

INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES CON EPOC ESTABLES

A. Arnedillo Muñoz¹, J.L. López Campos², F. Casas maldonado³, P. Cordero Montero⁴, I. Alfageme Michavila⁵.

¹Unidad de Neumología y Alergia. Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz). ²Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital U. Virgen del Rocío (Sevilla). CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) ³Servicio de Neumología. Hospital U. San Cecilio (Granada). ⁴Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina (Badajoz). ⁵Servicio de Neumología. Hospital U. Valme (Sevilla).

1º Premio a la mejor Comunicación 2016. Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 9/2009.

Resumen

Objetivo: Estudiar la relación entre las comorbilidades y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC en fase estable, en nuestro ámbito geográfico.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo longitudinal multicéntrico de una cohorte de pacientes con EPOC en situación estable. Se recogieron datos demográficos, funcionales respiratorios, índice de comorbilidad de Charlson y escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Los pacientes fueron seguidos durante 3 años. En el caso de fallecimiento se indagó para determinar la causa de la muerte.

Resultados: Se estudiaron 138 pacientes con una edad media de $66,3 \pm 10,3$ años y FEV₁ medio de $51,3 \pm 16,9\%$. El índice de Charlson medio fue de $4,66 \pm 1,57$. Presentaban depresión el 17,2% y ansiedad el 12,7%. Fallecieron 13 (9,5%) pacientes, 5 de cáncer de pulmón, 5 por agudización de la EPOC, 1 por carcinoma de colon, otro por infarto agudo de miocardio (IAM) y otro por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En el análisis multivariado el número de comorbilidades (HR 1,926; IC 95%: 1,384 - 2,680) y la existencia de tratamiento ansiolítico (HR 4,072; IC 95%: 1,106 - 14,987) se asociaron a mayor mortalidad. El análisis mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, mostró que los pacientes con 2 o más comorbilidades, además de la EPOC, presentaban mayor mortalidad que los que tenían una o ninguna ($35,52 \pm 0,2$ vs $33 \pm 1,3$ meses, $p = 0,039$).

Conclusiones: La prevalencia de comorbilidades en pacientes con EPOC estable fue elevada. La mortalidad de estos pacientes se relacionó con el número de comorbilidades y el tratamiento ansiolítico. La mortalidad fue superior en aquellos pacientes con 2 o más comorbilidades.

Palabras clave: EPOC, comorbilidades, mortalidad, índice de Charlson.

THE INFLUENCE OF COMORBIDITIES IN THE MORTALITY OF PATIENTS WITH STABLE COPD

Abstract:

Objective: to assess the relationship between comorbidities and all-cause mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, in our geographic area.

Methods: Prospective, multicenter, longitudinal study of patients with stable COPD. We recorded demographic characteristics, respiratory functional tests, Charlson comorbidity index and hospital anxiety and depression scale. Patients were followed up for 3 years. In the case of death it was investigated to determine the real cause of death.

Results: 138 patients were studied with a mean age of 66.3 ± 10.3 years and mean FEV₁ of $51.3 \pm 16.9\%$. The mean Charlson index was 4.66 ± 1.57 . 17.2% had depression and 12.7% anxiety. Thirteen (9.5%) patients died, 5 of lung cancer, 5 COPD exacerbation, 1 colon cancer, another for acute myocardial infarction (AMI) and another one for congestive heart failure (CHF). In the multivariate analysis the number of comorbidities (HR 1.926; IC 95%: 1.384 - 2.680) and anxiolytic treatment (HR 4.072; IC 95%: 1.106 - 14.987) showed relationship with mortality. Kaplan-Meier survival plots showed that patients with 2 or more comorbidities, in addition to COPD, have higher mortality than patients with 1 or no comorbidity (35.52 ± 0.2 vs 33 ± 1.3 months, $p = 0.039$).

Conclusions: The prevalence of comorbidities in patients with stable COPD was high. Mortality in these patients is related to the number of comorbidities and anxiolytic treatment. Mortality was higher in patients with 2 or more comorbidities.

Key words: COPD, comorbidities, mortality, Charlson index.

Recibido: 3 de diciembre de 2015. Aceptado: 13 de febrero de 2017.

Aurelio Arnedillo Muñoz
aure152@separ.es

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo, asociado a una respuesta inflamatoria crónica en el árbol bronquial y en los pulmones debido, fundamentalmente, a la inhalación del humo del tabaco¹. Esta respuesta inflamatoria no solo se produce a nivel local en el pulmón, ya que los pacientes con EPOC también presentan un aumento de marcadores inflamatorios a nivel sistémico y existe la teoría de que se produciría un movimiento de éstas proteínas inflamatorias desde el pulmón a la circulación sistémica^{2,3}. Esta inflamación sistémica se observa en otras patologías, que se asocian con frecuencia con la EPOC, que se conocen como comorbilidades y podría estar implicada en la patogenia de las mismas.

Dentro de las comorbilidades asociadas a la EPOC, se encuentran las enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad vascular periférica, las neoplasias, diabetes mellitus, ansiedad y depresión, enfermedades renales y hepáticas, ulcus péptico, etc. Las comorbilidades tienen un impacto muy importante en el pronóstico y morbimortalidad de los pacientes con EPOC y, de hecho, constituyen la principal causa de mortalidad en pacientes con EPOC leve y moderada^{4,5}.

Algunos estudios han demostrado un aumento de la mortalidad de los pacientes con EPOC relacionada con estas comorbilidades⁵⁻¹⁰. La mayoría de las publicaciones han usado el índice de Charlson para cuantificar el impacto de dichas comorbilidades sobre la mortalidad. Este índice incluye muchas comorbilidades/enfermedades, a las que se le asigna una puntuación y es predictor de mortalidad en estos pacientes¹¹.

Los datos publicados sobre la relación entre las comorbilidades y la mortalidad de los pacientes con EPOC son muy variables, existiendo factores que pueden influir en esta variabilidad, como son el momento en que la evaluación de los pacientes se ha realizado (durante un ingreso o en situación estable), el grado de obstrucción que presenten e incluso el área geográfica donde se realice el estudio podría modificar los resultados^{5-10, 12, 13}.

A pesar de la relación que existe entre comorbilidades y pronóstico de la EPOC y hasta el momento, no se dispone de datos que relacionen la mortalidad de los pacientes con EPOC en fase estable y las comorbilidades en el ámbito de Andalucía y Extremadura. Por ello, nuestro objetivo fue estudiar

la relación entre las comorbilidades y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC en fase estable, así como la influencia de cada una de estas comorbilidades sobre dicha mortalidad, en nuestro ámbito geográfico. Nuestra hipótesis es que estas comorbilidades y, en particular, algunas de ellas, influyen en la mortalidad de los pacientes con EPOC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal, multicéntrico de una cohorte de pacientes diagnosticados de EPOC en fase estable, reclutados en 5 hospitales de Andalucía y Extremadura.

Los pacientes debían estar diagnosticados de EPOC cumpliendo criterios GOLD¹ desde al menos 6 meses antes de la visita, ser fumadores o exfumadores con intensidad de exposición superior a 20 paquetes/año. Se excluyeron aquellos pacientes con presencia de enfermedad respiratoria crónica relevante distinta a la EPOC o negativa a participar en el estudio y firmar el consentimiento informado. Estos pacientes se reclutaron de manera consecutiva desde consultas externas durante 3 meses y se realizó seguimiento durante 3 años, desde enero de 2011 a diciembre de 2013.

Los hospitales participantes fueron el Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Infanta Cristina (Badajoz), Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla) y el Hospital Universitario San Cecilio (Granada).

A todos los pacientes se les realizó un cuestionario estandarizado sobre datos demográficos, hábito tabáquico, situación laboral, familiar y nivel de estudios. Se recogieron la disnea, medida por la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC), la medicación que recibían y las comorbilidades, a través de la historia clínica del paciente y entrevista detallada.

La comorbilidad se cuantificó mediante el índice de Charlson¹¹, que se ha desarrollado para predecir mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas. El índice asigna a cada enfermedad/comorbilidad una puntuación, que es proporcional al riesgo relativo de morir por la enfermedad. Se recogió la hipertensión arterial (HTA), no incluida en el índice de Charlson. Otras comorbilidades no recogidas en el índice de Charlson son la ansiedad y la depresión, que se detectaron mediante la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD)¹⁴, que ha sido validada para la detección de estas patologías. No obstante, recogimos la

existencia de medicación ansiolítica o antidepresiva en los pacientes. También se realizó hemograma, bioquímica básica, saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO₂), espirometría con prueba broncodilatadora y test de marcha de 6 minutos. Los pacientes fueron seguidos durante 3 años, mediante visita o llamada telefónica cada 3 meses, recogiendo la necesidad de uso de recursos asistenciales o fallecimiento.

El tamaño muestral se calculó analizando el efecto sobre el índice de Charlson; aceptando una mortalidad del 10% por ser pacientes estables, una desviación estándar de 1,1 puntos en el índice de Charlson, basándonos en estudios previos^{12,13} y aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral. Se precisan 11 sujetos en el primer grupo y 110 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 1 unidad en dicho índice.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio, empleando los estadísticos descriptivos habituales. Las variables numéricas fueron comparadas mediante la prueba T de Student de medias independientes o prueba de Mann-Whitney cuando la distribución no fue normal. Para comparar proporciones entre variables cualitativas, se utilizó la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando no se cumplían las condiciones de aplicación. Las comparaciones entre las variables individuales predictoras de mortalidad se realizaron mediante un análisis de regresión de Cox. Para determinar los predictores de mortalidad, todas las variables predictoras se incluyeron en un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox. Se crearon curvas de supervivencia para ver la influencia del tratamiento ansiolítico y de las comorbilidades con el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas de supervivencia fueron evaluadas usando el Log-Rank test. Se consideraron como significativos aquellos valores de “p” menores de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete informático SPSS 17.0 para Windows.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica y en él se cumplen los principios de la Declaración de Helsinki para proyectos de investigación con seres humanos. Todos los participantes fueron informados de la naturaleza del estudio y de sus objetivos y otorgaron su participación en el mismo, mediante firma del consentimiento informado. Los datos se obtuvieron bajo estricta confidencialidad siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal.

RESULTADOS

Se incluyeron 138 pacientes, cuyos datos generales pueden verse en las tablas 1 y 2. En las mismas observamos que la mayoría eran varones y que seguían siendo fumadores activos casi un tercio. El grado de obstrucción medio era entre moderado a grave y a estos grupos pertenecían más del 80% de nuestra población.

El índice de Charlson medio fue elevado, revelando que los pacientes presentaban abundantes comorbilidades asociadas, como puede verse en la tabla 2, muchas de ellas cardiovasculares. La depresión se detectó mediante el cuestionario HAD en el 17,4% de los pacientes y la ansiedad en el 13,04%. Casi el 50% de los pacientes presentaban 2 o más comorbilidades y casi una cuarta parte 3 o más, incluyendo la EPOC. Fallecieron durante el seguimiento 13 pacientes (9,5%), siendo las causas más frecuentes las neoplasias y las agudizaciones de la EPOC (AEPOC).

En la tabla 3 se reflejan los resultados de las variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariado entre el grupo de pacientes que falleció y los vivos.

En la tabla 4 se muestran las variables individuales predictoras de mortalidad en el análisis bivariante mediante regresión de Cox.

En el análisis multivariante de Cox (tabla 5) solo la presencia de tratamiento ansiolítico y el número de comorbilidades se mostraron como factores independientes de mortalidad, ajustados por edad y sexo.

Se compararon la supervivencia de los pacientes en función del número de comorbilidades y se observó que los pacientes con 2 comorbilidades o más, además de la EPOC, tenían mayor mortalidad que los que presentaban 1 o ninguna. En la figura 1 pueden verse las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, comparando ambos grupos, así como la de los pacientes con y sin tratamiento ansiolítico.

Tabla 1. Detalles de las variables cuantitativas de la población

VARIABLES CUANTITATIVAS	Media ± desviación estándar
Edad (años)	66,3 ± 10,3
Paquetes/año	57,9 ± 34,2
Índice de masa corporal	28,7 ± 5,5
FEV ₁ postbroncodilatador (postBD) (ml)	1417,7 ± 491,5
FEV ₁ % predicho postBD	51,3 ± 16,9
FEV ₁ /FVC% preBD	50,1 ± 16,9
SpO ₂	93,9 ± 2,81
Disnea basal (Escala MRC)	1,10 ± 1,56
Distancia test de marcha 6 minutos (m)	398,73 ± 131,94
Índice de BODE	3,1 ± 2,1
Índice de Charlson	4,66 ± 1,57
Nº de comorbilidades excepto EPOC	0,94 ± 1,55
Hemoglobina (mg/dl)	14,62 ± 1,71
Leucocitos totales (x10 ³ mL)	9.062 ± 3.615
Linfocitos (% del total leucocitos)	25,8 ± 10,0
Eosinófilos (% del total leucocitos)	2,9 ± 5,6

FEV₁: volumen espirado máximo en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. BD: broncodilatador. SpO₂: saturación de oxígeno en sangre por pulsioximetría. MRC: Escala de disnea de la *Medical Research Council*. EPOC: enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Tabla 2. Detalles de las variables cualitativas de la población

VARIABLES CUALITATIVAS	Número (Porcentaje)
Sexo	
- Varón	111 (80,4%)
- Mujer	27 (19,6%)
Hábito tabáquico:	
- Exfumador	98 (71,01%)
- Fumador activo	40 (28,9%)

VARIABLES CUALITATIVAS	Número (Porcentaje)
Grado de gravedad EPOC (GOLD)	
1	8 (5,8%)
2	58 (42,0%)
3	61 (44,2%)
4	11 (8,0%)
Tratamiento con esteroides inhalados	105 (76,08%)
Tratamiento con LABA	105 (76,08%)
Tratamiento con LAMA	113 (81,8%)
Oxigenoterapia	19 (13,7%)
Ventilación no invasiva	13 (9,4%)
Infarto agudo de miocardio (antecedentes)	17 (12,3%)
Insuficiencia cardiaca(antecedentes)	11 (8,0%)
Hipertensión arterial	47 (34,1%)
Depresión (según HAD)	24 (17,4%)
Ansiedad (según HAD)	18 (13,04%)
Tratamiento antidepressivo	7 (5,1%)
Tratamiento ansiolítico	16 (11,6%)
Grado de Disnea (MRC)	
0	11 (7,97%)
1	55 (39,85%)
2	45 (32,60%)
3	22 (15,94%)
4	5 (3,60%)
≥ 2 comorbilidades (incluye EPOC)	67 (48,6%)
≥ 3 comorbilidades (incluye EPOC)	32 (23,2%)
Fallecidos	
No	124 (90,5%)
Si:	13 (9,5%)
Carcinoma de pulmón:	5 (3,6%)
Carcinoma de colon:	1 (0,7%)
AEPOC:	5 (3,6%)
Cardiopatía isquémica:	1 (0,7%)
Insuficiencia cardiaca:	1 (0,7%)

GOLD: *Global Obstructive Lung Disease*. LABA: beta agonista de acción prolongada. LAMA: anticolinérgico de acción prolongada. AE-POC: Agudización de la EPOC. MRC: Escala de disnea de la *Medical Research Council*. HAD: *Hospital anxiety and depression scale*.

Tabla 3. Variables con diferencias estadísticamente significativas entre los fallecidos y no fallecidos

Variable	Fallecidos	Vivos	P
Hemoglobina (g/dl)	13,43 ± 1,99	14,76 ± 1,63	0,007
Índice de Charlson	6,70 ± 2,01	5,5 ± 1,5	0,038
Nº comorbilidades	1,70 ± 0,94	3,46 ± 2,36	<0,001
VMNI	4 (2,9%)	9 (6,5%)	0,006
Tratamiento antidepresivo	3 (2,2%)	4 (2,9%)	0,002
Tratamiento ansiolítico	5 (3,6%)	11 (8%)	0,002
IAM	5 (3,6%)	12 (8,7%)	0,003
HTA	9 (6,5%)	37 (26,8%)	0,004
ICC	5 (3,6%)	6 (4,3%)	0,001

Los valores se expresan para variables numéricas como media ± desviación estándar y para variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje. VMNI: ventilación mecánica no invasiva. IAM: antecedentes de infarto agudo de miocardio. HTA: hipertensión arterial. ICC: antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 4. Variables predictoras de mortalidad. Análisis bivariante mediante regresión de Cox

Variable	P	RR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Hemoglobina (g/dl)	0,005	0,645	0,474	0,878
Índice de Charlson	0,023	1,498	1,057	2,122
Nº comorbilidades	<0,001	1,956	1,457	2,628
VMNI	0,029	4,403	1,167	16,614
Tratamiento antidepresivo	0,035	5,202	1,123	24,103
Tratamiento ansiolítico	0,008	5,285	1,546	18,067
IAM	0,014	4,687	1,371	16,017
HTA	0,009	5,838	1,548	22,011
ICC	0,004	7,132	1,888	26,947

VMNI: ventilación mecánica no invasiva. IAM: antecedentes de infarto agudo de miocardio. HTA: hipertensión arterial. ICC: antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva. P: nivel de significación estadística. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Riesgos relativos independientes de mortalidad, ajustados por edad y sexo y por interacción entre factores de riesgo. Análisis multivariado mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox

Variable	P	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Edad	0,624	1,019	0,945	1,100
Sexo	0,757	1,308	0,239	7,160
Nº comorbilidades	<0,001	1,926	1,384	2,680
Tratamiento ansiolítico	0,035	4,072	1,106	14,987

Nº: número. P: nivel de significación estadística. HR:hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

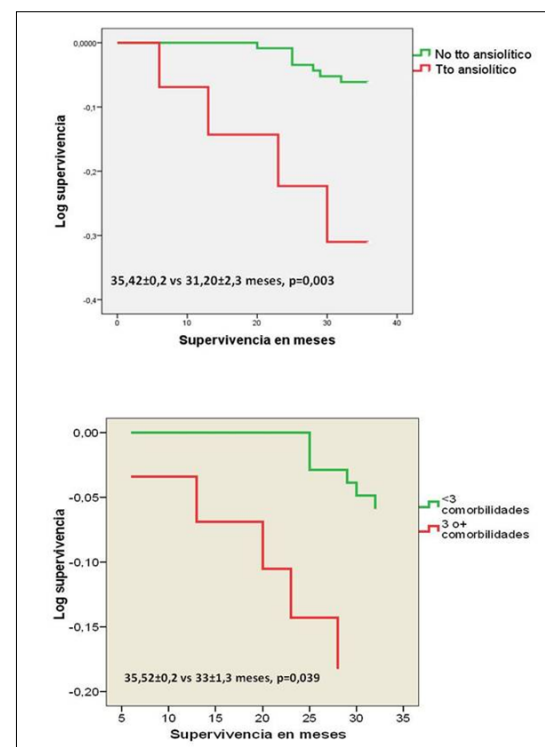


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con análisis de Log-Rank test, de los pacientes con y sin tratamiento ansiolítico y con 3 o más comorbilidades (incluyendo la EPOC) vs menos de 3 comorbilidades. Tto: tratamiento. P: nivel de significación estadística.

DISCUSIÓN.

El presente estudio describe, por vez primera, la relación entre comorbilidades y mortalidad en pacientes con EPOC estable, procedentes del área de Andalucía y Extremadura. Según nuestros resultados, la mortalidad global de los pacientes con EPOC en fase estable está relacionada con el índice de Charlson, el número de comorbilidades, entre las que destacan el IAM, la HTA y la ICC, una menor cifra de hemoglobina y el tratamiento con antidepresivos y ansiolíticos. No obstante, en el análisis multivariado, solo la existencia de tratamiento ansiolítico y el número de comorbilidades se relacionaron con una mayor mortalidad.

El primer dato que sorprende es la mortalidad que hemos tenido en nuestra muestra, que es más baja de lo esperado, un 9,5%. Algunos autores han descrito tasas de mortalidad al año de un alta hospitalaria sobre el 28%¹²; pero en pacientes estables y con tratamiento, como estaban nuestros pacientes, la tasa de mortalidad del estudio TORCH¹⁵ a 3 años fue del 12,6% y en el estudio UPLIFT¹⁶ del 14,4% a 4 años, más próximas a las nuestras, aunque estos estudios son más antiguos. Algunas publicaciones han demostrado que se está produciendo un descenso progresivo en las tasas de mortalidad de los pacientes con EPOC^{17, 18}, por lo que ésta tendencia podría justificar nuestra menor tasa de mortalidad en pacientes estables cuando se reclutaron.

En cuanto a las causas de la mortalidad de nuestros pacientes, están en concordancia con lo publicado en la bibliografía. Muchas publicaciones han puesto de manifiesto una elevada prevalencia de mortalidad por neoplasias, fundamentalmente el Cáncer de Pulmón y enfermedad cardiovascular^{5, 19-21}, además de las producidas por las agudizaciones de la EPOC (AEPOC). En nuestra población la causa más frecuente de muerte fueron las neoplasias y las AEPOC y, en tercer lugar, las cardiovasculares. Dentro de la patología cardiovascular hay autores que han observado una mayor mortalidad en pacientes con IAM e ICC, como en nuestra población²².

En cuanto a la relación entre el índice de Charlson y la mortalidad de los pacientes con EPOC, los resultados publicados muestran distintos hallazgos. Antonelli-Incalzi *et al.*⁶ estudiaron este aspecto en una cohorte de 270 pacientes, pero posthospitalización. En esta población, el índice de Charlson no demostró capacidad predictiva en el análisis multivariado. Gronewegen *et al.*¹² también analizaron este índice pronóstico en pacientes hospitalizados por AEPOC y, aunque el índice de Charlson se asoció a mayor riesgo de muerte de manera significativa, el análisis multivariado tampoco consiguió demostrar la existencia

de una relación independiente. Por otro lado, Almagro *et al.*¹³ estudiaron a 135 pacientes hospitalizados por AEPOC. El índice de Charlson, en este caso, sí se asoció de forma significativa a una supervivencia menor. El análisis multivariado reveló que en los pacientes que presentaban un índice de Charlson igual o superior a 3 (equivalente a 2 enfermedades crónicas o una grave, aparte de la EPOC) el riesgo de muerte era mayor. En un estudio en pacientes con EPOC estable, Matters *et al.*²³, tampoco obtuvieron asociación entre el índice de Charlson y la mortalidad a 4,2 años de seguimiento. En nuestro estudio, como en el de Gronewegen *et al.*¹², obtuvimos asociación significativa entre el índice de Charlson y una menor supervivencia de los pacientes, pero en el análisis multivariado tampoco se demostró esta relación. En cambio, en el análisis multivariado, el número de comorbilidades, sí se asoció a una mayor mortalidad de manera independiente. Además, hemos observado que la existencia de 2 o más comorbilidades se asocia a mayor mortalidad (figura 1), similar a los resultados de Almagro *et al.*¹³. En nuestra población, la mortalidad se incrementaba por 1,92 (IC 95%: 1,38 - 2,68), en aquellos pacientes con 3 o más comorbilidades (incluyendo la EPOC).

No obstante, pensamos que el índice de Charlson fue diseñado en una época en la que algunos parámetros medidos tenían una gran influencia en la mortalidad (como el SIDA, que actualmente no tiene la mortalidad que presentaba a finales de los años 80, momento en que se describió dicho índice). Además, no recoge otras comorbilidades importantes, como la HTA, ansiedad y depresión. Por ello, creemos que deben desarrollarse nuevos índices, más reales que el índice de Charlson y, sobre todo, dirigidos a la población específica de pacientes con EPOC. En este sentido, el índice COTE, descrito recientemente, que utiliza 12 comorbilidades y se ha desarrollado en pacientes con EPOC, podría ser prometedora⁷.

Con respecto a las cifras de hemoglobina, los pacientes que presentaban mayor mortalidad tenían significativamente menores cifras de hemoglobina y, aunque este no fue un factor independiente de mortalidad en el análisis multivariado, algunos autores han encontrado una mayor morbilidad en pacientes con EPOC y anemia, así como un peor pronóstico durante la hospitalización por una AEPOC^{21, 24, 25}.

En cuanto a los hallazgos relacionados con la ansiedad y la depresión, la prevalencia de la misma varía considerablemente según la población seleccionada. En una revisión en pacientes con EPOC, seleccionando aquellos estudios que utilizaron el mismo cuestionario que nosotros, Maurer *et al.*²⁶ describen unas

tasas de ansiedad del 13 al 55% y de depresión del 7 al 32%. Nuestra prevalencia se sitúa en los límites inferiores de estas descritas. Es importante resaltar, el infradiagnóstico e infratratamiento de estos pacientes, ya que solo el 16,6% de los mismos que el cuestionario HAD detectó como depresivos, tenían tratamiento antidepressivo y el 27,7% lo tenían para la ansiedad. En nuestra población no se obtuvo relación entre la ansiedad o la depresión con la mortalidad a largo plazo, pero sí lo hizo el recibir tratamiento ansiolítico. Algunos autores si han descrito una mayor mortalidad en pacientes con ansiedad y depresión, así como aumento de la estancia durante una hospitalización, peor recuperación tras la misma y mayor probabilidad de reingreso²⁷⁻²⁹.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, una de ellas ha sido la baja tasa de mortalidad que hemos tenido. El tamaño muestral se calculó para una mortalidad estimada del 10%, que ya de por sí era baja. No obstante, si calculamos la muestra para una mortalidad del 9,5%, que fue la que obtuvimos, harían falta un mínimo de 11 pacientes en el grupo de fallecidos, la misma que para un 10% de mortalidad y 104 en el grupo de vivos, por lo que este hecho no afecta a los resultados estadísticos obtenidos.

Otra limitación es que los diagnósticos de ansiedad o depresión que realizamos en los pacientes se hicieron en base a un cuestionario, el HAD, sin que se comprobara realmente si existía esta patología o no mediante estudio psiquiátrico. No obstante, la realización de estudio por parte de psiquiatría de toda nuestra población supondría una sobrecarga difícil de asumir, por lo que se optó por la utilización de dicho cuestionario, ya que es uno de los más utilizados en pacientes con EPOC para detectar esta patología y está convenientemente validado. No obstante, en pacientes que estén previamente tratados con antidepressivos y/o ansiolíticos y controlados con la medicación, el cuestionario puede proporcionarnos falsos negativos y, de hecho, entre los pacientes que el cuestionario no diagnosticó de depresión, tres estaban tomando tratamiento antidepressivo y, en el caso de la ansiedad, 11 tomaban ansiolíticos y no fueron diagnosticados de ansiedad por el cuestionario HAD. Probablemente, esto haya influido en un infradiagnóstico de la enfermedad y en el que el tratamiento ansiolítico se asociara a mayor mortalidad y no lo presencia de la enfermedad.

En conclusión, en nuestra población de pacientes con EPOC estables, la prevalencia de comorbilidades fue elevada. Las causas más frecuentes de mortalidad fueron las neoplasias, las agudizaciones de la EPOC y la comorbilidad cardiovascular (ICC e IAM). La mortalidad de estos pacientes se relacionó en el análisis multivariado con el tratamiento ansiolítico y el número de comorbilida-

des. Los pacientes con 2 o más comorbilidades, además de la EPOC, mostraron una mayor mortalidad que los que tenían una o ninguna. Por ello, pensamos que la detección y tratamiento precoz de estas comorbilidades podría mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2015. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
2. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010; 65: 930-6.
3. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31 (1): 204-12.
4. Mannino DM, Watt G, Hole D et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-43.
5. Cavaille's A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 454-475.
6. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794-800.
7. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BODE Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-61.
8. Baty F, Putora PM, Isenring B et al. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63285.
9. Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 962-9.
10. Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005; 128 (4): 2005-11.
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
12. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 24 (2): 459-67.
13. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121 (5): 1441-8.
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
15. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. TORCH investigators. *N Engl J Med* 2007; 356 (8): 775-89.
16. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. UPLIFT Study Investigators. *N Engl J Med*. 2008; 359 (15): 1543-54.

17. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L et al. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5 (9): e007824.
18. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. COPD mortality rates in Andalusia, Spain, 1975-2010: a joinpoint regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17 (1): 131-6.
19. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5 (4): 549-55.
20. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L et al. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5 (9): e007824.
21. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (130): 454-75.
22. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (8): 631-9.
23. Maters GA, de Voogd JN, Sanderman R et al. Predictors of all-cause mortality in patients with stable COPD: medical co-morbid conditions or high depressive symptoms. *COPD* 2014; 11 (4): 468-74.
24. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923-29.
25. Portillo K, Martínez-Rivera C, Ruiz-Manzano J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? *Int J Clin Pract* 2013; 67 (6): 558-65.
26. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008 Oct; 134 (4 Suppl): 43S-56S.
27. de Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH et al. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135 (3): 619-25.
28. Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsikrika S et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2013; 41 (4): 815-23.
29. Papaioannou A, Bartziokas K, Tsikrika S et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalized COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2013; 41: 815-823.