher CM. Serial studies of 100 patients with chronic airway obstruction in London and Chicago. Thorax 1967; 22: 327-35.

134.-Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. N Engl J Med 1969; 280: 397-404.

135.-Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 865-71.

136.-Boushy SF, Thompson HK Jr, North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 1373-83.

137.-Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Legge JS, Fletcher F. Chronic bronchitis--measurements and observations over 10 years. Thorax 1976; 31: 25-29.

138.-Bebout DE, Hodgkin JE, Zorn EG, Yee AR, Sammer EA. Clinical and physiological outcomes of a university-hospital pulmonary rehabilitation program. Respir Care 1983; 28: 1468-73.

139.-Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. Thorax 1987; 42: 105-10.

140.-Ashutosh K, Dunsky M. Noninvasive tests for responsiveness of pulmonary hypertension to oxygen. Prediction of survival in patients with chronic obstructive lung disease and cor pulmonale. Chest 1987; 92: 393-9.

141.-France AJ, Prescott RJ, Biernacki W, Muir AL, MacNee W. Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive lung disease? *Thorax* 1988; 43: 621-6.

142.-Sahn SA, Nett LM, Petty TL. Ten year follow-up of a comprehensive rehabilitation program for severe COPD. *Chest* 1980; 77: 311-4.

143.- Vestbo J, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Jensen G. Vital prognosis after hospitalization for COPD: a study of a random population sample. *Respir Med* 1998; 92. 772-6.

144.-James AL, Knuiman MW, Divitini ML, Musk AW, Ryan G, Bartholomew HC. Associations between white blood cell count, lung function, respiratory illness and mortality: the Busselton Health Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1115-9.

145.-Thomason MJ, Strachan DP. Which spirometric indices best predict subsequent death from chronic obstructive pulmonary disease?. *Thorax* 2000; 55:785-8.

146.-Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling COPD. *Age Ageing* 2002; 31: 137-40.

147.-Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory –to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7.

148.-Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, Stradling JR, Douglas NJ. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:341-4.

149.-Mitchell RS, Webb NC, Filley GF. Chronic obstructive pulmonary disease. Factors influencing prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 89: 878-96.

150.-Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.

151.-Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-6.

152.-Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100: 1522-7.

153.-Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 234-241

154.-Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ, et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 357-67.

155.-Menzies R, Gibbons W, Goldberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 398-405.

156.-Costello R, Deegari P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favourable prognosis. *Am J Med* 1997; 102: 239-44.

157.-Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998; 113: 1580-7.

158.-Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez 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.

159.-Vandenbergh E, Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1967; 65: 556-66.

160.-Shih S, Web CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 94: 44-8.

161.- Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest*. 2000; 118: 697-703.

162.-Lau AC, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001; 95: 876-84.

163.-Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 ;57: 137-41.

164.-Rico-Méndez FG, Barquera S, Múgica-Hernández JJ, Espinosa JL, Ortega S, Ochoa LG. Supervivencia en una cohorte con EPOC. Análisis comparativo entre el primer y tercer niveles de atención. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 260-6.

165.-Sin DD, Tu JV. Inhaled corticoids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580-4.

166.-Khilnani G, Banga A, Sharma S. Predictors of mortality of patients with acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit: a one year study. *BMC Pulm Med* 2004; 4: 12.

167.-Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the copenhagen city hearth study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-88.

168.-Ashutosh K, Haldipur C, Boucher ML. Clinical and personality profiles and survival in patients with COPD. *Chest* 1997; 111: 95-8.

169.-Braun SR, Dixon RM, Keim NL, Luby M, Anderegg A, Shrago ES. Predictive clinical value of nutritional assessment factors in COPD. *Chest* 1984; 85: 353-7.

170.-Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-6.

171.-Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004; 59: 1020-5.

172.-Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.

173.-Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809-13.

174.-Lynn J, Ely EW, Zhong Z, McNiff KL, Dawson NV, Connors A, et al. Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 91S-100S.

175.-Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD. Ambulatory Care Quality Improvement Project Investigators. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest* 2002; 122: 429-36.

176.-Roberts CM, Barnes S, Lowe D, Pearson MG. Evidence for a link between mortality in acute COPD and hospital type and resources. *Thorax* 2003; 58: 947-9.

177.-Renzetti AD Jr, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1966; 41: 115-29.

178.-Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.

179.-Wilson DO, Rogers RM, Writh EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435.

180.-Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100: 1522-7.

181.-Prescott E, Godtfredsen N, Vestbo J, Osler M. Social position and mortality from respiratory diseases in males and females. *Eur Respir J* 2003; 21: 821-6.

182.- Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998; 113: 1580-7.

183.-Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.

184.-Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988-94.

185.- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.

186.-Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43S-52S.

187.-Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113: 242S-8S.

188.-Voelkel NF, Tudor R. COPD Exacerbation. *Chest* 2000; 117: 376S-9S.

189.-Anthonisen NR. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 526-7.

190.-Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.

191.-Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.

192.-Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.

193.-Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52

194.-Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 22: 931-6.

195.-Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations, and time spent outdoors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004. *Am J Respir Cit Care Med* 2005; 171: 446-52.

196.-Andersson I, Johansson K, Larsson S, Pehrsson K. Long-term oxygen therapy and quality of life in elderly patients hospitalised due to severe exacerbation of COPD. A 1 year follow-up study.

197.- Miravittles M. Fracaso en el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 304-14.

198.-Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important?. *Eur Respir J* 2002; 36: 9S-19S.

199.-Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59: 387-95.

200.- Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 446-52.

201.- Wedzicha JA. Exacerbations. Etiology and pathophysiologic mechanisms, *Chest* 2002; 121: 136S-41S.

202.-Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48: 1204-13.

203.- Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1090-5.

204.- Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.

205.-García-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1002-7.

206.-Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varharvsky R, Dvoskin B, Leinonen M, Friedman M, Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002; 122: 1264-70.

207.-Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med* 2004; 98: 883-91.

208.-Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 388-93.

209.- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784-91.

210.-Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz C, Fernández-Fau L et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 72-9.

211.-LAIA. Lung and Asthma Information Agency [consulta 6 de Diciembre del 2006] disponible en: <http://www.laia.ac.uk/copd.htm>.

212.-American Lung Association. Epidemiology and statistics unit research and scientific affairs. Trend in chronic bronchitis and emphysema, morbidity and mortality. Disponible en www.lungusa.org/atf/cf/%7B7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256%7D/COPD1.pdflungusa.org. [consulta 24 de diciembre 2005].

213.-Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. An association between length of stay and co-morbidity in chronic airflow limitation. *Int J Qual Health Care* 2000; 12: 41-6.

214.- Vestbo J, Rasmussen FV. Respiratory symptoms and FEV₁ as predictors of hospitalization and medication in the following 12 years due to respiratory disease. *Eur Respir J* 1989; 2: 710-5.

215.-Vestbo J, Knudsen KM, Rasmussen. The value of mucus hypersecretion as a predictor of mortality and hospitalization. A 11 year register

based follow-up study of a random population sample of 876 men. *Respir Med* 1989; 83: 207-11.

216.-Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99: 595-9.

217.-Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, Chick TW, Halperin AK. A multivariate model for predicting hospital admissions for patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:82-6.

218.-Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, Chick TW, Halperin AK. A multivariate model for the prediction of relapse after outpatient treatment of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:73-7.

219.-Niewoehner DE, Collins D, Erbland ML. Relation of FEV₍₁₎ to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1201-5.

220.-Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67: 495-501.

221.-García-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100-5.

222.-Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouska I, Chrysofakis G, Samiou M, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions?. *Respir Med* 2004; 98: 178-83.

223.-Gudmundsson G Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005; 26: 414-9.

224.-Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzemblem 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.

225.-González C, Servera E, Ferris G, Blasco LM, Marín J. Factores predictivos de reingreso hospitalario en la agudización de la EPOC moderada-grave. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 502-7.

226.-Vega Reyes JA, Montero Pérez-Barquero M; Sánchez Guijo P. Factores pronósticos de reingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 293-7.

227.-Marín JM, Carrizo S, Alonso JE, Casanova C, Cote C, Celli BR. Índice BODE como predictor de riesgo de exacerbación en EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 72S

228.-Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.

229.-Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosino N. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1996; 9: 1605-10.

230.- Osman LM, Godden DJ, Friend JA, Legge Js, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 67-71.

231.-Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321:1265-8.

232.-Dahlen I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002;122:1633-7.

233.-Prescott E, Lange J. Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109-14.

234.- Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54: 737-41.

235.-Morris RD, Munasinghe RL. Geographic variability in hospital admission rates for respiratory disease among the elderly in the United States. *Chest* 1994; 106: 1172-81.

236.-Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Román P, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005; 128: 2108-2115.

237.-De Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 692-7.

238.-Roberts CM, Ryland I, Lowe D, Kelly Y, Bucknall CE, Pearson MG, Audit of acute admissions of COPD: standards of care and management in the hospital setting. *Eur Respir J* 2001; 17: 343-9.

239.-García-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000; 16:1037-42.

240.-Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 1138-42.

241.-Mushlin AI, Black ER, Connolly CA. The necessary length of hospital stay for chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266: 80-3

242.-Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing the length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD using a practice guideline. *Chest* 1997; 111: 89-94.

243.-Ministerio de Sanidad y consumo. Disponible en: http://www.msc.es/Diseno/sns /sns_sistemas_informacion.htm. [consulta 24 de diciembre 2005]

244.-Cydulka RK, McFadden ER Jr, Emerman CL, Sivinski LD, Pisanelli W, Rimm AA. Patterns of hospitalization in elderly patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1807-12.

245.-Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo hospitalario. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 375-81.

246.-Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998; 105: 366-72.

247.-Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-33.

248.-Claessens MT, Lynn J, Zhong Z, Desbiens NA, Phillips RS, Wu AW, et al. Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 146S-53S.

249.-Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1840-9.

250.-Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708-12.

251.-Kelly MG, Elborn JS. Chronic Obstructive Pulmonary Disease hospital admissions: comparing East with West. *Respir Med* 2002; 96: 841.

252.-Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnsons MK, MacGregor G, Stewart C, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2000; 55: 902-6.

253.-Skawarska E, Cohen G, Skawarski K, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 907-12.

254.-Stehr DE, Klein BJ, Murata GH. Emergency department return visits in chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychosocial factors. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1113-6.

255.-Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1197-209.

256.-Morgan MD. Preventing hospital admissions for COPD: role of physical activity. *Thorax* 2003; 58: 95-6.

257.-García-Aymerich J, Marrades RM, Monso E, Barreiro E, Farrero E, Anto JM, et al. Paradoxical results in the study of risk factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) re-admission. *Respir Med* 2004; 98: 851-7.

258.-Sukumalchantra Y, Dinakara P, Williams MH. Prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease after hospitalization for acute ventilatory failure: a three year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1996; 93: 215-22.

259.- Vandenberg E, Woestijne KP, Gyselen A. Conservative treatment of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 60-9.

260.-Sluiter HJ, Blokzijl EJ, van Dijk W, Haeringen JR, Hilvering C, Steenhuis EJ. Conservative and respirator treatment of acute respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 932-43.

261.-Bradley RD, Spencer GT, Sempler SJ. Tracheostomy and artificial ventilation in the treatment of acute exacerbations of chronic lung disease. A study in twenty-nine patients. *Lancet* 1964; 42: 854-9.

262.-Jessen O, Kristensen HS, Rasmussen K. Tracheostomy and artificial ventilation in chronic lung disease. *Lancet* 1967; 2: 9-12.

263.-Gottlieb LS, Balchum OJ. Course of chronic obstructive pulmonary disease following first onset of respiratory failure. *Chest* 1973; 63 :5-8.

264.-Warren PM, Millar JS, Flenley DC, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1: 467-71

265.-Martin TR, Lewis SW, Albert RK. The prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease after hospitalization for acute respiratory failure. *Chest* 1982; 82: 310-4.

266.-SUPPORT Principal Investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). *JAMA* 1995; 274: 1591-8.

267.-Knaus WA, Harrell FE Jr, Lynn J, Goldman L, Phillips RS, Connors AF Jr, et al. The SUPPORT prognostic model. Objective estimates of survival for seriously ill hospitalized adults. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *Ann Intern Med* 1995; 122: 191-203

268.-Rennard S. Looking at the patient--approaching the problem of COPD. *N Engl J Med* 2004; 350: 965-6.

269.-Cote CG, Celli BR. Effect of Exacerbations of COPD (AE) on the Multidimensional Body Mass Index (B), Airflow Obstruction (O), Dyspnea (D) and Exercise Capacity (E), BODE Index. *Chest* 2004; 126: 840S.

270.-Marín JM, Carrizo S, Alonso JE, Casanova C, Cote C, Celli BR. Índice BODE como predictor de riesgo de exacerbación en EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 72S

271.- Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630-636.

272.- Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128: 3810-6.

273.-Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388-93.

274.-Boushy SF, Coates EO Jr. Prognostic value of pulmonary function test in emphysema. With special reference to arterial blood studies. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 553-63.

275.-Gonzalez Constan E, Herrejon Silvestre A, Inchaurreaga Alvarez I, Palop Medina J, Blanquer Olivas R. Relacion entre la disnea y la calidad de vida con el índice de masa corporal y la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva tipo enfisema. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 370-1.

276.-Bigby J, Dunn J, Goldman L, Adams JB, Jen P, Landefeld CS, et al. Assessing the preventability of emergency hospital admissions. A method for evaluating the quality of medical care in a primary care facility. *Am J Med* 1987; 83: 1031-6.

277.-Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 580-8.

278.-Bosley CM, Corden ZM, Rees PJ, Cochrane GM. Psychological factors associated with use of nebulized therapy for COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 2346-50.

279.-Ramsey SD. Suboptimal medical therapy in COPD: exploring the causes and consequences. *Chest* 2000;117: 33S-7S.

280.-Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP. Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator inhaler use in a clinical trial. *Chest* 2000;118: 290-5.

281.-Viejo JL, Martin Escribano P, Romero S, Rodriguez Suarez JR, Sobradillo V, Valencia A. Estudio del cumplimiento del tratamiento por via inhalatoria en pacientes con enfermedad pulmonary obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 319-25.

282.-Stein RE, Gortmaker SL, Perrin EC, Perrin JM, Pless IB, Walker DK, et al. Severity of illness: concepts and measurements. *Lancet* 1987; 2: 1506-9.

283.-Deyo RA. The quality of life, research and care. *Ann Intern Med* 1991; 114: 695-6.

284.-Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-9.

285.-Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994 ; 49: 162-70.

286.-Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 36S-45S

287.- Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after

adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9:1160-6.

288.-Jones PW. Testing health status ("quality of life") questionnaires for asthma and COPD. *Eur Respir J* 1998; 11: 5-6.

289.-Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880-7.

290.-Jones PW, Kaplan RM. Methodological issues in evaluating measures of health as outcome for COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 13S-8S.

291.-Sobradillo V, Casan P. Utilidad clínica de la medición de la calidad de vida relacionada con la salud. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 197-8.

292.- Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107: 187S-93S.

293.-Grupo de trabajo calidad de vida y EPOC: Calidad de vida relacionada con la salud en la EPOC. Instrumentos de medida en España. Barcelona: MRC 1996.

294.-Testa MA, Simonson DC. Assesment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334: 835-40.

295.-Badia X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 550-6.

296.-Mahler DA. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD?. *Chest* 2000; 117: 54S-7S.

297.-McCathie HC, Spence SH, Tate RL. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur Respir J* 2002; 19: 47-53.

298.-Sanjuás C. Disnea y calidad de vida en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 485-8.

299.- Van den Boom G Rutten-van Molken MP, Tirimanna PR, van Schayck CP, Folgering H, van Weel C. Association between health-related quality of life and consultation for respiratory symptoms: results from the DIMCA programme. *Eur Respir J* 1998; 11: 67-72.

300.-Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1069-74.

301.-Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51: 44-7.

302.-Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia?. *Eur Respir J* 1996; 9: 2335-9.

303.-Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-9.

304.-Sanchez Riera H, Montemayor Rubio T, Ortega Ruiz F, Cejudo Ramos P, Del Castillo Otero D, Elias Hernandez T, et al. Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise performance, and quality of life. *Chest* 2001; 120: 748-56.

305.-Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072-9.

306.-Alonso J, Ferrer M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y salud percibida. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 580-2.

307.-Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J* 2001; 18: 69-76.

308.-Güell R, Casan P, Sangenis M, Santis J, Morante F, Borrás JM, et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 202-10.

309.-Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J* 1998; 11: 55-60.

310.-Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 785-90.

311.-Rutten-van Molken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54: 995-1003.

312.-Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85: 25S-31S.

313.-Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-30.

314.-Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 2002; 19: 405-13.

315.-Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.

316.-Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 39-43.

317.-Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, Penninx BW, de Haan M. Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD : pulmonary function and health-related quality of life. *Chest* 2001; 119:1034-42.

318.-Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1185-9.

319.-Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 841-6.

320.-Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1229-33.

321.-Altose MD. Psychophysics-an approach to the study of respiratory sensation and the assessment of dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1127-8.

322.-Boezen HM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Breathlessness in elderly individuals is related to low lung function and reversibility of airway obstruction. *Eur Respir J* 1998; 12: 805-10.

323.-Altose MD. Assessment and management of breathlessness. *Chest* 1985; 88: 77S-83S.

324.-Sweer L, Zwillich CW. Dyspnea in the patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Etiology and Management. *Clin Chest Med* 1990; 3: 417-45.

325.-Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996; 109: 1163-8.

326.-McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, McHardy GJ. Dyspnoea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br Med J* 1978; 2:241-3.

327.-Borg G. Pyscophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 114: 377-81.

328.-Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.

329.-Silvestri GA, Mahler DA. Evaluation of dyspnea in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993; 14: 393-404.

330.-Brooks SM. Surveillance for respiratory hazard. Task group on surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *American Thoracic Society News* 1982; 8: 12.

331.-Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107:162-8.

332.-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.

333.-Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-51.

334.-Birim O, Maat AP, Kappetein AP, van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Bogers AJ. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 30-4.

335.-Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1603-9.

336.-Chin MH, Goldman L. Correlates of early readmission or death in patients with congestive hearth failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1640-4.

337.-Librero J, Peiro S, Ordinana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 171-9.

338.-Grup de treball de la Societat Catalana-Balear de Geriatria i Gerontologia. Evaluació Geriàtrica Integral. Barcelona: Glosa; 1996.

339.-Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. JAMA 1998; 279:585-92.

340.-Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. JAMA 1998; 279: 1187-93.

341.-Teno JM, Harrell FE Jr, Knaus W, Phillips RS, Wu AW, Connors A Jr, et al. Prediction of survival for older hospitalized patients: the HELP survival model. Hospitalized Elderly Longitudinal Project. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 16S-24S.

342.-Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. JAMA 2001; 285: 2987-94.

343.-Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963; 185: 914-9.

344.- Fillenbaun GG. Multidimensional Functional Assessment of Older Adults: The Duke Older Americans Resources and Services Procedures. Lawrence Erlbaum Associates Publishers. Mahwah. 1988.

345.-Grau G, Eiroa P, Cayuela A. Versión española del OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire: adaptación transcultural y medida de la validez. Aten Primaria 1996; 17: 486-95.

346.-Espejo J, Martínez de la Iglesia J, Rubio V, Dueñas R, Fernández MJ, Yun A. Recursos sociales en personas de más de 60 años de edad. Relación con factores sociodemográficos y de salud (ANCO project). Aten Primaria 1998; 21: 88-96.

347.-Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 311: 552-9.

348.-Case RB, Moss AJ, Case N, McDermott M, Eberly S. Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. JAMA 1992; 267: 515-9.

349.-Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. Ann Intern Med 1992; 117:1003-9.

350.-Dickens CM, McGowan L, Percival C, Douglas J, Tomenson B, Cotter L, et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 518-22.

351.-Johnson NJ, Backlund E, Sorlie PD, Loveless CA. Marital status and mortality: the national longitudinal mortality study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 224-38.

352.-Wray NP, DeBehnke RD, Ashton CM, Dunn JK. Characteristics of the recurrently hospitalized adult. An information synthesis. *Med Care* 1988; 26: 1046-56.

353.-Gordon HS, Rosenthal GE. Impact of marital status on outcomes in hospitalized patients. Evidence from an academic medical center. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2465-71.

354. Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive hearth failure. *Am J Med* 1996; 101: 270-6.

355.-Fernández Gracia J, Martínez MA, García J, Bueno A, Lardelli P, García M. Factores asociados a la incidencia de reingresos hospitalarios. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 4-8.

356.- Epstein AM, Stern RS, Weissman JS. Do the poor cost more? A multihospital study of patients' socioeconomic status and use of hospital resources. *N Engl J Med.* 1990; 322:1122-8.

357.-Viegi G, Carrozzi L, Di Pede F, Baldacci S, Pedreschi M, Modena P, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a north Italian rural area. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 725-31.

358.-Domingo-Salvany A Alonso JM. Propuesta de un indicador de clase social basado en la educación. *Gac Sanit* 1989; 3: 320-6.

359.-Latour J, Álvarez-Dardet C. La medición del nivel socioeconómico. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 470-4.

360.-Arias LC, Borrell C. Desigualdades en la mortalidad según la educación en la ciudad de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 161-6.

361.-Segura A, Fernández E. Mortalidad y poca educación. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 177-9.

362.-Seikh, JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 6:165-73.

363.-Covinsky KE, Kahana E, Chin MH, Palmer RM, Fortinsky RH, Landefeld CS. Depressive symptoms and 3-year mortality in older hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 1999; 130: 563-9.

364.-Martínez de la Iglesia J, Onis MC, Dueñas R, Albert C, Aguado C, Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam* 2002; 12: 620-30.

365.-Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985; 87: 35-8.

366.-Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54: 688-92.

367.-Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000; 55: 1000-6.

368.-Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Ijzermans CJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412-6.

369.-Gudmunsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brondum E, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalization for COPD: A multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med* 2006; 100: 87-93.

370.-Marcantonio ER, McKean S, Goldfinger M, Kleefield S, Yurkofsky M, Brennan TA. Factors associated with unplanned hospital readmission among patients 65 years of age and older in a Medicare managed care plan. *Am J Med* 1999; 107: 13-7.

371.-Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 433-41.

372.-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.

373.-Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-4.

374.-Enrigh PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnol A, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 389-98.

375.-Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-7.

376.-Shah MR, Hasselblad V, Gheorghide M, Adams KF Jr, Swedberg K, Califf RM, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 987-93.

377.-Pitta F, Troosters T, Spuit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972-7.

378.-Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York, John Wiley & Sons Inc; 1989.

379.-Alvarez A. La investigación sobre el tabaquismo en España. *Rev Esp Salud Publica* 1999; 73: 329-32

380.-García E, Midón J, Escudero P, Mesa E, Comet V, Perlado F. Reingreso de enfermos ancianos en un servicio hospitalario de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1983; 18: 133-8.

381.-Matorras P, Alonso F, Daroca R, Diaz-Caneja N, Ledesma F, Gancedo Z. El paciente multingresado en Medicina Interna como tipo especial de readmisión hospitalaria. *An Med Intern (Madrid)* 1990; 7:353-7.

382.-Izquierdo G, Oses R, Buendía C. Característica de los pacientes geriátricos con reingresos múltiples. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1991; 26: 155-60.

383.-Sicras A, Navarro R. Valoración del reingreso hospitalario en el servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 732-5.

384.-Castells X, Riu M, Sáez M. Asociación entre la estancia media hospitalaria y la tasa de reingresos prematuros. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 566-71.

385.-Chu LW, Pei CK. Risk factors for early emergency hospital readmission in elderly medical patients. *Gerontology* 1999; 45: 220-6.

386.-Smith DM, Giobbie-Hurder A, Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG, Asch DA, et al. Predicting non-elective hospital readmissions: a multi-site study. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Readmissions. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1113-8.

387.-Anderson GF, Steinberg EP. Hospital readmission in the medicare population. *N Engl J Med* 1984; 311: 1349-53.

388.-Fisher ES, Wennberg JE, Stukel TA, Sharp SM. Hospital readmission rates for cohorts of Medicare beneficiaries in Boston and New Haven. *N Engl J Med* 1994; 331: 989-95.

389.-Panzer RJ. Hospital readmissions and quality of care. *Am J Med* 1991; 90: 665-6.

390.-Frankl SE, Breeling JL, Goldman L. Preventability of emergent hospital readmission. *Am J Med* 1991; 90: 667-74.

391.-Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wray NP, Wu L. The association between the quality of inpatient care and early readmission. *Ann Intern Med* 1995; 122: 415-21.

392.-Hofer TP, Hayward RA. Can early re-admission rates accurately detect poor-quality hospitals?. *Med Care* 1995; 33: 234-45.

393.-Welch HG. Questions about the value of early intervention. *N Engl J Med* 1996; 334: 1441-7.

394.-García C. Los reingresos hospitalarios como indicador de calidad. *Todo Hospital*. 1997; 138: 35-9.

395.-Conesa A, Prat A, Lledó R, Asenjo MA. El reingreso hospitalario como indicador de calidad. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 317.

396.-Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1074-81.

397.-Rosenberg AL, Watts C. Patients readmitted to ICUs. A systematic review of risk factors and outcomes. *Chest* 2000; 118: 492-502.

398.-Choi PP, Day A, Etchells E. Gaps in the care of patients admitted to hospital with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 2004; 170: 1409-13.

399.-Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax* 2002; 57: 29-33.

400.-Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birth weight and adult lung function controlling for maternal factors. *Thorax* 2003; 58: 1061-5.

401.-Benach J, Amable M. Las clases sociales y la pobreza. *Gac Sanit* 2004; 18: 16S-23S.

402.-Blazer DG, Sachs-Ericsson N, Hybels CF. Perception of unmet basic needs as a predictor of mortality among community-dwelling older adults. *Am J Public Health* 2005; 95: 299-304.

403.-Williams RB, Barefoot JC, Califf RM, Haney TL, Saunders WB, Pryor DB, et al. Prognostic importance of social and economic resources

among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* 1992; 267: 520-4.

404.-Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, Mulrow CD, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 765-76.

405.-U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 760-4.

406.-Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJ, Wallace RB. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA* 1998; 279: 1720-6.

407.-Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1761-8.

408.-Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EH. Disability and depression among high utilizers of health care. A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 91-100.

409.-Roose SP, Glassman AH, Seidman SN. Relationship between depression and other medical illnesses. *JAMA* 2001; 286: 1687-90.

410.-Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1919-24.

411.-Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337-41.

412.-Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.

413.-Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 613-7.

414.-Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden LH, Cuffe MS, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849-56.

415.-Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, teVelde A, Simeone C, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-33.

416.-Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2024-8.

417.-Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1005-12.

418.-Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1621-7.

419.-Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1894-8.

420.-Chetta A, Foresi A, Marangio E, Olivieri D. Psychological implications of respiratory health and disease. *Respiration* 2005; 72: 210-5.

421.-Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127: 1205-11.

422.-Williams JW Jr, Noel PH, Cordes JA, Ramirez G, Pignone M. Is this patient clinically depressed?. *JAMA* 2002; 287: 1160-70.

423.-Bula CJ, Wietlisbach V, Burnand B, Yersin B. Depressive symptoms as a predictor of 6-month outcomes and services utilization in elderly medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2609-15.

424.-Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewit LM. Effects of pulmonary rehabilitation in on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-32.

425.-Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999; 116: 1632-7.

426.-Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333:1190-5.

427.-Naylor MD, Brooten D, Campbell R, Acobsen BS, Mezey MD, Pauly MV, et al. Comprehensive discharge planning and home follow-up of hospitalized elders: a randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 281: 613-620.

428.-Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SF. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and

chronic obstructive pulmonary disease: a population based study. *Am J Med* 2002; 112: 120-5.

429.-Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beaupre A, Begin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 585-91

430.-Pascual-Pape T, Badia JR, Marrades RM, Hernández C, Ballester E, Fornas C, et al. Resultados de dos programas con intervención domiciliaria dirigidos a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica evolucionada. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 408-11.

431.-Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004; 329: 1209-14.