

## GRAVEDAD DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR EPOC AGUDIZADA EN EL ENSAYO CLÍNICO SLICE

S. Marín-Romero<sup>1</sup>, L. Jara-Palomares<sup>1, 2</sup>, C. Rodríguez Calle<sup>3</sup>, E. Tabernero<sup>4</sup>, A. Hernando<sup>5</sup>, D. Velasco Álvarez<sup>3</sup>, B. Pintado Cort<sup>3</sup>, A. Pérez Figuera<sup>3</sup>, R. Morillo Guerrero<sup>3</sup>, D. Jiménez<sup>2, 3, 6</sup>.

<sup>1</sup>Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>3</sup>Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España.

<sup>4</sup>Neumología. Hospital Universitario Cruces, Biocruces-Bizkaia, Barakaldo, España.

<sup>5</sup>Neumología. Hospital Doce de Octubre, Madrid, España.

<sup>6</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

### RESUMEN

**Introducción:** Hay poca información actualizada sobre las características clínicas y la gravedad de los pacientes con EPOC que ingresan por una agudización. Nuestro objetivo fue caracterizar a los pacientes que ingresan por agudización de EPOC según la limitación al flujo aéreo: obstrucción leve (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo [VEF1]  $\geq$  80%); moderada (VEF1 50 - 79%); grave (VEF1 30 - 49%); o muy grave (VEF1  $<$  30%).

**Métodos:** Realizamos un análisis post-hoc del ensayo clínico multicéntrico SLICE (Significance of Pulmonary Embolism in COPD Exacerbations), que reclutó pacientes consecutivos con agudización de EPOC que requirieron ingreso en 18 hospitales españoles en el periodo comprendido entre septiembre de 2014 y julio de 2020.

**Resultados:** Incluimos 737 pacientes, con una edad media (DE) de  $70,2 \pm 9,9$  años, y un predominio de hombres (73,5%). La espirometría clasificó a los pacientes con obstrucción leve, moderada, grave o muy grave en el 8%, 31,5%, 45% y el 15,5%, respectivamente. Al comparar a los pacientes de acuerdo al grado de obstrucción, observamos que los pacientes con mayor obstrucción al flujo aéreo eran más jóvenes (leve:  $71,7 \pm 8,8$ , moderada:  $72,4 \pm 10$ , grave:  $70,2 \pm 9,8$ , muy grave:  $66,6 \pm 9,2$ ;  $p < 0,001$ ), presentaban más insuficiencia respiratoria crónica (37,3% vs. 30,2% vs. 44,9% vs. 64,3%;  $p < 0,001$ ), presentaban más cianosis (5,8% vs. 5,9% vs. 8,5% vs. 15,3%;  $p < 0,001$ ), presentaron mayor porcentaje de agudizaciones y estaban más taquicárdicos a su llegada al centro hospitalario ( $92 \pm 16$  latidos por minuto [lpm] vs.  $94 \pm 18$  vs.  $96 \pm 18$  lpm vs.  $99 \pm 18$  lpm;  $p < 0,001$ ). Además, la gasometría arterial al ingreso mostraba un pH menor y una pCO<sub>2</sub> mayor cuanto más grave era la obstrucción al flujo aéreo ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo se asocia con la forma de presentación y el resultado de la gasometría arterial del paciente con agudización de EPOC que requiere ingreso hospitalario.

**Palabras clave:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), agudización, hospitalización, espirometría.

### SEVERITY OF PATIENTS ADMITTED FOR ACUTE COPD IN THE SLICE CLINICAL TRIAL

#### ABSTRACT

**Introduction:** There is little up-to-date information on the clinical characteristics and severity of COPD patients admitted for an exacerbation. Our objective was to characterize patients admitted due to COPD exacerbation according to airflow limitation: mild obstruction (Forced Expiratory Volume in 1 second [FEV1]  $\geq$  80%); moderate (FEV1 50 - 79%); severe (FEV1 30 - 49%); or very severe (FEV1  $<$  30%).

**Methods:** We performed a post-hoc analysis of the multicenter clinical trial SLICE (Significance of Pulmonary Embolism in COPD Exacerbations), which recruited consecutive patients with COPD exacerbation who required admission to 18 Spanish hospitals in the period between September 2014 and July 2020.

**Results:** We included 737 patients, with a mean (SD) age of  $70.2 \pm 9.9$  years, and a predominance of men (73.5%). Spirometry classified patients with mild, moderate, severe, or very severe obstruction in 8%, 31.5%, 45%, and 15.5%, respectively. When comparing the patients according to the degree of obstruction, we observed that the patients with greater airflow obstruction were younger (mild:  $71.7 \pm 8.8$ , moderate:  $72.4 \pm 10$ , severe:  $70.2 \pm 9.8$ , very severe:  $66.6 \pm 9.2$ ;  $p < 0.001$ ), had more chronic respiratory failure (37.3% vs. 30.2% vs. 44.9% vs. 64.3%;  $p < 0.001$ ), had more cyanosis (5.8% vs. 5.9% vs. 8.5% vs. 15.3%;  $p < 0.001$ ), had a higher percentage of exacerbations and were more tachycardic on arrival at the center hospital ( $92 \pm 16$  beats per minute [bpm] vs.  $94 \pm 18$  vs.  $96 \pm 18$  bpm vs.  $99 \pm 18$  bpm;  $p < 0.001$ ). In addition, arterial blood gases on admission showed a lower pH and a higher pCO<sub>2</sub> the more severe the airflow obstruction was ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The severity of the airflow obstruction is associated with the form of presentation and the result of the arterial blood gases of the patient with COPD exacerbation who requires hospital admission.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exacerbation, hospitalization, spirometry.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una entidad compleja que se caracteriza por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible, progresiva y prevenible, y que tiene una presentación clínica heterogénea<sup>1</sup>. La prevalencia de la EPOC no es bien conocida, con unas cifras que oscilan entre el 7,8% y el 19,7% en función del país analizado<sup>2</sup>. Según la iniciativa BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease Initiative), el número de casos de EPOC detectados en 2010 fue de 384 millones, con una prevalencia global de 11,7%<sup>3</sup> y aproximadamente 3 millones de muertes anuales secundarias a esta patología<sup>4</sup>. Todo ello se traduce en un gasto sanitario anual sustancial; en Europa la EPOC supone el 56% del gasto total generado por enfermedades respiratorias y 6% del gasto en sanidad, lo que equivale a 38600 millones de euros al año<sup>5</sup>.

Las agudizaciones de la EPOC deterioran la salud del paciente, alteran el control de síntomas de la enfermedad y aceleran su progresión, lo que aumenta la mortalidad. Todo ello motiva un incremento de la demanda asistencial con la consiguiente repercusión socioeconómica<sup>6, 7</sup>. El síndrome de agudización de EPOC (SAE) se define como un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente, y que se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo<sup>8</sup>.

Aunque conocemos cada vez más las características de los pacientes con EPOC evaluados y seguidos de forma ambulatoria, disponemos de pocos datos de aquellos pacientes que requieren ingreso hospitalario por una agudización. El estudio AUDIPOC<sup>9</sup> fue una auditoría clínica de ámbito nacional que describió las características de 5.178 pacientes ingresados por agudización de EPOC en 129 hospitales españoles. Este trabajo analizó el tipo de atención médica proporcionada y la situación clínica de los pacientes al ingreso, pero no las características de la agudización según la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Por todo ello, nos planteamos analizar las características clínicas de pacientes ingresados por agudización de EPOC según la limitación al flujo aéreo de acuerdo a los criterios de la guía GOLD[2].

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio y selección de pacientes:

Este trabajo es un análisis *post-hoc* del ensayo clínico multicéntrico SLICE, que aleatorizó pacientes consecutivos de 18 hospitales españoles ingresados por agudización de EPOC a la búsqueda activa de la tromboembolia de pulmón (TEP) o a manejo convencional.

En este ensayo clínico participaron Servicios de Neumología y Medicina Interna de 18 centros españoles. La gran mayoría de los pacientes fueron reclutados en el Servicio de Urgencias de los hospitales participantes, una vez que se confirmaban los criterios de inclusión/exclusión. El protocolo y el análisis principal del ensayo clínico ya han sido publicados<sup>10, 11</sup>. Se incluyeron pacientes consecutivos hospitalizados por agudización de EPOC sin sospecha inicial de tromboembolia de pulmón. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años; aquellos con diagnóstico de EPOC no confirmado por espirometría; pacientes en los que no se obtuvo consentimiento informado para participar en el ensayo clínico; y los casos de agudización de EPOC secundaria a neumonía o neumotórax, o con necesidad de ventilación mecánica invasiva en el momento de ingreso hospitalario.

### Recogida de datos y seguimiento:

En todos los pacientes se recogieron variables clínicas que se consideraron relevantes como factores de riesgo, determinantes o agravantes de la agudización. Entre ellas se encuentran la edad, sexo, comorbilidades (insuficiencia cardíaca o consumo de tabaco acumulado/índice de paquetes año), grado de obstrucción al flujo aéreo y síntomas o signos clínicos al ingreso.

El objetivo primario de este estudio fue comparar las características clínicas, analíticas y de gasometría de los pacientes que ingresan por agudización de EPOC en función del grado de obstrucción al flujo aéreo de acuerdo con la guía GOLD: leve si el volumen espirado en el primer segundo (VEMS) medido por espirometría era  $\geq 80\%$  del valor teórico; moderado si era del 50-79% del teórico; grave si se situaba entre el 30 - 49%; y muy grave si el VEMS era  $< 30\%$  del teórico estimado [2]. La insuficiencia respiratoria aguda se definió como presión parcial de oxígeno inferior a 60 mmHg obtenida mediante gasometría arterial o saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría menor a 92% respirando aire ambiente. El estudio siguió los principios éticos de acuerdo con la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del comité ético de los centros participantes.

### Análisis estadístico:

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) y las variables categóricas por frecuencia y porcentaje. La comparación de las variables categóricas se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado, y en el caso de encontrar valores esperados  $\leq 5$  en menos del 20% de las celdas de la tabla de contingencia aplicamos el test exacto de Fisher. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba ANOVA. En todos los análisis consideramos como estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS, versión 20,0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

### RESULTADOS

Desde septiembre de 2014 hasta julio de 2020, se identificaron un total de 1.003 pacientes, pero 257 no se incluyeron en el ensayo (236 por no cumplir algún criterio de inclusión o tener algún criterio de exclusión, y 21 pacientes fueron elegibles, aunque finalmente no se aleatorizaron). Se aleatorizaron 746, aunque tres pacientes revocaron el consentimiento para utilizar sus datos y otros 6 se excluyeron de los análisis por no cumplir criterios de inclusión (4 realizaban previamente tratamiento anticoagulante y 2 se aleatorizaron por error), obteniendo una muestra final de 737 pacientes.

Todos los pacientes eran caucásicos, con un predominio de hombres (73,5%) y una edad media (+ DE) de 70,2 ± 9,9 años. En cuanto al hábito tabáquico, casi un tercio de los pacientes (31,2%) eran fumadores activos, con un consumo medio de 58,3 ± 26,8 paquetes/año. En el momento de ingreso, el síntoma más frecuente fue la disnea (735 pacientes; 99,9%). El porcentaje de pacientes con disnea grado 1, 2, 3 o 4 de la escala de disnea mMRC (*modified Medical Research Council*) fue de 0,4%, 4,3%, 37,2% y 58,1%, respectivamente. Un 38,1% (n = 279) de los pacientes tenía insuficiencia respiratoria aguda, 35,8% (n = 264) taquicardia (definida como frecuencia cardíaca > 100 lpm) y un 21,3% (n = 143) presentaba uso de musculatura accesoria. El 34,7% (n = 256) presentaba aumento del volumen del esputo, siendo purulento en el 6,5% (n = 48) de los pacientes. La cianosis estuvo presente en el 8,6% (n = 60) de los casos. Un 34,6% de los pacientes había recibido antibioterapia el mes previo al ingreso, el 33,9% (n = 250) había presentado 2 o más exacerbaciones el año previo y el 18% (n = 133) de los pacientes refería inmovilización el mes previo al ingreso. En la **Tabla 1** se describen las características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso.

Respecto a las características basales de la EPOC, 59 pacientes presentaban una obstrucción al flujo aéreo leve (8,0%), 232 presentaban obstrucción moderada (31,5%), 332 presentaban una obstrucción grave (45,0%) y 114 presentaban una obstrucción muy grave (15,5%). Los valores de espirometría forzada de los pacientes se recogen en la **Tabla 2**. En cuanto al tratamiento crónico previo a la hospitalización, los inhaladores de acción corta más usados fueron los beta-adrenérgicos de acción corta (SABA), pautados en el 64,3% (n = 474) de los pacientes, frente al 23,2% (n = 171) que empleaba antimuscarínicos de acción corta (SAMA).

**Tabla 1:** Características demográficas y clínicas de pacientes incluidos en el estudio.

	Total (n = 737)
Sexo masculino, n (%)	542 (73,5)
Edad, media (DE)	70,2 (9,87)
Edad ≥75 años, n (%)	270 (36,6)
Fibrilación auricular, n (%)	12 (1,7)
Antecedentes ETV, n (%)	25 (3,4)
Cáncer, n (%)	26 (3,5)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	98 (13,3)
Tabaquismo activo, n (%)	230 (31,2)
Paquetes/año, media (DE)	58,3 (26,8)
Oxigenoterapia, n (%)	308 (42,7)
VMNI, n (%)	82 (11,4)
AOS, n (%)	111 (15,1)
CPAP, n (%)	85 (11,5)
Exacerbación en el año previo al ingreso, n (%)	436 (59,2%)
<b>Signos y Síntomas al ingreso</b>	
Disnea, n (%)	735 (99,9)
Disnea ≥2mMRC, n (%)	732 (99,4)
Incremento volumen esputo, n (%)	256 (34,7)
Purulencia esputo, n (%)	48 (6,5)
Cianosis, n (%)	60 (8,6)
Edemas, n (%)	134 (18,2)
Asterixis, n (%)	39 (6,0)
Uso de musculatura accesoria, n (%)	143 (21,3)
Discordancia toraco-abdominal, n (%)	37 (5,7)
Hemoptisis, n (%)	7 (0,9)
Inmovilización último mes, n (%)	133 (18)
Antibiótico mes anterior, n (%)	255 (34,6)
Frecuencia cardíaca (lpm), media (DE)	94,41 (17,8)
Frecuencia cardíaca > 100 lpm, n (%)	264 (35,8)
Tensión arterial sistólica (mmHg), media (DE)	138 (22,0)
Tensión arterial sistólica (mmHg) >100, n (%)	20 (2,7)
Saturación de oxígeno, media (DE)	89,8 (7,0)
Saturación de oxígeno <90%, n (%)	279 (38,1)
Frecuencia respiratoria (rpm), media (DE)	23,3 (5,7)
Temperatura (Celsius), media (DE)	36,4 (0,6)

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva; AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; mMRC: Modified Medical Research Council.

El 90,4% (n = 666) de los pacientes se encontraba en tratamiento con beta- adrenérgicos de acción larga (LABA), 85,8% (n = 632) con antimuscarínicos de acción larga (LAMA) y el 73,8% (n = 544) estaban en tratamiento con corticoides inhalados. El 41,8% (n = 308) de los pacientes recibía oxigenoterapia crónica domiciliaria y un 11,1% (n = 82) recibía ventilación mecánica no invasiva. De acuerdo al grado de obstrucción, los pacientes con obstrucción más grave tenían pauta oxigenoterapia (37,3% de casos leves; 30,2% de moderados; 44,9% de graves y 64,3% de muy graves; p < 0,001) y ventilación no invasiva domiciliarias (3,4%; 7,1%; 11,1% y 25%, respectivamente; p < 0,001) con más frecuencia. Los pacientes con EPOC leve precisaban oxigenoterapia domiciliaria debido a la presencia de comorbilidades: insuficiencia cardíaca asociada, obesidad y episodios de exacerbaciones frecuentes.

**Tabla 2:** Valores de espirometría forzada de los pacientes en situación de estabilidad clínica (previa al ingreso).

	Obstrucción leve (≥80%) (n=59)	Obstrucción moderada (50-79%) (n=232)	Obstrucción grave (30-49%) (n=332)	Obstrucción muy grave (<30%) (n=114)	Total (n=737)	Valor p
FEV1 (cc), media (DE)	1644 (702)	1483 (483)	999 (245)	659 (196)	1138 (484)	< 0,001
FEV1 (%), media (DE)	0,91 (0,08)	0,61 (0,08)	0,40 (0,06)	0,23 (0,01)	0,46 (0,17)	< 0,001
FVC (cc), media (DE)	2867 (1161)	2718 (883)	2362 (701)	1909 (675)	2432 (839)	< 0,001

FEV1: Volumen Espirado Forzado en el Primer Segundo; FVC: Capacidad Vital Forzada.

La VMNI de los pacientes con EPOC leve (3,4%) fue por síndrome obesidad hipoventilación concomitante. Los pacientes más obstruidos presentaban más inmovilización en el mes previo al ingreso (8,5%; 12,9%; 18,7% y 31,6%, respectivamente; p < 0,001). En la **Tabla 3** se recoge la información relacionada con el tratamiento domiciliario.

La **Tabla 4** recoge las características clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes de acuerdo al grado de obstrucción al flujo aéreo. La edad fue de 71,7 ± 8,8 años en pacientes con obstrucción leve, de 72,4 ± 10,0 en pacientes con obstrucción moderada, de 70,2 ± 9,8 años en pacientes con obstrucción grave y de 66,6 ± 9,2 años en los casos de obstrucción muy grave (p < 0,001). En cuanto a la relación del grado de obstrucción y los síntomas, la cianosis y la taquicardia fueron más frecuentes a mayor grado de obstrucción (p < 0,05), y el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación en el año previo fue mayor a más obstrucción, con un 54,2%, 50,4%, 62,3% y 70,2% en los pacientes con obstrucción leve, moderada, grave y muy grave, respectivamente (p < 0,05) (**Tabla 4**).

**Tabla 3:** Tratamiento previo relacionado con la EPOC en fase de estabilidad clínica

	Total (n = 737)
SABA, n (%)	474 (64,3)
SAMA, n (%)	171 (23,2)
LABA, n (%)	666 (90,4)
LAMA, n (%)	632 (85,8)
ICS, n (%)	544 (73,8)
Corticoides orales, n (%)	41 (5,6)
Oxigenoterapia crónica domiciliaria, n (%)	308 (41,8)
Ventilación mecánica no invasiva, n (%)	82 (11,1)

SABA: Beta- adrenérgicos de acción corta; SAMA: anticolinérgicos de acción corta; LABA: Beta- adrenérgicos de acción larga; LAMA: anticolinérgicos de acción larga. ICS: corticoides inhalados.

No encontramos diferencias entre los cuatro grupos en el resto de variables analizadas como el sexo, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y uso de musculatura accesoria al ingreso, tabaquismo, disnea basal, características del esputo, antecedente de cáncer o insuficiencia cardiaca y empleo de antibiótico el mes previo.

El 27,8% (n = 206) de los pacientes presentaron alteraciones radiológicas al ingreso, pero no se detectaron diferencias significativas en relación con la gravedad de la EPOC. En cuanto a los parámetros analíticos, la trombocitosis fue significativamente mayor en pacientes con obstrucción más grave (221,3 × 10<sup>9</sup>/L ± 74,9 en pacientes con obstrucción leve, 237,0 × 10<sup>9</sup>/L ± 76,7 × 10<sup>9</sup>/L con moderada; 259,1 × 10<sup>9</sup>/L ± 90,0 × 10<sup>9</sup>/L con grave y 260,55 × 10<sup>9</sup>/L ± 98,7 × 10<sup>9</sup>/L en pacientes con obstrucción muy grave; p < 0,001). Los valores medios de creatinina fueron significativamente mayores en pacientes con menor obstrucción (0,91 mg/dl en pacientes con obstrucción leve vs. 0,79mg/dl en pacientes con obstrucción muy grave; p = 0,012). En la gasometría arterial al ingreso, encontramos un pH significativamente menor y una pCO2 significativamente mayor en los pacientes con obstrucción más grave (p < 0,001). El pH medio fue de 7,42 en aquellos con obstrucción leve; 7,41 en pacientes con obstrucción moderada, y de 7,39 en caso de obstrucción grave y muy grave. La pCO2 media fue de 42,18 mmHg; 45,13 mmHg; 50,08 mmHg y de 54,54 mmHg en pacientes con obstrucción leve, moderada, grave y muy grave, respectivamente. Sin embargo, los pacientes con menor obstrucción presentaron valores medios de pO2 menores en el momento de ingreso: 63,0 mmHg; 63,1 mmHg, 65,4 mmHg, 66,8 mmHg, respectivamente. Los hallazgos analíticos al ingreso se describen en la **Tabla 5**.

**Tabla 4:** Características de los pacientes de acuerdo a su grado de obstrucción.

	<b>Obstrucción leve (≥80%) (n = 59)</b>	<b>Obstrucción moderada (50-79%) (n = 232)</b>	<b>Obstrucción grave (30-49%) (n = 332)</b>	<b>Obstrucción muy grave (&lt;30%) (n = 114)</b>	<b>Valor p</b>
Sexo masculino, n (%)	43 (72,9)	158 (68,1)	332 (75,6)	114 (78,9)	0,066
Edad, media (DE)	71,7 (8,8)	72,4 (10,0)	70,2 (9,8)	66,6 (9,2)	< 0,001
Edad ≥75 años, n (%)	25 (42,4)	104 (44,8)	112 (33,7)	29 (25,4)	< 0,001
Fibrilación auricular, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	9 (2,8)	2 (1,9)	0,071
Antecedentes ETV, n (%)	3 (5,1)	11 (4,7)	7 (2,1)	4 (3,5)	0,177
Cáncer, n (%)	3 (5,1)	8 (3,4)	10 (3,0)	5 (4,4)	0,756
Insuficiencia cardíaca, n (%)	8 (13,6)	29 (12,5)	45 (13,6)	16 (14,0)	0,924
Tabaquismo, n (%)	18 (30,5)	81 (34,9)	97 (29,2)	34 (29,8)	0,409
Paquetes/año, media (DE)	55,2 (28,2)	55,4 (25,5)	61,3 (28,3)	58,3 (25)	0,312
Oxigenoterapia, n (%)	22 (37,3)	68 (30,2)	146 (44,9)	72 (64,3)	< 0,001
VMNI, n (%)	2 (3,4)	16 (7,1)	36 (11,1)	28 (25,0)	< 0,001
AOS, n (%)	10 (16,9)	33 (14,2)	55 (16,6)	13 (11,4)	0,407
CPAP, n (%)	8 (80,0)	24 (72,7)	41 (74,5)	12 (92,3)	0,362
Exacerbación en el año previo al ingreso, n (%)	32 (54,2%)	117 (50,4%)	207 (62,3%)	80 (70,2%)	0,002
<b>Signos y Síntomas al ingreso</b>					
Disnea, n (%)	59 (100)	231 (99,6)	331 (100)	114 (100)	0,465
Disnea ≥2 mMRC, n (%)	58 (98,3)	231 (99,6)	330 (99,7)	113 (99,2)	0,06
Incremento volumen esputo, n (%)	26 (44,1)	83 (35,8)	113 (34)	34 (29,8)	0,327
Purulencia esputo, n (%)	5 (8,5)	11 (4,7)	21 (6,3)	11 (9,6)	0,308
Cianosis, n (%)	3 (5,8)	13 (5,9)	27 (8,5)	17 (15,3)	0,011
Edemas, n (%)	14 (23,7)	41 (17,7)	56 (16,9)	23 (20,2)	0,673
Asterixis, n (%)	1 (2,5)	8 (3,8)	22 (7,5)	8 (7,5)	0,134
Uso de musculatura accesoria, n (%)	6 (14,0)	38 (17,5)	71 (23,5)	28 (25,7)	0,078
Discordancia toraco-abdominal, n (%)	2 (5,0)	10 (4,7)	16 (5,5%)	9 (8,4%)	0,387
Hemoptisis, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	4 (1,2)	1 (0,9)	0,799
Inmovilización último mes, n (%)	5 (8,5)	30 (12,9)	62 (18,7%)	36 (31,6%)	< 0,001
Antibiótico mes anterior, n (%)	17 (28,8)	73 (31,5)	116 (34,9)	49 (43,0)	0,071
Frecuencia cardíaca (lpm), media (DE)	92 (16)	94 (18)	96 (18)	99 (18)	0,024
Frecuencia cardíaca > 100 lpm, n (%)	16 (27,6)	72 (31,0)	125 (37,7)	51 (44,7)	0,015
Tensión arterial sistólica (mmHg), media (DE)	134,3 (18,3)	138,9 (22,2)	139 (21)	137 (24,1)	0,651
Tensión arterial sistólica (mmHg) >100, n (%)	0 (0,0)	9 (3,9)	7 (2,1)	4 (3,5)	0,64
Saturación de oxígeno, media (DE)	90,2 (6,0)	89,8 (6,5)	89,8 (6,8)	89,5 (8,7)	0,836
Saturación de oxígeno <90%, n (%)	21 (35,6)	89 (38,9)	130 (39,3)	39 (34,5)	0,667
Frecuencia respiratoria (rpm), media (DE)	21,1 (6,0)	23,4 (5,8)	23,5 (5,6)	23,7 (4,9)	0,53
Temperatura (Celsius), media (DE)	36,3 (0,6)	36,4 (0,6)	36,3 (0,6)	36,3 (0,6)	0,655
<b>ETV:</b> Enfermedad Tromboembólica Venosa; <b>VMNI:</b> Ventilación Mecánica No Invasiva; <b>AOS:</b> Apnea Obstructiva del Sueño; <b>CPAP:</b> presión positiva continua en la vía aérea. <b>Lpm:</b> latidos por minuto.					

**Tabla 5:** Hallazgos analíticos al ingreso de los pacientes de acuerdo a su grado de obstrucción.

	<b>Obstrucción leve (≥80%) (n = 59)</b>	<b>Obstrucción moderada (50-79%) (n = 232)</b>	<b>Obstrucción grave (30-49%) (n = 332)</b>	<b>Obstrucción muy grave (&lt;30%) (n = 114)</b>	<b>Total (n=737)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Analítica</b>						
Hemoglobina, media (DE)	14,1 (1,8)	14,3 (1,9)	14,2 (2,0)	13,9 (1,9)	13,9 (1,9)	0,214
Plaquetas, media (DE)	221,3 (74,9)	237,4 (76,7)	259,1 (90,0)	260,5 (98,7)	249,5 (87,1)	<b>0,001</b>
Leucocitos, media (DE)	12,4 (15,0)	10,15 (3,6)	11,1 (4,7)	1,2 (4,7)	10,9 (6,0)	0,538
PCR, media (DE)	24,8 (33,7)	41,5 (66,2)	37,4 (56,7)	34,4 (46,6)	37,2 (57,2)	0,862
Fibrinógeno, media (DE)	570,1 (209,5)	518,9 (170,4)	528,5 (177,7)	493,3 (184,3)	521,9 (178,2)	0,32
Creatinina, media (DE)	0,91 (0,3)	0,88 (0,3)	0,9 (0,3)	0,79 (0,2)	0,87 (0,3)	<b>0,012</b>
Troponina, media (DE)	3,7 (11,4)	2,3 (10,6)	4,0 (12,3)	2,5 (6,2)	3,20 (11,0)	0,558
BNP, media (DE)	1336,4 (2134,7)	568,9 (895,6)	1397,7 (4647,0)	514,2 (826,3)	961,4 (3175,3)	0,16
Dímero D, media (DE)	1571 (2925)	1381 (6233)	1029 (2760)	1116 (2680)	1199 (4178)	0,655
<b>Gasometría arterial</b>						
pO <sub>2</sub> , media (DE)	63 (19,3)	63,1 (21,1)	65,5 (23,3)	66,8 (29,7)	64,7 (23,5)	0,314
pCO <sub>2</sub> , media (DE)	42,2 (12,3)	45,1 (11,7)	50,1 (14,8)	54,54 (16,2)	48,6 (14,4)	<b>&lt;0,001</b>
pH, media (DE)	7,42 (0,06)	7,41 (0,58)	7,39 (0,06)	7,39 (0,07)	7,4 (0,06)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BNP: Péptido Natriurético Cerebral; pO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; pCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.</b>						

## DISCUSIÓN

Este trabajo ha permitido caracterizar a los pacientes ingresados por agudización de EPOC según la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Los pacientes con mayor obstrucción al flujo aéreo fueron más jóvenes, presentaron con más frecuencia cianosis y taquicardia a su llegada al centro hospitalario y habían presentado más exacerbaciones en el año previo. Asimismo, presentaron niveles mayores de plaquetas y menores niveles de creatinina, junto a un menor pH y una mayor pCO<sub>2</sub> en la gasometría arterial.

Los datos de nuestro estudio complementan otros trabajos publicados previamente. En un estudio retrospectivo de 1.452 pacientes que requirieron ingreso por agudización de EPOC, Montserrat-Capdevila *et al.* encontraron una prevalencia de obstrucción al flujo aéreo moderada similar a la de nuestra cohorte (16), con un 35,3% (frente al 31,5% en nuestro estudio), aunque encontraron un menor porcentaje de pacientes con obstrucción grave (9,4%) y muy grave (4,4%) (frente al 45% y 15,5% en nuestra serie).

Datos que ponen de manifiesto una mayor tasa de ingresos por agudización de EPOC graves y muy graves en nuestro medio. El estudio AUDIPOC<sup>9</sup>, que incluyó 5.178 pacientes ingresados por agudización de EPOC, encontró características similares a las de nuestro trabajo en cuanto a la distribución por sexo, edad y hábito tabáquico: un 87% fueron hombres, con edad media de 75 años (68 - 80) y un 30% fumadores activos. Característicamente en nuestra cohorte, la edad de los pacientes con obstrucción muy grave es ligeramente inferior a aquellos con obstrucción menor. Estos hallazgos podrían justificarse porque los pacientes jóvenes con obstrucción leve o moderada no suelen precisar ingreso hospitalario.

La creatinina es un marcador nutricional y unos niveles bajos se asocian con pérdida de masa muscular y desnutrición, situación que suele ocurrir en los pacientes con EPOC más graves. Las cifras de plaquetas participan en la inflamación y la trombocitosis se ha asociado a mortalidad intrahospitalaria y a 1 año en pacientes con EPOC<sup>12</sup>.

La agudización previa como variable asociada a ingreso hospitalario de la EPOC ya ha sido documentada previamente<sup>13, 14</sup> y en nuestro caso también hallamos una asociación entre la gravedad de la obstrucción y la presencia de agudizaciones. En el año 2020, una revisión sistemática identificó la hospitalización en el año anterior como el principal factor de riesgo de reingreso por agudización de EPOC<sup>13</sup>. En 2015, Müllerova *et al.* analizaron los factores de riesgo asociados a la agudización grave de EPOC que requirieron ingreso hospitalario<sup>14</sup> y los compararon con aquellos con agudización leve-moderada, que no requería ingreso hospitalario. El antecedente de agudización de EPOC previa con necesidad de ingreso multiplicó por 2,7 el riesgo de ingreso hospitalario.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Primero, el tamaño de la muestra, obtenida de 18 hospitales españoles, es lo suficientemente grande como para poder ser representativa. Segundo, no hemos encontrado estudios que comparen las características clínicas al ingreso de los pacientes con EPOC según el grado de obstrucción. El último artículo publicado sobre ingreso hospitalario en EPOC, además de la ya mencionada auditoría AUDIPOC, data del año 2009<sup>17</sup>. Este trabajo incluyó a pacientes con EPOC que presentan un primer ingreso hospitalario por agudización y se evalúa la situación clínica a los 3 meses del alta. Sin embargo, no se hace referencia a los síntomas y situación clínica en el momento de ingreso, no se tiene en cuenta el grado de obstrucción y se excluyeron los pacientes con EPOC y otras comorbilidades cardiovasculares o cáncer, lo que pudo subestimar la gravedad de la agudización.

Este estudio posee varias limitaciones que deben ser comentadas. Primero, debido a que se trata de un análisis *post-hoc* de un ensayo clínico sobre la eficacia y la seguridad de la búsqueda de la TEP en pacientes con agudización de EPOC, no se dispone de algunas variables que resultarían de interés como podrían ser la presencia de ciertas comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal crónica, reflujo gastroesofágico o infección bronquial crónica entre otras). Igualmente, no se dispone de las características fenotípicas basales del paciente (presencia de tos y expectoración crónica, nivel de alfa1-antitripsina) o de valores analíticos como recuento de eosinófilos, que permitiría clasificar a los mismos en base a las guías de práctica clínica actuales en agudizador eosinófilo y no eosinofílico [2]. Segundo, no disponemos de datos sobre gravedad de agudizaciones previas, lo que impide distinguir entre aquellas leves/moderadas que pueden tratarse ambulatoriamente o las graves que requieren ingreso, aunque en los estudios

previamente mencionados tampoco se obtiene este dato.

## CONCLUSIONES

La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo se asocia con la forma de presentación y el resultado de la gasometría arterial del paciente con agudización de EPOC que requiere ingreso hospitalario.

**Declaración de los autores:** todos los autores han revisado y aprobado la versión final del artículo enviado. El manuscrito es el trabajo original de los autores, no se ha publicado previamente y no está bajo consideración de ser publicado en otra revista.

**Conflicto de intereses:** la Dra. Marín ha recibido honorarios de Janssen. El Dr. Jara-Palomares ha recibido honorarios de Actelion Pharmaceuticals, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Leo Pharma, Menarini, Pfizer, and ROVI. El Dr. Jiménez ha sido consultor o asesor de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Pfizer, ROVI y Sanofi; ha dado charlas para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, ROVI y Sanofi; ha recibido fondos para investigación clínica de Daiichi Sankyo, Sanofi y ROVI.

**Agradecimientos:** Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI14/400), Chest Foundation, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Neumosur (02/2012) y Daiichi Sankyo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Miravittles M, Calle M, Molina J *et al.* Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58(1): 69-81.
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR *et al.* PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005; 26; 366: 1.875-81.
3. Adeloye D, Chua S, Lee C *et al.* Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015; 5(2): 020415.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Jan 10; 385(9.963): 117-71.
5. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D *et al.* An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(5): 693-718.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005 Nov; 60(11): 925-31.

7. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jul; 4(7): 598-610.
8. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA et al; en representación del grupo de trabajo de GesEPOC 2021. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58(2): 159-170.
9. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martínez CJ et al. AUDIPOC Study Group. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One.* 2012; 7(7): e42156.
10. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E et al. SLICE Trial Group. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Oct 5; 326(13): 1.277-85.
11. Jiménez D, Agustí A, Monreal M et al. SLICE investigators. The rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an active strategy for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol.* 2019; 42(3): 346-351.
12. Harrison MT, Short P, Williamson PA et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax.* 2014; 69(7): 609-615.
13. Njoku CM, Alqahtani JS, Wimmer BC et al. Risk factors and associated outcomes of hospital readmission in COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2020 Nov; 173: 105988.
14. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015; 147(4): 999-1007.
15. Flattet Y, Garin N, Serratrice J et al. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 31; 12: 467-475.
16. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR et al. Predictive Model of Hospital Admission for COPD Exacerbation. *Respir Care.* 2015; 60(9):1.288-94.
17. Balcells E, Antó JM, Gea J et al. PAC-COPD Study Group. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2009;103(9):1293-302.
18. Poole PJ, Bagg B, Brodie SM et al. Characteristics of patients admitted to hospital with chronic obstructive pulmonary disease. *N Z Med J.* 1997; 110(1.048): 272-5.