UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EPOC

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: JACKSON ANDRES JIMENEZ ESPINOZA

DIRECTOR: DR. DANILO FERNANDO REA HERMIDA

CUENCA – ECUADOR

2020

Yo me gradué en los 50 años de La Cato! ... y sostuve la Universidad

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EPOC

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: JACKSON ANDRES JIMÉNEZ ESPINOZA

DIRECTOR: DR. DANILO FERNANDO REA HERMIDA

CUENCA - ECUADOR

2020

Yo me gradué en los 50 años de La Cato! ...y sostuve la Universidad

COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Cuenca, 19 de diciembre de 2020

CERTIFICA

Informo que he conocido y revisado los aspectos éticos de la revisión bibliográfica, cuyo tema es: **"FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA"** del Sr. estudiante: **JACKSON ANDRES JIMENEZ ESPINOZA** con C.C.: **1150205845.**

MARIA SANTACRUZ VELEZ.Mgs.
CC: 0104206685
PRESIDENTE (E) DEL COMITÉ DE BIOETICA.
UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA

DEDICATORIA

A mi padres, hermanos, hijo y demás familia, quienes en el trascurso de la carrera supieron darme aliento, consejos y valor para no rendirme.

A aquellas personas que pensaron que no se lograría; pues en cada desaliento me brindáron una razón para ampliar mi conocimiento, tanto en el ámbito social como médico.

AGRADECIMIENTO

De manera especial a mis padres y hermanos quienes brindarón todo su apoyo y permitireron que pueda culminár con éxito la carrera a pesar de las adversidades.

A mis docentes y amigos que conocí durante la carrera quienes supieron enseñarme, brindarme su apoyo y aporte personal ya que sin ellos no hubiese sido posible el avanzar en esta dura carrera.

A mi universidad que supo brindarme una formación integral y los conocimientos y herramientas para desenvolverme en el ámbito profesional.

RESUMEN

Antecedentes: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por limitación progresiva del flujo de aire. Actualmente existe una prevalencia estimada del 13.1% y se considera la tercera causa de muerte a nivel mundial. La morbimortalidad se puede predecir, los factores más relevantes lo constituyen: comorbilidades, exacerbación de la enfermedad, obstrucción al flujo aéreo grave, peso bajo y número de hospitalizaciones. Se espera establecer los principales problemas que hacen más proclive a una mortalidad temprana.

Objetivo: Describir los factores predictores de mortalidad y la utilidad de los índices de predicción más utilizados en pacientes con diagnóstico de EPOC. **Métodos:** La búsqueda se realizó en bases de datos como Elsevier, Pubmed, Biblioteca Cochrane, Science Direct, desde enero de 2015 a septiembre de 2020, tomando en cuenta estudios cuyos resultados cumplen con los criterios de inclusión. Para ello se utilizaron palabras claves.

Resultados: Del total de 22 artículos analizados, los principales factores predictores obtenidos corresponden a la edad avanzada (32%); comorbilidades asociadas (23%), especialmente las enfermedades cardiacas, cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardiaca crónica; seguido de las exacerbaciones (18%) y valores bajos del VEF1% (14%). En relación con los índices de mortalidad destacan principalmente los índices ADO (18%), BODE y CCI (Comorbidility Charleson Index) (13%).

Palabras clave: FACTOR PREDICTOR, MORTALIDAD, EPOC, EXACERBACIÓN

ABSTRACT

Background: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease characterized by progressive limitation of air flow. There is currently an estimated prevalence of 13.1%, and it is considered the third cause of death worldwide. Morbidity and mortality can be predicted, the most relevant factors are: comorbidities, exacerbation of the disease, severe airflow obstruction, low weight and number of hospitalizations. Therefore, it is expected to establish the main problems that make early mortality more prone.

Objective: To describe the predictive factors of mortality and the usefulness of the most used predictive indices in patients with a diagnosis of COPD. **Methods**: The search was carried out in databases like Elsevier, Pubmed, Cochrane Library, Science Direct, from January 2015 to September 2020, taking into account studies which results fulfill the inclusion criteria. For this, key words were used.

Results: Of the total of 22 articles analyzed, the main predictive factors obtained correspond to advanced age (32%); associated comorbidities (23%), especially heart disease, chronic ischemic heart disease, and chronic heart failure; followed by exacerbations (18%) and low values of FEV1% (14%). In relation to mortality rates, the ADO (18%), BODE and CCI (Comorbidility Charleson Index) (13%) indexes stand out.

Keywords: PREDICTIVE FACTOR, MORTALITY, COPD, EXACERBATION.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA **2**

AGRADECIMIENTO **3**

RESUMEN **4**

ABSTRACT **2**

ÍNDICE DE CONTENIDOS **3**

INTRODUCCIÓN **5**

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA **7**

JUSTIFICACIÓN **10**

DESARROLLO **12**

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica **12**

Prevalencia **12**

Mortalidad **13**

Carga económica **14**

Evaluación **15**

Evaluación de la sintomatología **17**

Prueba de la evaluación de la EPOC (CAT). **18**

Evaluación de enfermedades crónicas concomitantes **19**

Factores Pronósticos de Mortalidad de EPOC **20**

Tipos de factores pronósticos. **20**

Factores pronósticos no modificables. 20

Factores pronósticos modificables. 21

Calidad de vida relacionada con la salud. **24**

Comorbilidades. 24

Confiabilidad de los factores pronósticos **25**

Índices Predictores De Mortalidad 26

A. Índice BODE 26

B. Índice DOSE 27

C. Índice ADO 27

METODOLOGÍA. 30

OBJETIVOS 30

General. 30

DISEÑO Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA 30

Búsqueda de artículos publicados. 30

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. 30

Criterios de inclusión: 30

Criterios de exclusión: 30

ANÁLISIS DE DATOS: 31

ASPECTOS ÉTICOS 31

FINANCIAMIENTO 31

RESULTADOS 32

Selección y características del estudio. 32

Estudios incluidos: 32

DISCUSIÓN 35

CONCLUSIONES 41

BIBLIOGRAFÍA 42

GLOSARIO 53

ANEXOS 54

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por sintomatología respiratoria persistente y limitación progresiva del flujo de aire, debido a anormalidades en la vía aérea y alvéolos, que son provocadas por la exposición prolongada a partículas o gases nocivos, causando, entre otras, discapacidad física. Se la considera como una entidad inflamatoria multicompartimental, tanto a nivel pulmonar como sistémico (1). La guía GOLD 2020 indica que es "una de las principales causas de muerte a nivel mundial", la cual puede variar dentro de una región o país (2).

En el 2010 la EPOC fue la cuarta causa de muerte a nivel mundial, se diagnosticaron 384 millones de personas con la enfermedad, la prevalencia global fué del 11,7% (2), siendo mayor en América Latina con un 15,2%; sin embargo, para el 2020 se consideró la tercera causa de muerte debido a que en el 2017, fallecieron 3,2 millones de personas (5.7% de la tasa de mortalidad mundial), sobre todo en personas de recursos económicos medios y bajos, aumentando 160% en la población adulta mayor (3).

De acuerdo con Henoch et al (4) , existen factores que se relacionan de una manera directa con la mortalidad de la enfermedad, en especial si ésta se encuentra en estados avanzados; los más importantes son: la disnea, comorbilidades (cáncer de pulmón, depresión, osteoporosis, ansiedad, anemia y enfermedades cardiovasculares), polifarmacia, índice de masa corporal (IMC) menor a 25 kg/m2, el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) de 30 a 49%, exacerbaciones previas, capacidad para realizar ejercicio, edad mayor a 60 años, capacidad inspiratoria, fracción inspiratoria y biomarcadores.

De este modo, para lograr mayor fiabilidad de los predictores de mortalidad en los pacientes con EPOC, se construyeron índices predictivos como el índice BODE, el cual evalúa el riesgo de mortalidad y hospitalización a través de la obstrucción, el IMC, disnea y la capacidad de realizar ejercicio. Así mismo, el índice ADO conformado por edad, obstrucción y grado de disnea, demostró ser un elevado predictor de mortalidad, tanto a corto plazo (uno a tres años), como

a largo plazo (mayor a 10 años), ya que predijo la mortalidad en 1200 personas de un total de 3000 pacientes diagnosticados con EPOC (4).

Por ello, el objetivo de esta revisión bibliográfica es identificar y describir los factores e índices predictores de mortalidad más utilizados en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, y a la vez conocer la confiabilidad de los mismos tal que permitan orientar la supervivencia del paciente.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La EPOC se caracteriza por producir limitación progresiva del flujo de aire, la cual no es completamente reversible. Es una enfermedad multifactorial, cuya mortalidad se ve ampliamente relacionada con la gravedad de la enfermedad (3); hoy en día afecta alrededor de 328 millones de personas, a nivel mundial, con diagnóstico confirmado, mientras que otros informes sugieren que con los casos sub-diagnosticados la cifra aumenta a 600 millones (5), convirtiéndose en la tercera causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en el 2020 (3)

La enfermedad ha progresado a lo largo del tiempo, en 1990 la prevalencia fue de 10,7% afectando a 120 millones de personas entre 30 a 60 años de edad (6); sin embargo, para el 2010 alcanzó un 11,7% (2), actualmente se cree que el 13,1% de personas padecen esta enfermedad (7), se prevé que en 15 años se convierta en la principal causa de muerte a nivel mundial (5). Hay que tener presente que la enfermedad varía de acuerdo al área geográfica (8); es así que, África es el continente con la prevalencia más alta con un 13.9 %, seguido de Asia con 13.5% y América con 13.2% mientras que en Europa existe el 12.4% y en Oceanía solamente el 11.6% (7).

La EPOC afecta más a personas de la zona urbana que de la rural. En el 2015 la incidencia fue mayor en el sexo masculino con un 55.1%, para el 2020 la enfermedad afecta por igual a ambos sexos (8); del mismo modo, es más diagnosticada en personas de raza blanca y subestimada en los afrodescendientes, aumentando el riesgo de mortalidad en esta etnia, por lo que, hoy en día se considera que la raza y el género son indicadores importantes de la gravedad y mortalidad de la enfermedad (9).

Es por ello que se han realizado investigaciones con la finalidad de conocer las causas del incremento de la mortalidad de los pacientes con EPOC en los últimos años. En Brasil se realizó un seguimiento durante 9 años a los pacientes de la clínica ambulatoria de pulmonología del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de Botucatu, Sao Paulo, la finalidad fue evaluar los predictores de mortalidad en EPOC, encontrándose entre los más

significativos: exacerbaciones de la enfermedad que contribuyen a una mala calidad de vida, comorbilidades, peso bajo, obstrucción del flujo aéreo grave y en base a este último, la necesidad de hospitalización. Además, se determinó que el Índice de Masa Corporal (IMC), la obstrucción de la vía aérea, la capacidad de realizar ejercicio y la presencia de disnea, aumentaron la mortalidad en un 60%, considerándose predictores importantes (10).

Por otro lado, Stallberg et al (11), en el 2016, realizó un seguimiento a 160 pacientes con diagnóstico de EPOC durante cuatro años, el 70% falleció dentro del primer año del estudio debido a la exacerbación de las comorbilidades cardiacas (55%), cáncer de pulmón (30%), osteoporosis, ansiedad, depresión y enfermedades metabólicas (20%).

En Suecia, la Universidad de Gotemburgo, a través de los registros nacionales del país, constató que, de 39.830 pacientes con diagnóstico de EPOC 4.382 fallecieron por exacerbación de las comorbilidades en un plazo menor a tres años, por lo que se consideró como factor pronóstico, entre ellas, la más prevalente fue la exacerbación cardiaca con un 75% (4). Por el contrario, Brusse et al (12), señaló que los pacientes que mantienen niveles altos (>0.87 nmol/l) de proteína proadrenomedulina regional media (MR- proADM), presentan 2,1 veces mayor riesgo de morir; además, al añadirlo junto con el índice ADO, presentaron una predicción más precisa que la asociación con otros índices (12). Cabe recalcar que en el contexto nacional no se han encontrado estudios serios que avalen la situación actual de los factores de mortalidad en el país.

Existen los índices BODE, ADO y DOCE, los cuales son considerados marcadores pronósticos, creados con la finalidad de brindar mayor confiabilidad del riesgo de muerte de un paciente. El índice DOCE permite predecir los ingresos hospitalarios y exacerbaciones, incluso de manera más confiable que el FEV1 menor al 30% o el grado de disnea (MRC); por el contrario, el índice BODE y ADO mostraron ser más eficientes en cuanto al riesgo de mortalidad, estado de salud y capacidad funcional. Una limitación es que BODE usa la

prueba de marcha de 6 minutos, que en mucho de los casos no está disponible, por lo que limita su análisis clínico (13).

Actualmente para mejorar el problema se ha propuesto encontrar factores predictores confiables asociados a mortalidad, determinando que las comorbilidades, exacerbaciones, FEV1 bajo, aumento de los marcadores inflamatorios y limitación de la capacidad de ejercicio, indican una progresión de la patología y, por ende, asociación a peor supervivencia. Además de lo mencionado, se debe tener en cuenta que cada población posee una variación de las características específicas de cada sistema sanitario, lo que explica que entre países existan diferencias entre los factores predictores; sin embargo, aún no se ha logrado determinar cuál de todos los antes mencionados es el más confiable a nivel mundial (14).

Por ello se han planteado las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuáles son los factores predictores de mortalidad más relevantes en la EPOC?
2. ¿Qué factores e índices son los más útiles considerados como pronósticos de mortalidad en pacientes con EPOC?

JUSTIFICACIÓN

En muchos de los casos la insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte, en especial si la enfermedad es grave, mientras que, si afecta al paciente de manera leve o moderada, son las enfermedades asociadas la causa de muerte, siendo las más significativas el cáncer de pulmón y las patologías cardiovasculares (15). Sin embargo, existen otros factores que se asocian a la mortalidad del paciente que pueden prevenirse y tratarse.

El impacto social de la enfermedad es significativo por cuanto los pacientes se encuentran con un estado físico, social y mental deteriorado, con menor nivel de actividad física conforme progresa la patología, disminución de la fuerza de los músculos de las extremidades inferiores y menor capacidad de ejercicio (15). Según la guía GOLD 2020 (2) la EPOC tiene una carga económica significativa, con costes alrededor de 32 millones de euros en la Unión Europea, dentro del sistema de salud (2).

Todo ello obliga a plantear factores que tengan la capacidad de predecir la mortalidad, muchos de estos modificables y de fácil evaluación como la disnea, comorbilidades, polifarmacia, índice de masa corporal (IMC) menor a 25 kg/m2, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1%) de 30 a 49%, número de exacerbaciones, capacidad para realizar ejercicio, número de hospitalizaciones, edad mayor a 60 años, capacidad inspiratoria, fracción inspiratoria y biomarcadores (14).

En este contexto, se plantea como principal objetivo describir los factores más utilizados y confiables para predecir la mortalidad en pacientes con EPOC, para que los profesionales de la salud tengan una base para identificar la población en riesgo y realicen trabajos de educación tanto a pacientes como a familiares para mejorar la calidad de vida de los mismos. Además, para que los pacientes con estadios iniciales se concienticen de la realidad de la enfermedad y en base a esto tengan los cuidados necesarios para evitar el progreso y las complicaciones de la EPOC.

Los resultados de esta investigación tendrán como finalidad ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por EPOC, utilizando los factores e índices de predicción que tienen mayor validez para cumplir el objetivo.

DESARROLLO

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

De acuerdo a la guía Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2), la EPOC se define como “una enfermedad común, prevenible y tratable, la cual provoca síntomas respiratorios de carácter persistente además de una limitación del flujo aéreo en consecuencia de anomalías presentes en las vías respiratorias cuya etiología puede deberse a una sobreexposición de partículas o gases nocivos”. Por otro lado la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) definen a la EPOC como una limitación del flujo de aire no del todo reversible, esta puede ser progresiva y generalmente asociada con una respuesta inflamatoria anormal pulmonar a sustancias o gases nocivos, esta patología también produce consecuencias sistémicas significativas (16).

Prevalencia

Es conocido que los datos de prevalencia de esta patología varían en diferentes partes del mundo a causa de los distintos métodos de estudio, criterios diagnósticos y enfoque de análisis aplicados (2); es por esta razón que, existe dificultad para planificar y ejecutar intervenciones preventivas y terapéuticas que sean adecuadas y consigan reducir, tanto la carga, como los costos de la EPOC (7).

Actualmente 328 millones de personas tienen un diagnóstico confirmado, mientras que otros informes sugieren que, con los casos sub-diagnosticados, la cifra aumenta a 600 millones (5). Estudios realizados en 28 países del mundo evidencian una prevalencia más sensible en fumadores y ex fumadores, mayores de 40 años de edad, y de sexo masculino (2).

A nivel mundial existen alrededor de trece millones de muertes al año (17), con un mayor número de casos en países desarrollados debido a la mayor cantidad de tabaquismo y envejecimiento poblacional (18).

De acuerdo a un estudio realizado (7), la prevalencia media mundial estimada de la EPOC fue del 13.1%, siendo África, con un 13.9%, el continente con

mayor porcentaje de aportación. Con respecto a Estados Unidos, durante 2014 - 2015, el 5.9% de los adultos (más de 15.9 millones) informaron que su profesional de la salud les indicó que tenían EPOC (19).

Mortalidad

Es importante mencionar que existe una escasez de datos para las regiones de países en vía de desarrollo, aunque, si bien es cierto, hay un considerable número de datos referentes a muertes por EPOC en países desarrollados (16). El reconocimiento e infra diagnóstico produce una exactitud reducida de los datos de mortalidad, ya que puede aparecer como causa contributiva de muerte, o estar completamente omitida del certificado de defunción. La EPOC es una causa muy importante de muerte en gran parte de países a nivel mundial, es así que, solo en el 2011 se impuso como la tercera causa de muerte en los Estados Unidos (2). Se cree que este aumento en la mortalidad fue impulsado por el creciente tabaquismo, envejecimiento de la población, y la escasez de terapias eficaces de modificación de la patología (2).

La verdadera carga de mortalidad por EPOC puede estar subestimada, en gran parte, por una clasificación errónea de la enfermedad, al centrarse solo en diagnóstico de una bronquitis crónica o enfisema pulmonar. Otra posible fuente de subestimación de muerte por EPOC es la evidencia de los informes de mortalidad por asma, por ejemplo, en un estudio basado en los certificados de defunción del norte de Inglaterra, se consideró que la EPOC era la verdadera causa de 28 de las 55 muertes en las que se certificó el asma como causa directa (16).

Según el estudio del Global Burden of Disease (GBD), en 1990, 2.21 millones de muertes fueron atribuidas a la EPOC, alrededor del 4.4% del total de muertes registradas, por lo que se consideró en ese entonces como la sexta causa principal de mortalidad a nivel global. Para el año 2000, la EPOC fue causante de aproximadamente 2.7 millones de muertes, el 4.8% de muertes por esta patología, posicionándose como la quinta causa de muerte alrededor del mundo (16). Para el 2017, 3.2 millones de personas murieron a causa de esta enfermedad, el 5.7% de mortalidad global, ubicándola para ese año, como

la segunda causa de muerte más frecuente. De acuerdo a los datos presentados, la muerte por la EPOC supera la proyección realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que la establecía como la tercera causa de muerte en el mundo en 2030 (3).

El informe de salud mundial de la OMS del 2002, indicó que, en la región del Pacífico Occidental, la tasa de mortalidad a causa de la EPOC fue mayor en mujeres, alrededor de 90/100 000 habitantes, comparado con los 70/100 000 habitantes masculinos (16).

Un informe presentado por Centro de Control de Enfermedades (CDC), de los Estados Unidos, señaló que la tasa de mortalidad en este país, durante el periodo de 1968 – 1999, aumentó en un 38% para el sexo femenino y un 27% para el masculino. Una tendencia similar se ha observado en la población canadiense, española y australiana. Si bien, durante 1980 – 1990, hubo un aumento de mortalidad entre las mujeres habitantes en el Norte de Europa (Dinamarca y Reino Unido), existieron disminuciones de las tasas de mortalidad en los países de Europa Central y Oriental (Bulgaria, Hungría y Rumania) (16).

Carga económica

En la Unión Europea, se estima que la EPOC representa el 56% del costo de las enfermedades respiratorias. Por otro lado, en Estados Unidos, los costes directos de la EPOC son 32.000 millones de dólares. Las exacerbaciones de la enfermedad significan la mayor proporción de la carga total de la EPOC, es decir, que los costos tanto de hospitalización, como de oxígeno ambulatorio aumentan en demasía según aumente su gravedad (2). Por otro lado, podemos ver que las comorbilidades representan un determinante importante ya sea en el estado de salud, gasto sanitario, y pronóstico en este tipo de pacientes (20).

En los pacientes con EPOC, las comorbilidades generalmente imponen una importante carga económica. Un estudio realizado en 7 países, mostró que los costos sociales al año, en términos de gastos indirectos soportados por la sociedad, eran más altos en pacientes con EPOC que declaraban

comorbilidades que en aquellos que no lo hacían (20). Sin embargo, la magnitud de la carga no está bien establecida debido a las diversas limitaciones presentadas en los estudios realizados (21). En países en vías de desarrollo, los costes médicos directos pueden ser menos importantes que el impacto de la EPOC en la productividad del lugar de trabajo y del hogar. Dado que el capital humano suele ser el activo nacional más importante para los países en desarrollo, los costes indirectos de la EPOC pueden representar una grave amenaza para la economía (2).

Un estudio realizado por Mannino et al (20), mostró que los costos de atención médica, desde la fecha índice hasta 360 días después, fue mayor para pacientes con enfermedad renal crónica y anemia, siendo este último el que tuvo mayor impacto. Por otro lado, en un estudio canadiense realizado a 128.424 pacientes, en 2017, se pudo evidenciar que el exceso de gastos hospitalarios representó el 49% de los costes atribuibles a la EPOC y el 48% atribuibles a las comorbilidades (21).

De manera concreta las enfermedades circulatorias, trastornos respiratorios, digestivos, y enfermedades infecciosas, obtuvieron una mayor asociación al exceso de costes hospitalarios (21).

Evaluación

Una correcta evaluación del paciente con EPOC consiste en determinar el nivel de limitación de flujo aéreo, el impacto en el estado de salud del paciente y los posibles riesgos (exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte), todo esto con la finalidad de guiar el tratamiento más adecuado (2).

Se deben considerar diversos aspectos de la enfermedad en cada paciente con EPOC, algunos de estos son: presencia y gravedad de anormalidades espirométricas, naturaleza actual y magnitud de los síntomas, antecedentes de exacerbaciones, riesgo a futuro, y presencia de comorbilidades (2).

Estratificación del riesgo y gravedad de la enfermedad.

Los pacientes con diagnóstico de EPOC requieren un seguimiento continuo por parte del profesional de salud, para así evaluar el nivel de exposición de presentar una agudización, progresión y complicación propia de la enfermedad, o de comorbilidades asociadas, que aumenten la probabilidad de muerte. Para ello, se han considerados factores que permiten evaluar el riesgo de cada paciente como son: grado de obstrucción del flujo aéreo medido con el FEV1% pos-broncodilatación, presencia de exacerbaciones de la enfermedad en el último año, que llevan o no a la hospitalización del paciente, y la presencia de disnea medida por la escala mMRC o el CAT (2).

Los factores, considerados para la estratificación, se usan para evaluar el riesgo de mortalidad del paciente, y así adecuar las medidas de intervención diagnósticas y terapéuticas. Para evaluar la limitación de flujo aéreo se usa la espirometría, tanto durante el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con EPOC (22).

En la clasificación de la estratificación del riesgo de la enfermedad se usan los puntos de corte establecidos por la GOLD: El FEV1, con punto de corte del 50%, permite diferenciar la EPOC con obstrucción grave - muy grave, de la leve-moderada; si el paciente presenta una puntuación superior a 2 en el grado de disnea, se considera un valor alto de la misma; pacientes con más de 2 agudizaciones moderadas, o un ingreso hospitalario debido a la exacerbación de la enfermedad, presentan un riesgo de mortalidad mayor a futuro. Esta clasificación ha demostrado ser de gran valor predictivo para evaluar el riesgo de mortalidad, englobándose dentro del índices BODE (23).

Hasta la actualidad los valores más utilizados han sido los propuestos por la Iniciativa Mundial para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) (*TABLA 1*), y la ATS/ERS (*TABLA 2*) (22).

Tabla 1 Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo (2)

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA LIMITACIÓN DEL FLUJO DE AIRE EN LA EPOC (BASADO EN POST-BRONCODILATACIÓN FEV_1)		
En pacientes con FEV_1/ FVC: < 0.70		
GOLD 1	Leve	FEV_1 > 80% predicho
GOLD 2	Moderado	≥ 50% FEV_1 < 80% predicho
GOLD 3	Severo	≥ 30% FEV_1 < 50% predicho
GOLD 4	Muy severo	FEV_1 < 30% predicho

Tomado de: Agusti A, Beasley R, Celli B, Chen R, Criner G, Frith P et al. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 1st ed. Barcelona: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE; 2020; 1-7

Elaborado por: Autor

Tabla 2 Clasificación de la severidad de limitación de flujo aéreo según ATS/ERS (22)

American Thoracic Society/ European Thoracic Society (ATS/ERS)	
Leve	>70%
Moderado	50-69 %
Severo	35-49%
Muy severo	< 35%

Tomado de: Tejero E, Prats E, Casitas R, Galera R, Pardo P, Gavilán A et al. Classification of Airflow Limitation Based on z-Score Underestimates Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2017 [citado 10 Diciembre 2020];196(3):298-305.

Elaborado por: Autor

Evaluación de la sintomatología

Según la guía GOLD 2020 (2), la EPOC ha sido vista como una patología cuya característica a gran medida era la dificultad de respiración. El Cuestionario del Consejo Británico De Investigación Médica Modificada (mMRC) y el CAT se consideraron adecuado para la evaluación de la sintomatología (2).

Tabla 3 Escala de Disnea MRC Modificada (2)

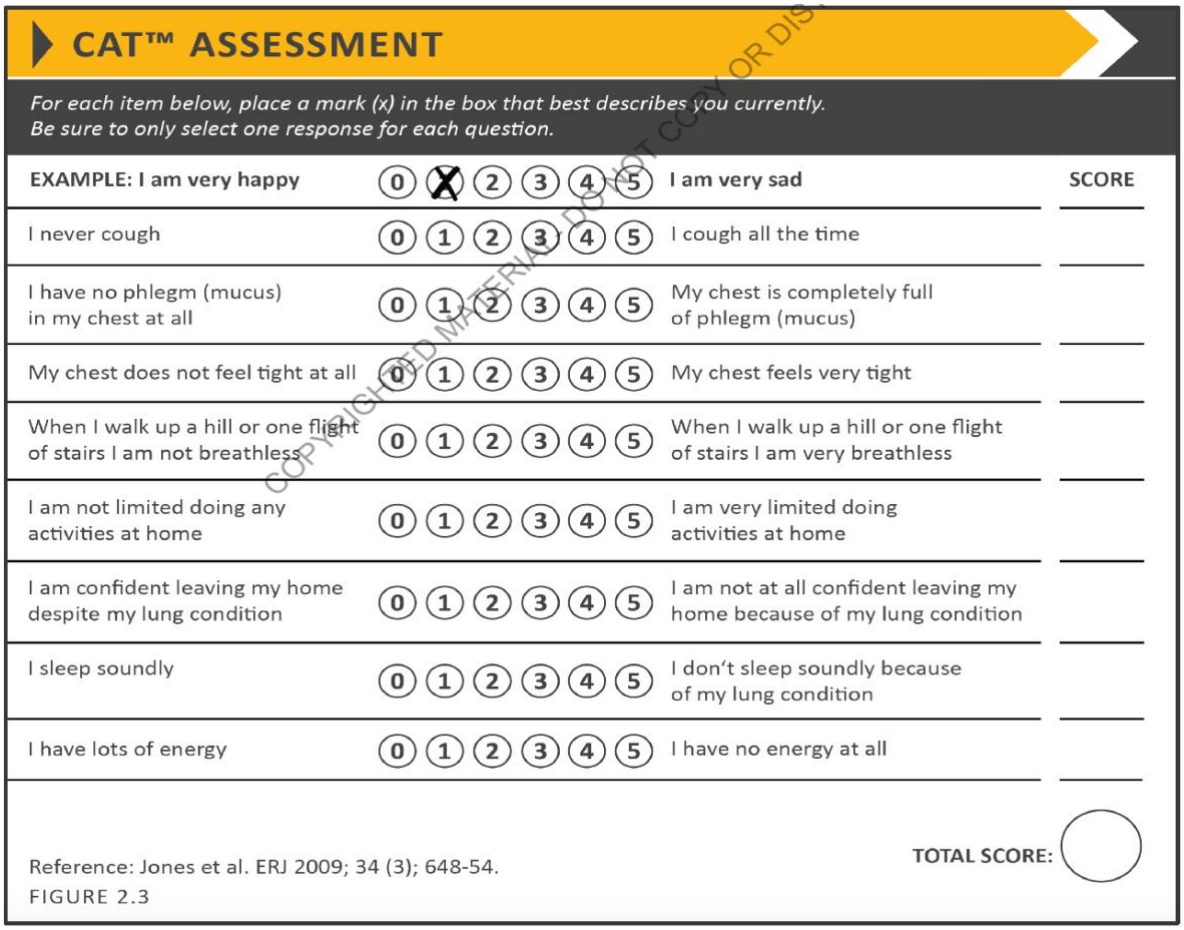
ESCALA DE DISNEA MRC MODIFICADA	
mMRC Grade 0	Sólo me quedo sin aliento con ejercicio extenuante
mMRC Grade 1	Me falta el aliento cuando me apresuro en plano o cuando subo una pequeña cuesta.
mMRC Grade 2	Camino más despacio que las personas de la misma edad en plano debido a la dificultad para respirar, o tengo que parar para respirar al caminar a mi propio ritmo en plano.
mMRC Grade 3	Me detengo a respirar después de caminar unos 100 metros o después de unos minutos en plano.
mMRC Grade 4	Me falta demasiado el aire para salir de la casa o me quedo sin aire al vestirme o desvestirme.

Tomado de: Agusti A, Beasley R, Celli B, Chen R, Criner G, Frith P et al. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 1st ed. Barcelona: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE; 2020; 1-7

Elaborado por: Autor

Prueba de la evaluación de la EPOC (CAT).

El CAT por sus siglas en inglés (COPD Assesment Test), es una medida unidimensional de 8 ítems relacionado al deterioro del estado de salud, su desarrollo se debió a que puede ser aplicado en todo el mundo, existiendo traducciones con validez disponibles en gran variedad de idiomas. Su puntaje se califica de 0 a 40 (2).



CAT™ ASSESSMENT

For each item below, place a mark (x) in the box that best describes you currently.
Be sure to only select one response for each question.

EXAMPLE: I am very happy	0	X	2	3	4	5	**I am very sad**	**SCORE**
I never cough	0	1	2	3	4	5	I cough all the time	
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0	1	2	3	4	5	My chest is completely full of phlegm (mucus)	
My chest does not feel tight at all	0	1	2	3	4	5	My chest feels very tight	
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0	1	2	3	4	5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	
I am not limited doing any activities at home	0	1	2	3	4	5	I am very limited doing activities at home	
I am confident leaving my home despite my lung condition	0	1	2	3	4	5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	
I sleep soundly	0	1	2	3	4	5	I don't sleep soundly because of my lung condition	
I have lots of energy	0	1	2	3	4	5	I have no energy at all	

TOTAL SCORE:

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.
FIGURE 2.3

COPYRIGHTED MATERIAL DO NOT COPY OR DIS

FIGURA 1 Escala de valoración CAT (2)

Tomado de: *Agusti A, Beasley R, Celli B, Chen R, Criner G, Frith P et al. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 1st ed. Barcelona: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE; 2020; 1-7*

Evaluación de enfermedades crónicas concomitantes

Los pacientes que padecen EPOC poseen, además, otras enfermedades crónicas concomitantes de igual importancia en el diagnóstico (2), lo que constituye un factor de importancia en cuanto a la complicación de enfoques terapéuticos para el manejo de la misma (24). Por otro lado, es conocido que la EPOC presenta efectos extra pulmonares de significancia como son: la pérdida de peso, alteraciones nutricionales y disfunciones a nivel muscular; ésta última es caracterizada por sarcopenia y una función anormal de las células restantes (2).

Las comorbilidades asociadas a menudo son responsables de la afectación y empeoramiento de la calidad de vida del paciente, provocando mayor riesgo de mortalidad en aquellos en etapa moderada y terminal. Cabe recalcar que los pacientes con EPOC y múltiples patologías presentan, la mayor parte de veces, una intervención terapéutica más compleja (24). Dentro de las patologías más comunes asociadas a pacientes con esta enfermedad se encuentran: cardiovasculares, disfunción muscular, osteoporosis, síndrome metabólico, ansiedad y cáncer de pulmón (2).

Factores Pronósticos de Mortalidad de EPOC

Es importante entender que la EPOC es una de las principales causas de muerte a nivel mundial; a pesar de que ha sido objeto de estudio a lo largo del tiempo, no se ha podido disminuir la mortalidad, por ello, para lograr mejorar la supervivencia de los pacientes, se ha mejorado el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, estudiando las distintas causas de muerte y, por ende, el reconocimiento de factores pronósticos (25).

Hoy en día no existe un Gold estándar para identificar los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, los datos que se brinda al paciente en general, no son satisfactorios, por lo que día a día se requiere mejorar la búsqueda de información predictiva que ayude a tomar decisiones médicas adecuadas, identificando a los grupos que se beneficien de estas intervenciones, como se recomienda en las Guías Internacionales (26).

Tipos de factores pronósticos.

Factores pronósticos no modificables.

Edad

La edad es un factor que no se puede modificar, conforme avanza aumenta la mortalidad de manera significativa, tanto en pacientes con EPOC estable, como en exacerbaciones (25). Por ello, este factor pronóstico ha sido incluido en los índices de predicción de mortalidad, como es el índice de BARC (27).

Sexo

La influencia de este factor no está del todo definida, ya que la ventaja de supervivencia que históricamente han tenido las mujeres con EPOC, ha ido

disminuyendo lentamente en los últimos años, generalmente, por el incremento del consumo del tabaco (28), sobre todo en los países occidentales. Además, el sexo requiere el involucramiento de otros factores como diferencias anatómicas, efectos hormonales, efectos de tabaco, así como la respuesta diferencial a la terapia (25).

La influencia del sexo en el riesgo y los resultados de la EPOC se debe a una combinación de factores ambientales/conductuales y genéticos/bio-fisiológicos. El rol que desempeñan las mujeres en la sociedad, junto con las normas y expectativas culturales, están cambiando rápidamente tanto en mundos desarrollados y en desarrollo (28).

Factores pronósticos modificables.

Hábito "Fumar"

Es uno de los factores de riesgo más influyentes en las anomalías de la función pulmonar y exacerbación de la enfermedad, pero pocos estudios concuerdan en que exponerse al humo o fumar, sea un predictor directo de mortalidad (25). El impacto del uso de tabaco si influye en la calidad de vida, comorbilidades y gravedad de la enfermedad; esto se constata en un estudio en el que se analizó a los fumadores activos y la gravedad de la enfermedad, los resultados muestran que una proporción significativamente mayor de pacientes con EPOC y con exacerbaciones son fumadores activos; a pesar de ello, no hay datos claros sobre qué tan predictivo es el uso del tabaco en la mortalidad del paciente con EPOC (29).

Volumen espiratorio forzado en un segundo.

Un paciente con EPOC presenta un flujo limitado de aire progresivo, el cual no es completamente reversible, debido a una respuesta inflamatoria anormal,ésta limitación de flujo de aire es evaluada por el FEV1. Desde este punto de vista se ha demostrado que la función pulmonar es un punto clave para la comprensión del mecanismo y progreso de la enfermedad; no obstante, la morbilidad y mortalidad depende de otros factores como: el IMC, la disnea, nivel de calidad de vida y la actividad física (25).

Por otro lado, Bikov, et. al. (30) indica en su estudio que las variables clínicas que predicen la mortalidad en los pacientes con EPOC son: la función

pulmonar, las comorbilidades asociadas y el número de exacerbaciones. Resalta además, la controversia existente entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV 1) y la capacidad vital forzada (FVC) como buenos predictores de mortalidad. Aunque, luego de estudiar a 7489 pacientes, determinó que la FVC tiene una relación más directa, siendo un factor dependiente de mortalidad, antes que el FEV1, considerado como un factor predictor independiente. Por otro lado, cuando se suma al cuadro clínico una comorbilidad, en especial la enfermedad cardiovascular, la tasa de disfunción pulmonar aumenta en un 70% y por ende la mortalidad (30).

Hiperreactividad bronquial.

Este factor no ha sido tan estudiado en los últimos años. En un trabajo de investigación realizado en los Países Bajos, en 2008, se efectuó un seguimiento a 756 pacientes con EPOC durante 20 años, 526 de ellos fallecieron. La mortalidad debida a la EPOC fue mayor entre los pacientes con hiperreactividad severa de las vías respiratorias a causa de la histamina, y este riesgo fue independiente del sexo, la edad, el hábito de fumar, la función pulmonar y el IMC, entre otras variables de interés (25). Sin embargo, en otros estudios no se ha podido constatar la relación de la hiperactividad bronquial en la función pulmonar, determinando que la hiperactividad en un paciente con EPOC avanzada es muy variable; por lo tanto, no es un factor predictor de mortalidad dependiente y fiable (31).

Hiperinflación pulmonar.

En los pacientes con EPOC existe pérdida del retroceso elástico y limitación del flujo de aire espiratorio, esto produce un atrapamiento de aire progresivo y un aumento del volumen pulmonar espiratorio. Por lo tanto, al presentarse esta hiperinflación pulmonar, que aumenta durante el ejercicio, se produce una reducción de la capacidad inspiratoria asociado a la disnea, limitación de la capacidad funcional e intolerancia al ejercicio (25).

Hoy en día se conoce que la mortalidad no se relaciona de manera directa con la hiperinflación pulmonar estática, sino más bien se considera como un factor independiente de mortalidad (25). Del mismo modo, en otro estudio se obtuvieron resultados similares en donde se estableció que la edad, el índice

de masa corporal (IMC) y la hiperinflación pulmonar son factores predictores de mortalidad adicionales que no influyen de manera directa en el paciente; pese a lo cual, se consideran como factores adicionales significativos (32).

Capacidad de Ejercicio.

La capacidad de ejercicio se mide por la determinación del consumo máximo de oxígeno independientemente de la función pulmonar. Al estudiar el comportamiento de 150 pacientes con EPOC de moderada a grave (33), descubrieron que la capacidad de ejercicio no sólo se asociaba de forma significativa con la mortalidad, independientemente de la función pulmonar, sino que también era el mejor factor predictivo de la mortalidad en su cohorte. Además, estos autores observaron que la capacidad de ejercicio, al igual que la función pulmonar, se deterioraba con el tiempo en estos pacientes. Este factor es afectado por la ventilación, circulación, intercambio de gases, estado nutricional, función muscular y síntomas propios de la enfermedad; por consiguiente, hoy en día es considerado como uno de los factores pronósticos más importantes (25). Existen varios estudios a lo largo del tiempo que asocian la capacidad de ejercicio, exacerbación, calidad de vida y mortalidad del paciente con la EPOC, por ello forma parte del índice BODE como factor predictor de mortalidad (34).

Síntomas

Disnea. Es la dificultad subjetiva para respirar debido a alteraciones multifactoriales. En varios estudios de pacientes con EPOC, se demostró que el grado de disnea es un factor de predicción de la mortalidad más importante que la clasificación de la gravedad de la enfermedad basado en la función pulmonar. En tres artículos se constató que el grado de disnea II, III, VI y V tiene un riesgo de muerte mayor (25).

En pacientes con EPOC, la disnea es un indicativo certero de mala calidad de vida y es un indicador de gravedad de la enfermedad, que puede proporcionar información predictiva para mejorar las medidas terapéuticas. El grado de disnea puede variar de una región a otra, es por ello que se han creado varias escalas, por lo que este factor pronóstico va acompañado de otros factores asociados (35).

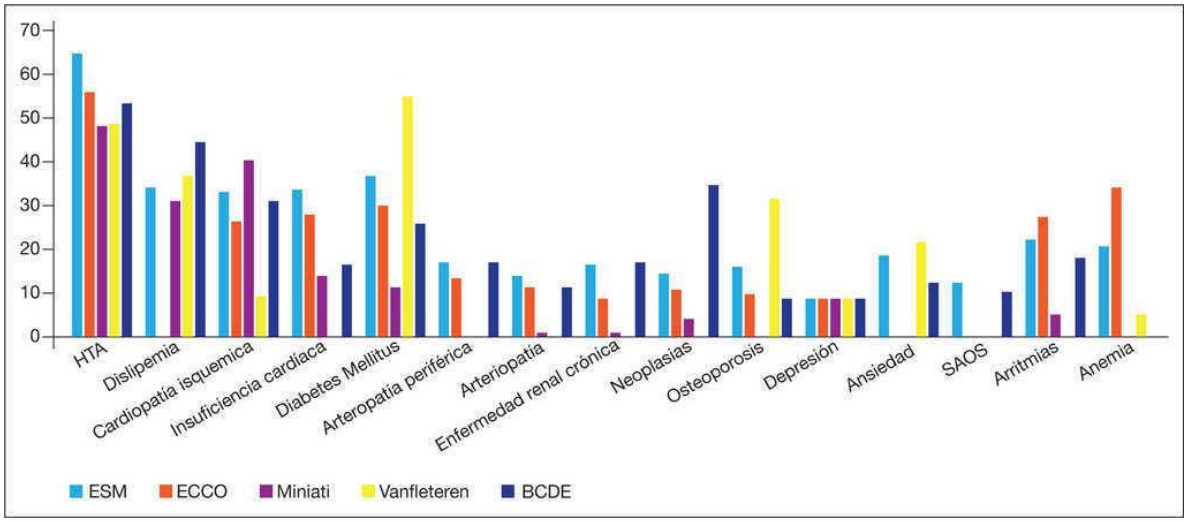
Exacerbación.

La hospitalización por una exacerbación de la EPOC es un acontecimiento importante en la historia natural de esta enfermedad, aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados por EPOC fallecen en un plazo de 4 años (36). Las exacerbaciones del paciente se asocian al empeoramiento de los síntomas, disminución de la calidad de vida, y a la capacidad de ejercicio; por lo tanto, la mortalidad aumenta, y si el paciente fue hospitalizado, el riesgo es mucho mayor.

Cuando existe la exacerbación de la enfermedad, generalmente el paciente es hospitalizado, y se suministra un mayor consumo de fármacos como antibióticos, corticoides, entre otros. Todos estos mecanismos empeoran la estabilidad y fisiología del paciente. Debido a la heterogeneidad de los factores de riesgo que causan la exacerbación de la enfermedad, se considera este como un factor predictivo de mortalidad, siempre y cuando se tome en cuenta el historial previo de exacerbaciones y el número de hospitalizaciones en el año (37).

Calidad de vida relacionada con la salud.

Comorbilidades.



Arch Bronconeumol. 2017;53 Supl 1:11–5

FIGURA 2 "Comorbilidades más frecuentes en la EPOC" (38)

Fuente: Guía española de EPOC (https://www.archbronconeumol.org/es-comorbilidades-epoc-articulo-S0300289617303587), año 2017.

Los pacientes con EPOC son propensos a desarrollar comorbilidades generalmente entre un 70 – 97%. La presencia de comorbilidades es la segunda causa de muerte en los pacientes con EPOC. Existen diversidad de enfermedades asociadas a los pacientes con EPOC (39), entre las más frecuentes se hallan: las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, cáncer de pulmón, enfermedad arterial crónica, depresión y ansiedad (40).

La ONU reconoce que al menos 8 de 10 pacientes con EPOC tienen 1 o 2 comorbilidades a lo largo de su enfermedad, y mayor riesgo de muerte dentro de los dos últimos años (41).

- **Hipertensión Pulmonar crónica y Cor Pulmonar.**

  Los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) arterial tienen una tasa de supervivencia inferior a los que no la poseen. El aumento de la presión arterial pulmonar media de 10 mmHg se asocia con un aumento de cuatro veces el riesgo de muerte. Estudios demostraron la importancia de la hipertensión pulmonar y la disfunción ventricular en la determinación del pronóstico (25).

  La prevalencia de esta enfermedad en la EPOC se desconoce, y varía considerablemente entre el 20 y el 91%. Se ha informado de que la tasa de progresión de la HP en la EPOC es normalmente lenta, con un aumento de la presión arterial pulmonar entre 1,5-2,8 mmHg/año. Los pacientes con fibrosis pulmonar combinada y enfisema desarrollan con mayor frecuencia HP, en el 30% al 50% de los casos, tienen menor pronóstico de supervivencia. (42).

Confiabilidad de los factores pronósticos

A medida que progresa la EPOC, los pacientes disminuyen su calidad de vida, la capacidad funcional, el bienestar psicológico, y la capacidad social; por lo que, es importante tener factores pronósticos fiables y confiables en cuanto a la mortalidad de los pacientes (27). No existe un método estándar que indique si el paciente se encuentra al final de la vida, o una guía clara que identifique los factores predictivos. Aunque día a día este tema sigue en debate, no hay aún un factor confiable al cien por ciento, ya que depende de la zona demográfica. Se ha determinado que las comorbilidades, el número de exacerbaciones, un

FEV1 bajo, el aumento de los marcadores inflamatorios y limitación de la capacidad de ejercicio, indican una progresión de la patología de manera más confiable (26).

Índices Predictores De Mortalidad

En la actualidad existen una variedad de herramientas para evaluar la gravedad de los pacientes con EPOC, por lo que se han propuesto índices de mortalidad como factores pronósticos, tales como los siguientes:

A. Índice BODE

Es un índice multidimensional que valora la gravedad de la enfermedad al incorporar cuatro tipos de predictores de manera independiente. Fue creado por Celli et al., con la finalidad de combinar diversos factores predictores de mortalidad como el FEV1, capacidad de ejercicio en 6 minutos, disnea con la escala Modificada Medical Research Council Dysnea Scale (mMRC) y el IMC (43).

Por lo tanto, este índice evalúa a las personas con EPOC a partir de aspectos multidimensionales; así mismo, diversos estudios han mostrado que puede medir la gravedad de la enfermedad y ayuda a predecir la supervivencia, exacerbaciones anuales y tasas de ingresos hospitalarios (44).

Tabla 4 Puntuación de índice BODE para mortalidad de EPOC (3)

VARIABLE	PUNTUACIÓN DE ÍNDICE BODE			
	0	**1**	**2**	**3**
FEV 1 (% teórico)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
Distancia caminada 6 min (m)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149
Escala de disnea mMRC	0- 1	2	3	4
Índice de masa corporal (IMC)	>21	≤ 21		

Tomado de: Dhikari T, Acharya P, Högman M, Neupane D, Karki A, Drews A et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Associated Factors in Nepal: Findings from a Community-based Household Survey. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2020 [citado 5 Noviembre 2020];Volume 15:2319-28.

Elaborado por: Autor

La puntuación del índice BODE se divide en cuatro cuartiles (cuartil I: 0-2 puntos, cuartil II: 3-4 puntos, cuartil III: 5-6 puntos, cuartil IV: 7-10 puntos) (44), mientras mayor sea el índice BODE mayor será el riesgo de muerte. Los pacientes con la puntuación más alta presentan mayor estancia hospitalaria. Si bien la relación FEV1 diagnóstica la gravedad de la enfermedad, no es un factor determinante; por esta razón, se implementó el índice BODE con la finalidad de juntar los factores predictores de mortalidad más confiables (45).

B. Índice DOSE

El índice de disnea, obstrucción, tabaquismo y exacerbación (DOSE), fue diseñado con la finalidad de evaluar la gravedad de la patología y su tratamiento clínico. Si bien no es un índice de mortalidad directo, este índice ha mostrado ser un complemento útil a otras medidas como el índice BODE y ADO, prediciendo el ingreso hospitalario, insuficiencia respiratoria y riesgo de exacerbación (46).

En los pacientes evaluados con el índice DOSE, se calculó este índice utilizando la escala de disnea del MRC, el FEV1% predicho, el estado de tabaquismo y la tasa de exacerbación en el año anterior. El índice DOSE utiliza la suma de sus componentes y la puntuación total oscila entre 0 y 8; cuanto más alta es la puntuación, más grave es la enfermedad. La mortalidad es mayor en los pacientes con una puntuación del índice DOSE >4 que en las puntuaciones inferiores. De todos los factores pronósticos que forman parte de este índice, el tabaquismo no es significativo, sino más bien se considera como independiente (47).

C. Índice ADO

Puhan y colaboradores (47) recalibraron y actualizaron el índice BODE en el 2009, identificaron que la prueba de caminata de 6 minutos con una

distancia reducida, presenta un impacto mayor en la mortalidad; así mismo se observó que la edad, la disnea y el FEV1, se relaciona con una mayor tasa de mortalidad a los 3 años. Por lo tanto, estos parámetros pueden usarse como predictores de mortalidad. La ventaja de este nuevo índice, denominado ADO, radica en que no se requiere la prueba de caminata de los 6 minutos (48).

En una aplicación reciente a 14.000 pacientes con diagnóstico de EPOC, se determinó que el índice ADO tiene un buen desempeño a largo plazo en atención primaria; sin embargo, al tratar de predecir la mortalidad a corto plazo, menor a un año, no ha sido tan efectivo (48). Este índice incluye parámetros que ayudan a evaluar a los pacientes desde una sola perspectiva y en un solo momento, pero a largo plazo.

D. Índice REFI

El índice Respiratory Fuctional Impairment Index (REFI), desarrollado por Terzano et. al. (49), incorpora el FEV1, la PAO2, la PACO2 y el volumen residual como porcentaje del valor predicho. Este índice no predice directamente la mortalidad de EPOC, si no el deterioro funcional respiratorio, para posteriormente evaluar los posibles factores predictivos de mortalidad y hospitalización a través de datos clínicos y bioquímicos en atención primaria (48).

E. Índice CODEX

Permite evaluar el riesgo de muerte del paciente. Integra a otros factores de riesgo de mortalidad como son: comorbilidades, grado de disnea, exacerbaciones y obstrucción de la vía aérea. Este índice se diferencia de los demás debido a que incluye el índice Charlson, el cual relaciona la mortalidad a largo plazo con las comorbilidades de los pacientes (49).

Todo esto se realizó con el fin de dar a conocer que cualquier intento de predecir la mortalidad de los pacientes, sin tomar en cuenta la edad y las comorbilidades, probablemente fracasen (50). Los otros índices son más para clasificar a los pacientes con EPOC leve y moderada, principalmente en atención primaria donde los pacientes no están en riesgo grave de hospitalización; sin embargo, el índice CODEX se considera un buen índice

predictivo de mortalidad en un plazo de tres meses a un año luego de un ingreso por hospitalización (50).

METODOLOGÍA.

OBJETIVOS

General.

Describir los factores predictores de mortalidad y la utilidad de los índices de predicción más utilizados en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**.**

DISEÑO Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Búsqueda de artículos publicados.

La presente investigación es una revisión bibliográfica de tipo observacional, descriptiva con un diseño transversal. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Elsevier, Pubmed, Biblioteca Cochrane, International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Journal of Global Health European Respiratory Journal, Medline. Para la búsqueda en de las bases de datos se emplearon los siguientes términos: “Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica”, “factores predictores”, “comorbilidad”, “mortalidad”, “exacerbación”, buscados en idioma inglés y español. Si existió similitud entre los estudios, se seleccionó el más actual y con mayor rigurosidad científica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de inclusión:

Artículos científicos, a texto completo, relacionados con el tema planteado de los últimos cinco años. En idioma inglés y español, de tipo observacionales y retrospectivos, de cohorte (prospectivos) y ensayos de control aleatorizados (experimentales). Se utilizaron artículos científicos de más larga data para la elaboración de una breve reseña histórica de la evolución de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

Estudios sin rigurosidad científica, duplicados, reporte de casos, datos incongruentes e insuficientes, artículos que usaron como muestra a pacientes diagnosticados de EPOC en menos de un año, tesis de grado que tengan relación sobre el tema, así como blogs, páginas web, libros o

cualquier artículo que se haya publicado o indexado a revistas que no posean un buen ranking.

ANÁLISIS DE DATOS:

Para la selección de artículos y extracción de la información se sistematizó la misma en una tabla de Excel, la cual estuvo conformada por: Tema del artículo, Año de publicación, país, nombre de los dos primeros autores, población (Pacientes con Epoc y factores pronósticos de mortalidad), entorno (pacientes atendidos en consulta externa, unidad de cuidados intensivos o en el área de emergencia) , diseño de estudio, muestra, sexo (masculino y femenino), edad media, resultado, análisis estadístico, mortalidad, tipo de factores pronósticos encontrados y su porcentaje.

ASPECTOS ÉTICOS

No existen conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

El estudio realizado fue autofinanciado.

RESULTADOS

Selección y características del estudio.

Para la recolección de los estudios científicos adecuados, se realizó el diagrama de flujo descrito en el ANEXO 1.

En los estudios relevantes, se consideraron tanto los criterios de inclusión como los criterios de exclusión descritos previamente, con la finalidad de obtener artículos con información necesaria y útil para lograr los objetivos planteados.

Las investigaciones tienen en común la metodología que se utilizó en cada uno de ellos. Las muestras están conformadas por adultos con diagnóstico de EPOC, con edades comprendidas entre 40 y 80 años, admitidos tanto en consulta externa de Neumología como en el área de emergencia de medicina interna. Los ingresos se debieron a las exacerbaciones graves asociadas a la enfermedad. Los pacientes presentaban saturación de oxígeno menor a 90%, FEV1 bajo, IMC por debajo de 18.5, comorbilidades de base, capacidad de realizar ejercicio baja, entre otras.

Los pacientes fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos o al servicio de internación de Neumología, por requerimiento de oxigenoterapia, ventilación mecánica invasiva e incluso solamente para cuidados paliativos; por lo tanto, todos estos medios permiten evaluar el riesgo de mortalidad en el paciente, analizando así los factores predictores de mortalidad más confiables que previnieron las complicaciones y la muerte de los pacientes con EPOC.

Los estudios incluidos se muestran en el ANEXO 2, en ella se describen cada uno de los artículos considerados relevantes, detallando: nombre de los autores, país y año en el cuál fueron realizados, población de estudio, diseño de estudio, muestra, análisis estadístico y resultados, sea el factor y/o índice pronóstico.

Estudios incluidos:

De los 22 artículos analizados, los pacientes corresponden a personas mayores a 40 años hasta los 80 años. En la mayoría de los estudios, se registró mayor cantidad de pacientes hombres que mujeres. Los tamaños de la

muestra de los reportes incluidos tienen un amplio rango, desde 31 a 54,879 pacientes. Los períodos de seguimiento difirieron entre los análisis, desde un año en adelante hasta 15 años después de haber registrado los datos demográficos de la población de estudio.

Los trabajos corresponden a estudios del tipo retrospectivos observacionales. El método de análisis empleado para calcular los cocientes de riesgo fue el modelo de Cox univariable y multivariable. Este es uno de los modelos de regresión más utilizados debido a su flexibilidad ya que, a la hora de interpretar los coeficientes, es algo más simple que el resto de los modelos propuestos (64).

En base a los datos expuestos en el Anexo 2, se presenta a continuación, en términos de porcentaje, los factores e índices predictivos de mortalidad en pacientes con EPOC. Figura 4 y 5 respectivamente.

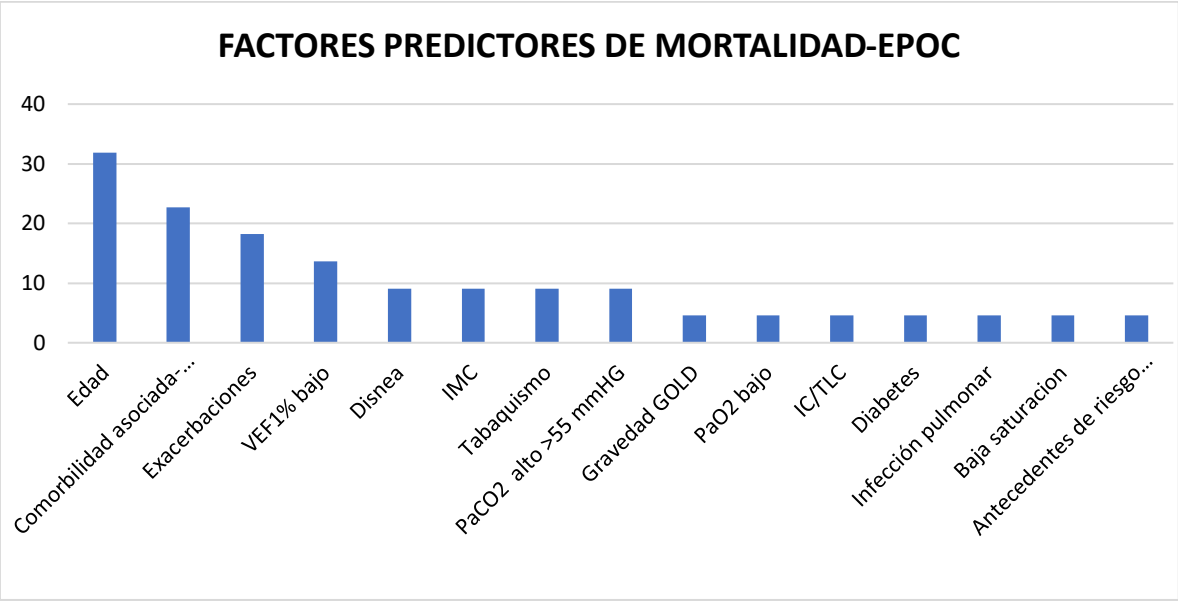


FIGURA 4. Factores predictores de mortalidad en pacientes con EPOC obtenidos de los documentos analizados

Fuente: Autor

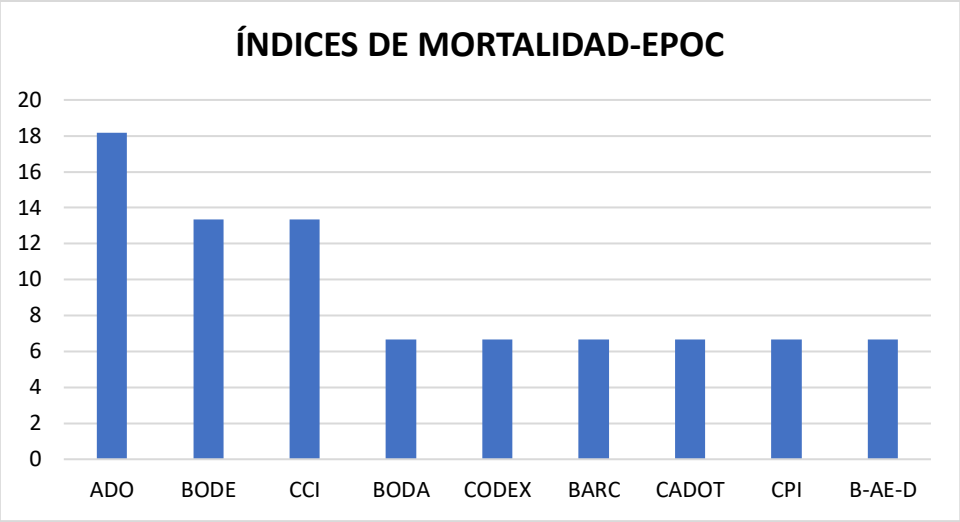


FIGURA 5. Índices de mortalidad en pacientes con EPOC obtenidos de los documentos analizados

Fuente: Autor

De acuerdo a los datos presentados en la figura 4, los factores predictores con mayor porcentaje de registros corresponden a la edad (32%); comorbilidades asociadas (23%), especialmente las enfermedades cardiacas (4), cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardiaca crónica (54); las exacerbaciones (18%) y valores bajos del VEF1% (14%). En menor porcentaje (9%) se observan la disnea, IMC bajo, tabaquismo, valor alto de PaCO2 >55 mmHG, la gravedad GOLD, diabetes, infección pulmonar y la relación IC/TLC (Inspiratory Capacity / Total Lung Capacity).

En relación con los índices de mortalidad, como se observa en la figura 5, destacan los índices ADO (18%), BODE y CCI (Comorbidility Charleson Index) (13%), BODA, CODEX, BARC, CADOT (índice ADO + insuficiencia cardiaca crónica y TLco), CPI y B-AE-D (7%). El CPI (COPD prognostic index, *siendo COPD las siglas de EPOC en inglés*) es un índice más complejo que consta de 7 componentes: edad, sexo, IMC, comorbilidad cardiovascular, calidad de vida, FEV1 e historial de exacerbaciones agudas, y el B-AE-D (BMI, Acute Exacerbation, Dyspnea) es otro sistema de puntuación que incluye el IMC y el historial de exacerbaciones agudas, y además incluye disnea, pero no FEV1 (57).

DISCUSIÓN

La presente investigación documental, se centró en analizar los resultados de 22 documentos científicos, actuales con respecto a los principales factores predictivos e índices de mortalidad en pacientes con EPOC.

Respecto a los factores predictores de mortalidad en pacientes con EPOC, la edad avanzada, considerada como factor independiente de la mortalidad, es el factor más fuerte. Mientras más edad tenga el paciente, mayor será el riesgo de fallecer, especialmente en mayores de 80 años, donde el riesgo de muerte aumenta 11 veces (14). Es importante destacar las comorbilidades como un fuerte predictor, ya que la EPOC, en las etapas iniciales es principalmente una enfermedad pulmonar, mientras que, en las etapas tardías, está íntimamente asociada con comorbilidades que también contribuyen a una supervivencia más corta (4), especialmente las enfermedades cardíacas que aumentan el riesgo de muerte 3 veces más (37). Cuando se evaluó la mortalidad a largo plazo para los pacientes con una comorbilidad, dos comorbilidades y tres o más comorbilidades, se encontró que la mortalidad era significativamente mayor con un orden creciente, en comparación con los pacientes sin comorbilidad (HR: 1,37; HR: 1,40; HR: 1,65, respectivamente) (39).

En cuanto a la exacerbación de la EPOC, especialmente la aguda (EA), esta puede ir acompañada del deterioro de las comorbilidades cardiovasculares, como lo demuestra la mayor incidencia de eventos cardiovasculares agudos (65). Estos son los tres factores más fuertes para predecir la mortalidad en pacientes con EPOC; por tal motivo, la edad avanzada, las comorbilidades y las exacerbaciones, son consideradas en la mayoría de índices predictores de mortalidad como el ADO, BARC, ICC, COTE, BODE.

Desde hace tiempos, la reducción del FEV1% se ha utilizado como medida para la estadificación de la EPOC (13,52); sin embargo, en un estudio el análisis aislado del FEV1 no fue predictivo de mortalidad en esa población; ya que su valor predictivo es débil cuando es superior al 50%, no siendo un buen predictor de mortalidad por sí solo (10). Respecto al IMC, de acuerdo a la literatura, hasta un 20-30% de los pacientes con EPOC avanzada presenta bajo peso corporal (IMC ≤ 20 kg/m2), aumentando en estos pacientes la

capacidad predictiva de la mortalidad. La pérdida de peso a lo largo del tiempo también se ha descrito como marcador pronóstico (53). Si bien el IMC puede estar asociado con un empeoramiento de la enfermedad, los pacientes obesos pueden tener problemas para respirar debido a su peso (61), además la obesidad puede limitar la capacidad al ejercicio, producir restricción respiratoria y agravar la disnea (53).

En el entorno ambulatorio, el IMC ofrece un valor pronóstico limitado, ya que la mayoría de los pacientes atendidos en este entorno tienen una EPOC leve o moderada, que generalmente no provoca malnutrición que lleve a un IMC < 20 kg/m2. Por otro lado, entre los pacientes con EPOC grave, probablemente sea conveniente realizar una medición precisa de la composición corporal, debido a que se ha observado que una menor masa libre de grasa se asocia a una mayor mortalidad. Dado que la determinación del índice de masa corporal aumentaría la complejidad de la obtención de los datos para el índice pronóstico, su uso debería reservarse para los pacientes con enfermedad grave y debería manejarse exclusivamente en el hospital o en las consultas externas especializadas (66).

Un factor que destaca en la literatura es el cociente IC/TLC (Inspiratory Capacity / Total Lung Capacity), ya que, si bien el FEV1% es un potente marcador de la gravedad, la progresión de la enfermedad y el riesgo de mortalidad, está poco correlacionado con variables clínicas como los síntomas o las exacerbaciones. Por ello es importante mencionar que este cociente, según estudios, es muy útil para comprender los efectos clínicos (disnea, limitación de la capacidad de ejercicio, debilidad muscular y eventualmente exacerbaciones) (33). Puede, además, utilizarse como un fuerte predictor de la mortalidad por cualquier causa y por causas respiratorias en los pacientes con EPOC (33). Una relación IC/TLC de ≤25% se asocia con un tiempo de supervivencia significativamente menor (67).

En cuanto a los índices de mortalidad, respecto al índice ADO, los estudios revelan que se produce un empeoramiento más rápido de la puntuación ADO entre los fumadores actuales. La evaluación en serie de la puntuación ADO puede identificar a los pacientes con empeoramiento de la enfermedad y

actualizar su pronóstico, especialmente para los pacientes que fuman, están deprimidos o tienen un índice de masa corporal más bajo (61). La utilidad potencial de utilizar modelos de predicción para impulsar la atención clínica es atractiva. Los modelos de predicción como ADO (e.g. puntuación de 5 o más) pueden ser útiles para seleccionar a individuos de alto riesgo para intervenciones y ensayos de tratamiento (62). Dada su sencillez, el índice ADO puede ser la mejor opción en todos los ámbitos asistenciales para informar a los pacientes y a los profesionales sanitarios, sobre el pronóstico y para fundamentar las decisiones de tratamiento, de cuya eficacia puede depender la esperanza de vida (63).

Referente al índice BODE, cuanto mayor es la clasificación en el índice mayor es el riesgo de muerte, los pacientes de clase BODE 4 tienen 15 veces más probabilidades de morir en comparación con los pacientes de clase 1 (10). Resultados similares se obtuvieron en otro estudio (60) donde los individuos con puntuaciones del índice BODE simplificado >7 tenían un mayor riesgo de muerte por cualquier causa. A pesar de su utilidad clínica, el índice BODE permanece en gran parte infrautilizado en la práctica considerado como una evaluación opcional para la mayoría de los pacientes con EPOC. La principal razón radica en las pruebas elegidas para evaluar la capacidad de ejercicio que a menudo no son factibles como estudios de rutina como la prueba 6MWD. Sin embargo, las pruebas de pasos de 4 min mencionado por Vieira et. al. (60) se pueden realizar fácilmente dentro de un consultorio médico porque no requieren un paso > 20 cm de altura, subir y bajar un solo escalón de 20 cm de altura lo más rápido posible durante 4 minutos, un oxímetro de pulso y un profesional de la salud (terapeuta respiratorio, enfermera o médico) (60).

Las comorbilidades asociadas a la EPOC se evaluaron mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), desarrollado para calcular el riesgo de muerte en pacientes con enfermedad crónica (10). En un estudio orientado a investigar los efectos de las comorbilidades en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con EPOC (39) se determinó que un elevado valor de ICC estaba altamente relacionado con la mortalidad (HR:1.2).

El índice BODA es un índice que combina el índice BOD con MR-proADM (midrange - proadrenomedulin). El MR-proADM, un biomarcador sistemático que se mide en el plasma, es un fragmento de proADM, el precursor de adrenomedulina (ADM), y es más estable que el proADM de longitud completa. El BOD comprende el BODE sin la prueba de medición de ejercicio (12). Este índice BODA mostró una relación de riesgo (HR) de 8.4. De acuerdo a los autores, si bien el índice BODA comparado con el índice BODE tiene un valor predictivo ligeramente menor, el MR-proADM representa una buena alternativa al predictor de mortalidad 6MWD (6 min walking distance). AL reemplazar el 6MWD por el MR-proADM se podría mejorar la factibilidad del índice BODE.

En un estudio enfocado en pacientes octogenarios (55), el índice CODEX obtuvo los valores más altos para el número total de pacientes, significativamente más altos que el ICC ajustado por edad (diferencia: 0.09), el índice BODEX (diferencia: 0.03) y el índice COTE (diferencia: 0,17). Por otro lado, en el estudio realizado a pacientes con EPOC crónicos (56), el índice CODEX se relacionó significativamente con mortalidad, con una relación de riesgo (HR) de 1.56. De acuerdo a este último estudio, el índice CODEX fue superior al índice BODEX en la evaluación del riesgo de mortalidad. Sin embargo, el índice BODEX también mostró una relación estadísticamente significativa con la variable combinada y el análisis por eventos, por lo que su utilidad es indiscutible y sigue siendo una alternativa al BODE para los casos en los que no se dispone de la prueba de la marcha (56).

El índice BARC recibió el acrónimo basado en factores pronósticos putativos que incluían el índice de masa corporal y los resultados sanguíneos (B), la edad (A), las variables respiratorias (obstrucción del flujo de aire, exacerbaciones, tabaquismo) (R) y las comorbilidades (C). Una ventaja del índice BARC es que es práctico y fácil de usar, ya que incorpora datos recopilados de forma rutinaria y fácilmente disponibles dentro de la atención primaria, lo que también podría permitir que la puntuación de riesgo se integre en el sistema de registros de salud electrónicos (27).

El índice B-AE-D simplificado y el índice B-AE-D optimizado no incluyen FEV1 o 6MWD. Esto puede ser una ventaja, porque tanto el FEV1 como la 6MWD

requieren un esfuerzo de prueba físico, dependen de la motivación del paciente y rara vez se evalúan durante la exacerbación (57). El B-AE-D simplificado, el B-AE-D optimizado y el índice ADO mostraron buenas propiedades de discriminación y calibración para la predicción de la mortalidad en pacientes con EPOC estable. Los médicos deben considerar la posibilidad de aplicar esos índices en el tratamiento de los pacientes con EPOC (57).

El índice BODE es uno de los instrumento más utilizado y aceptado a nivel mundial para la evaluación del pronóstico de la EPOC; sin embargo, en el trabajo de Brat et. al. (58) se presentó una herramienta de pronóstico complementaria / alternativa, el índice CADOT. Con un poder de pronóstico comparable a los índices BODE y ADO, el CADOT tiene características que pueden ser de especial beneficio en entornos seleccionados, en particular, si el 6MWD no es factible. El índice CADOT también funcionó bien en sujetos con obstrucción leve de las vías respiratorias y sus propiedades se confirmaron en una cohorte de validación independiente. El CADOT aborda algunas debilidades específicas de ADO y BODE, como 6MWD en BODE o el impacto de la edad en ADO (58).

Si bien el índice BODA comparado con el índice BODE tiene un valor predictivo ligeramente menor, el MR-proADM representa una buena alternativa al predictor de mortalidad 6MWD. AL reemplazar el 6MWD por el MR-proADM se podría mejorar la factibilidad del índice BODE (12).

La identificación de los factores de riesgo influye en las estrategias terapéuticas utilizadas para tratar la EPOC; por lo tanto, el desarrollo de este tipo de investigaciones se considera importantes. En este contexto, es necesario ser prudente y cauto al momento de emitir juicios sobre cualquier factor pronóstico. Los factores de mortalidad, para ser considerados unos más fuertes o importantes que otros, deben ser analizados en el contexto de región, población, recursos e intereses por parte de las organizaciones.

De acuerdo a Higuera, et. al. (68), en los últimos años ha habido un esfuerzo por parte de los neumólogos por desarrollar procedimientos de valoración de la EPOC que permitan el estudio del enfermo usando varias dimensiones, no sólo la espirometría, para obtener una cualificación de la EPOC más ajustada o más

real, y así, aplicar los mejores tratamientos terapéuticos con el objetivo de reducir la mortalidad de dichos pacientes.

Una de las a mayores limitaciones del presente trabajo se puede atribuir a la escaza información actualizada a nivel de Latinoamérica; por lo tanto, el cuerpo de trabajos analizados corresponde, en su mayoría, a investigaciones basadas en datos de países europeos. No obstante, dichos estudios se pueden considerar como una fuerte referencia en cuanto a metodología y criterios, para desarrollar este tipo de investigaciones a nivel tanto local como regional.

Debido a que la edad avanzada, las exacerbaciones, y las enfermedades cardiovasculares representan una proporción sustancial de las muertes en la EPOC, los médicos deberían estar más atentos al aumento del riesgo de mortalidad después de eventos cardiovasculares entre los pacientes de edad avanzada, sin dejar de lado los otros indicadores. Aunque el presente estudio aporta factores fuertemente asociados a la mortalidad global para la EPOC, se deberían realizar estudios de validación externa en otras cohortes de pacientes diagnosticados de esta patología con miras a resultados locales o nacionales.

CONCLUSIONES

Luego de una revisión de la bibliografía conformada por 22 artículos científicos, se concluye que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se mantiene como una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La detección temprana de uno o varios de los índices predictores de mortalidad en pacientes con EPOC, ayudará en la implementación de protocolos que garanticen una buena condición de vida del paciente.

La presente revisión analiza diferentes factores de riesgo, pero es prudente ser crítico y cauteloso al emitir juicios sobre cualquier factor pronóstico. Los factores predictores con mayor porcentaje de registros corresponden a la edad avanzada; comorbilidades asociadas, especialmente las enfermedades cardiacas, cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardiaca crónica; las exacerbaciones y valores bajos del VEF1%. En relación con los índices de mortalidad destacan principalmente los índices ADO, BODE y CCI (Comorbidility Charleson Index).

En nuestra opinión, la evidencia actual continúa apoyando el criterio de que la edad, las comorbilidades asociadas y el índice ADO son los principales dominios pronósticos de mortalidad en pacientes con EPOC. Muchas de estas manifestaciones parecen estar relacionadas de manera local y sistémica.

El conocimiento de nuevos índices permite optar por otras soluciones como, por ejemplo, cuando no es factible la prueba de 6MWD (6 min walking distance) el MR-proADM representa una buena alternativa al predictor de mortalidad 6MWD. AL reemplazar el 6MWD por el MR-proADM se podría mejorar la factibilidad del índice BODE. Por otro lado, con un poder de pronóstico comparable a los índices BODE y ADO, el CADOT tiene características que pueden ser de especial beneficio en entornos seleccionados, en particular, si el 6MWD no es factible.

Estas dimensiones pronosticas tienen la virtud de ser potencialmente modificables y por lo tanto, destacar la necesidad de considerar intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar la supervivencia, modulando el efecto de estos factores en pacientes con EPOC, un objetivo que afortunadamente está cada vez más cerca de hacerse realidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berg K, Wright J. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet]. 2016 [citado 29 Octubre 2020];140(12):1423-8. Disponible en: https://meridian.allenpress.com/aplm/article/140/12/1423/194205/The-Pathology-of-Chronic-Obstructive-Pulmonary
2. Agusti A, Beasley R, Celli B, Chen R, Criner G, Frith P et al. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 1st ed. Barcelona: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE; 2020 [citado 10 Septiembre 2020]. 1-7 Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf
3. Adhikari T, Acharya P, Högman M, Neupane D, Karki A, Drews A et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Associated Factors in Nepal: Findings from a Community-based Household Survey. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2020 [citado 5 Noviembre 2020];Volume 15:2319-28. Disponible en: https://www.dovepress.com/prevalence-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-its-associated-peer-reviewed-article-COPD
4. Henoch I, Ekberg A, Löfdahl C, Strang P. Early Predictors of Mortality in Patients with COPD, in Relation to Respiratory and Non-Respiratory Causes of Death – A National Register Study. Int Jour of Chro Obs Pulm Dis [Internet]. 2020 [citado 17 Septiembre 2020];Volume 15:1495-503. Disponible en: https://www.dovepress.com/early-predictors-of-mortality-in-patients-with-copd-in-relation-to-res-peer-reviewed-article-COPD
5. Kotsiou O, Zouridis S, Kosmopoulos M, Gourgoulianis K. Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study. European Respiratory Review [Internet]. 2018 [citado 5 Noviembre 2020];27(147): 1-7. Disponible en: https://err.ersjournals.com/content/27/147/170106
6. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta–analysis. Journal of Global Health [Internet]. 2015 [citado 29 Octubre

2020];5(2):1-9. Disponible en: http://www.jogh.org/documents/issue201502/jogh-05-020415.pdf

7. Blanco I, Diego I, Bueno P, Casas F, Miravitlles M. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. European Respiratory Journal [Internet]. 2019 [citado 16 Noviembre 2020];54(1):1-4. Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/54/1/1900610.article-info
8. Soriano J, Kendrick P, Paulson K, Gupta V, Abrams E, Adedoyin R et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. 2020 [citado 5 Noviembre 2020];8(6):585-91. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187/
9. Mamary A, Stewart J, Kinney G, Hokanson J, Shenoy K, Dransfield M et al. Race and Gender Disparities are Evident in COPD Underdiagnoses Across all Severities of Measured Airflow Obstruction. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation [Internet]. 2018 [citado 6 Noviembre 2020];5(3):177-83. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296789/
10. Prudente R, Thome EA, Bonfanti C, Ferrari R, De Godoy I, Erico S. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2018 [citado 2020 Sep 11];13:p.3389–96. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198887/
11. Ställberg B, Teixeira P, Blom C, Lisspers K, Tsiligianni I, Jordan R et al. The prevalence of comorbidities in COPD patients, and their impact on health status and COPD symptoms in primary care patients: a protocol for an UNLOCK study from the IPCRG. Npj Primary Care Respiratory Medicine [Internet]. 2016 [citado 15 Septiembre 2020];26(1):2-6. Disponible en: https://www.nature.com/articles/npjpcrm201669
12. Brusse-Keizer M, Zuur-Telgen M, van der Palen J, VanderValk P, Kerstjens H, Boersma W et al. Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients. Respiratory Medicine [Internet]. 2015 [citado 7 Noviembre 2020];109(6):1-7. Disponible en: https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(15)00076-1/fulltext

13. Jones R, Price D, Chavannes N, Lee A, Hyland M, Ställberg B et al. Multi-component assessment of chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation of the ADO and DOSE indices and the global obstructive lung disease categories in international primary care data sets. Npj Primary Care Respiratory Medicine [Internet]. 2016 [citado 6 Noviembre 2020];26(1). 1-5. Disponible en: https://www.nature.com/articles/npjpcrm201610#citeas

14. Montserrat J, Godoy P, Marsal J, Barbé F. Factores asociados a la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Atención Primaria [Internet]. 2015 [citado 17 Septiembre 2020];47(8):498-503. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714003928?via%3Dihub

15. Franssen F, Smid D, Deeg D, Huisman M, Poppelaars J, Wouters E et al. The physical, mental, and social impact of COPD in a population-based sample: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. Npj Primary Care Respiratory Medicine [Internet]. 2018 [citado 9 Noviembre 2020];28(1). 1-5. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41533-018-0097-3#citeas

16. Mannino D, Kiri V. Changing the burden of COPD mortality. International Journal of COPD [Internet]. 2006 [citado 21 Octubre 2020];1(3):219-33. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707151/?fbclid=IwAR1I0ZJTad2rrzV2EKFtCUClF2tSAa2SNiTMuKgqyR67iisJMnEZi3icB4g

17. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou M, Markozannes G, Altman P et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2018 [citado 8 Diciembre 2020];13:1507-14. Disponible en: https://www.dovepress.com/gender-specific-estimates-of-copd-prevalence-a-systematic-review-and-m-peer-reviewed-article-COPD

18. Roth G, Abate D, Abate K, Abay S, Abbafati C, Abbasi N et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet [Internet]. 2018 [citado 9 Diciembre 2020];392(10159):1736-46. Disponible en:

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32203-7/fulltext

19. Sullivan J, Pravosud V, Mannino D, Siegel K, Choate R, Sullivan T. National and State Estimates of COPD Morbidity and Mortality — United States, 2014-2015. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation [Internet]. 2018 [citado 9 Diciembre 2020];5(4):324-33. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361472/

20. Mannino D, Higuchi K, Yu T, Zhou H, Li Y, Tian H et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. Chest [Internet]. 2015 [cited 9 Diciembre 2020];148(1):138-50. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215500299

21. Chen W, FitzGerald J, Sin D, Sadatsafavi M. Excess economic burden of comorbidities in COPD: a 15-year population-based study. European Respiratory Journal [Internet]. 2017 [citado 9 Diciembre 2020];50(1):1-8. Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/50/1/1700393.short

22. Tejero E, Prats E, Casitas R, Galera R, Pardo P, Gavilán A et al. Classification of Airflow Limitation Based on z-Score Underestimates Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2017 [citado 10 Diciembre 2020];196(3):298-305. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201611-2265OC

23. Miravitlles M, Soler-Cataluña J, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano J et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2017 [citado 8 Enero 2021];53(6):324-30. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300289617300844

24. Tzanakis N, Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I. Managing comorbidities in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2015 [citado 13 Diciembre 2020];10:95-105. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293292/pdf/copd-10-095.pdf

25. Cataluña J, García M. Prognostic Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Archivos de Bronconeumología ((English Edition)) [Internet]. 2007 [citado 26 Diciembre 2020];43(12):680-91. Disponible en:

https://www.archbronconeumol.org/en-prognostic-factors-in-chronic-obstructive-articulo-resumen-S1579212907601554

26. Smith L, Moore E, Ali I, Smeeth L, Stone P, Quint J. Prognostic variables and scores identifying the end of life in COPD: a systematic review. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2017 [citado 26 Diciembre 2020]; 12: 2239-56. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546187/

27. Bloom C, Ricciardi F, Smeeth L, Stone P, Quint J. Predicting COPD 1-year mortality using prognostic predictors routinely measured in primary care. BMC Medicine [Internet]. 2019 [citado 27 Diciembre 2020];17(1):2-9. Disponible en: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1310-0

28. Mannino D, Aryal S, Diaz E. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2014 [citado 27 Diciembre 2020];9(1145):1145-50. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206206/

29. Riesco-Miranda J, Alcazar-Navarrete B, Trigueros Carrero J et al. Active smoking and COPD phenotype: distribution and impact on prognostic factors. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2017 [citado 26 Diciembre 2020];Volume 12:1989-96. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505548/

30. Bikov A, Lange P, Anderson J, Brook R, Calverley P, Celli B et al. FEV1% is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease</p>. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2020 [citado 28 December 2020];Volume 15:1135-40. Disponible en: https://www.dovepress.com/fev1-is-a-stronger-mortality-predictor-than-fvc-in-patients-with-moder-peer-reviewed-fulltext-article-COPD

31. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R, Botnaru V, Siafakas N. “Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art.”. Pulmonology [Internet]. 2020 [citado 28 Diciembre 2020];26(2):95-100.

Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043719302089

32. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M et al. Co-morbidities and Hyperinflation Are Independent Risk Factors of All-cause Mortality in Very Severe COPD. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2013 [citado 29 Diciembre 2020];11(4):388-400. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111878/

33. Cardoso J, Coelho R, Rocha C et al. Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD: the role of exacerbation history and inspiratory capacity/total lung capacity ratio. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2018 [citado 29 Diciembre 2020];Volume 13:1105-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896658/

34. Puhan M, Siebeling L, Zoller M et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. European Respiratory Journal [Internet]. 2013 [citado 29 Diciembre 2020];42(4):956-60. Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/42/4/956

35. Gronseth R, Vollmer W, Hardie J et al. Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study. European Respiratory Journal [Internet]. 2013 [citado 29 Diciembre 2020];43(6):1610-20. Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/43/6/1610

36. Esteban C, Castro A, Alvarez C et al. Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. BMC Pulmonary Medicine [Internet]. 2018 [citado 29 Diciembre 2020];18(1):1-9. Disponible en: https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-018-0574-z

37. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz M et al. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLOS ONE [Internet]. 2016 [citado 29 Diciembre 2020];11(6):1-10. Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158727

38. Comorbilidades en la EPOC. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2017 [citado 29 Diciembre 2020];53:11-5. Disponible en:

https://www.archbronconeumol.org/es-comorbilidades-epoc-articulo-S0300289617303587

39. Eroglu S, Gunen H, Yakar H, Yildiz E, Kavas M, Duman D. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. Journal of Thoracic Disease [Internet]. 2019 [citado 30 Diciembre 2020];11(4):1379-84. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531698/

40. Sin D, Anthonisen N, Soriano J et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. European Respiratory Journal [Internet]. 2006 [citado 30 Diciembre 2020];28(6):1245-9. Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/28/6/1245

41. Chatila W, Thomashow B, Minai O, Criner G, Make B. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceedings of the American Thoracic Society [Internet]. 2008 [citado 30 Diciembre 2020];5(4):549-55. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645334/

42. Opitz I, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. Journal of Thoracic Disease [Internet]. 2018 [citado 30 Diciembre 2020];10(S23):2763-70. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129805/

43. Sanchez P, de Torres J. El índice BODE: un buen marcador de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2015 [citado 30 Diciembre 2020];51(7):311-12. Disponible en: https://www.archbronconeumol.org/es-el-indice-bode-un-buen-articulo-S0300289615000952

44. Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Boyacı F, Aykan A, Gürsoy M, Hatem E et al. The BODE Index, a Multidimensional Grading System, Reflects Impairment of Right Ventricle Functions in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Speckle-Tracking Study. Respiration [Internet]. 2014 [citado 17 Enero 2021];88(3):223-233. Disponible en: https://www.karger.com/Article/Pdf/365222

45. Khan N, Daga M, Ahmad I et al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. Journal of Inflammation Research

[Internet]. 2016 [citado 1 Enero 2021]; Volumen 9:187-95. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123728/

46. Li C, Lin M, Chen P et al. Using the BODE Index and Comorbidities to Predict Health Utilization Resources in Chronic Obstructive Pulmonary Disease . International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2020 [citado 31 Diciembre 2020]; Volumen 15:389-94. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036670/

47. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. Primary Care Respiratory Medicine [Internet]. 2012 [citado 1 Enero 2021];21(3):295-301. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547953/

48. Abu N, ter G, Schoenenberger L et al. The ADO Index as a Predictor of Two-Year Mortality in General Practice-Based Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohorts. Respiration [Internet]. 2014 [citado 31 Diciembre 2020];88(3):208-12. Disponible en: https://www.karger.com/Article/Fulltext/363770

49. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E et al. Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study. Lung [Internet]. 2010 [citado 31 Diciembre 2020];188(4):321-9. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-009-9222-y

50. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis A, Tzoulaki I, Evangelou E. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. BMJ [Internet]. 2019 [citado 31 Diciembre 2020];367(l5358):1-11. Disponible en: https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5358

51. Donaldson G, Wedzicha J. The CODEX Index. Chest [Internet]. 2014 [citado 31 Diciembre 2020];145(5):934-5. Disponible en: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)34578-5/fulltext

52. Yohannes A, Raue P, Kanellopoulos D, McGovern A, Sirey J, Kiosses D, et al. Predictors of All-Cause Mortality in Patients With Severe COPD and Major Depression Admitted to a Rehabilitation Hospital. Chest [Internet].

2016 [citado 17 Septiembre 2020];149(2):467-73. Disponible en: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)00122-1/fulltext

53. Rodríguez I, Martínez A, Navarro Z, Romero L, Guzmán N, Pérez S. Factores pronósticos de mortalidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada en emergencias. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo [Internet]. 2020 [citado 14 Enero 2021];15(1):35-44. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-avance-resumen-factores-pronosticos-mortalidad-enfermedad-pulmonar-S0122726220300380

54. Ji Z, Hernández J, Domínguez I, Xia Z, Bellón J, Gallo V et al. Influence of Comorbidities on the Survival of COPD Patients According to Phenotypes. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2020 [citado 15 Enero 2021]; Volume 15:2759-67. Disponible en: https://www.dovepress.com/influence-of-comorbidities-on-the-survival-of-copd-patients-according--peer-reviewed-article-COPD

55. Golpe R, Suárez-Valor M, Veres-Racamonde A, Cano-Jiménez E, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, et al. Octogenarian patients with chronic obstructive pulmonary disease: Characteristics and usefulness of prognostic indexes. Med Clínica [Internet]. 2018 [citado 3 Febrero 2021] ;151(2):53–8. Disponible en: https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition--462-articulo-octogenarian-patients-with-chronic-obstructive-S2387020618302079

56. Navarro A, Costa R, Rodriguez-Carballeira M, Yun S, Lapuente A, Barrera A, et al. Prognostic assessment of mortality and hospitalizations of outpatients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. Usefulness of the CODEX index. Rev Clínica Española (English Ed. 2015 [citado 20 de Febrero 2021];215(8):431–8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183602/

57. Kim J, Lee CH, Hwang SS, Kim DK, Yoon H Il, Lee SH, et al. The Ability of Different Scoring Systems to Predict Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Prospective Cohort Study. Respiration.[Internet] 2019 [citado 20 de Febrero 2021];98(6):495–502. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665736/

58. Brat K, Svoboda M, Hejduk K, Plutinsky M, Zatloukal J, Volakova E, et al. Introducing a new prognostic instrument for long-term mortality prediction in COPD patients: the CADOT index. Biomed Pap. 2020 [citado 20 de Febrero 2021]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955038/

59. Moll M, Qiao D, Regan EA, Hunninghake GM, Make BJ, Tal-Singer R, et al. Machine Learning and Prediction of All-Cause Mortality in COPD. Chest [Internet]. 2020 [citado 20 de Febrero 2021];158(3):952–64. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220307674

60. Vieira EB, Degani-Costa LH, Amorim BC, Oliveira LB, Miranda-Silva T, Sperandio PCA, et al. Modified BODE index to predict mortality in individuals with COPD: The role of 4-min step test. Respir Care. 2020 [citado 20 de Febrero 2021]; 65(7):977–83. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992673/

61. Keene SJ, Adab P, de Vries F, Franssen FME, Sitch A, Martin J, et al. The stability of the ADO score among UK COPD patients from The Health Improvement Network. ERJ Open Res [Internet]. 2020 [citado 20 de Febrero 2021];6(1):1-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055631/

62. Morales DR, Flynn R, Zhang J, Trucco E, Quint JK, Zutis K. External validation of ADO, DOSE, COTE and CODEX at predicting death in primary care patients with COPD using standard and machine learning approaches. Respir Med [Internet]. 2018 [citado 20 de Febrero 2021];138(April):150–5. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724388/

63. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, Ramírez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: An application to chronic obstructive pulmonary disease. BMC Med [Internet] 2018 [citado 20 de Febrero 2021];16(1):1–13. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495970/

64. Alvarez P. Modelo de regresión de Cox y sus aplicaciones biosanitarias. 2016 [citado 4 Febrero 2021];98. Disponible en: http://hdl.handle.net/11441/43493j.medcle.2018.05.015

65. Wang M, Lin EPY, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. Chest [Internet]. 2020 [citado 5 Febrero

2021];158(3):973–85. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220304438

66. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Aguirre U, Aguirregomoscorta JI, et al. BODE-Index vs HADO-Score in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Which one to use in general practice?. BMC Med [Internet]. 2010 [citado 5 Febrero 2021];8(28):1-10. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/28

67. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: Causes, risk factors, and prevention. COPD. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[Internet]. 2010 [citado 4 Febrero 2021];7(5):375–82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854053/

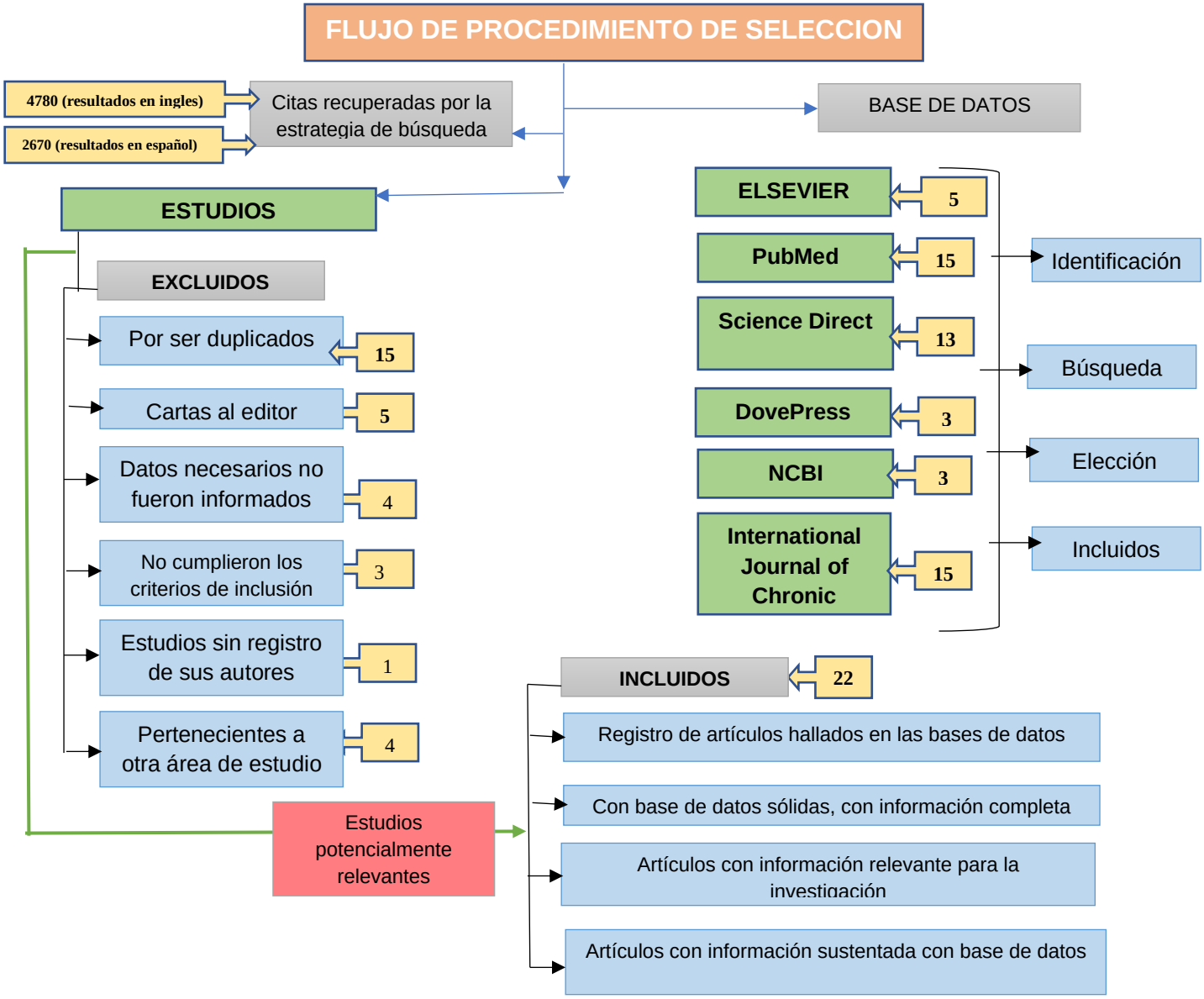
68. Maneiro Higuera F, González Lorenzo F. New Evaluating Methods of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: adaptation for Damage and Incapacity Evaluation. Med Segur Trab (Madr) [Internet]. 2015 [citado 5 Febrero 2021];61(240):367–77. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v61n240/inspeccion1.pdf

GLOSARIO

- **FEV1:** este parámetro mide el volumen de aire expulsado durante el primer segundo de una espiración forzada.
- **MR-PRO-ADM:** la región medial de la pro-adrenomedulina es un marcador de gravedad en un amplio espectro de enfermedades.
- **mMRC:** escala de disnea modificada del Medical Research Council, que tiene como objetivo permitir que el paciente gradúe cuantitativamente su propia disnea de forma visual y sencilla.
- **GOLD:** Guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC.
- **ATS/ERS:** American Thoracic Society y European Respiratory Society.
- **CAT:** Test de evaluación de la EPOC (Copd Assesment Test)
- **IC/TLC:** Relación entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total.
- **TLco:** Capacidad de transferencia del monóxido de carbono.
- **6MWD:** Prueba de caminata de 6 minutos.
- **PaCO2:** Presión parcial de dióxido de carbono.

ANEXOS

Anexo 1. ***Diagrama de Flujo de los Estudios incluidos en la Revisión Bibliográfica***



ANEXO 2. Descripción de los 22 documentos incluidos en el análisis

Autor	Estudio	País y año	Población de estudio	Diseño de estudio	Muestra	Edad	Sexo	Factor pronóstico	Índice pronóstico
Brusse-Keizer, Marjolein, et al. (12)	Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients	2015, Países bajos	1433	Estudio de cohortes retrospectivas. Usamos modelos de regresión de riesgos proporcional COx univariante y multivariante.	1.285	media: 67 años	Primera cohorte: hombres (60%) Segunda cohorte: hombres (70%)	- Valor de proADM > 0.87 nmol/l	- **ADO + A** (HR:8.7, 95% CI: 6.3-12.0) - **updated ADO + A** (HR:7.9, 95% CI: 5.7-10.9) -**BOD + A** (HR:8.4, 95% CI: 5.8-12.1)
Montserrat-Capdevila, Jose, et. al. (14)	Factores asociados a la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2015, España	286.767	Estudio de cohortes retrospectivas	2.501	media: 68 años	Hombres (75%)	- Edad > 80 (OR:11.16, 95% CI: 4.82-25.83) -exacerbaciones previas (OR:1.37, 95% CI: 1.02-1.84) - comorbilidad asociada (OR:1.48, 95% CI: 1.26-1.73) - tabaquismo (OR:1.75, 95% CI: 1.28-2.39) - gravedad GOLD-grave (OR:2.26, 95% CI: 1.52-3.37)	

								-vistas previas hosp > 50 vis (OR:2.3, 95% CI: 1.52-3.49)	
Prudente, Robson, et. al. (10)	Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years	2018, Brasil	133	Estudio retrospectivo.	110	media: 65 años	Hombres (67%)	- IMC < 21 kg / m2 (HR: 2.70, 95% IC: 1.38-5.25)	- Alto índice **BODE** (clase 4) (HR: 15.35, 95% IC: 3.11–75.75) - Mayor **CCI** (Charlson Comorbidity Index) (HR: 1.29, 95% IC: 1.00-1.76)
Henoch, Angela, et. al. (4)	Early Predictors of Mortality in Patients with COPD, in Relation to Respiratory and Non-Respiratory Causes of Death – A National Register Study	2020,Sweden	39,830	Se realizaron tres análisis de regresión de riesgo proporcionales a univariable y multivariable Cox.	4382	entre 73-76 años	Hombres: 49.5% Mujeres: 50.5%	- La edad avanzada (HR: 1.79, 95% IC: 1.41-2.27) - bajo VEF1 % (HR: 0.99, 95% IC: 0.98-0.99) - peor disnea (HR: 1.48, 95% IC: 1.26-1.74) - baja saturación (HR: 0.91, 95% IC: 0.85-0.98) - enfermedad cardiaca (HR: 1.53, 95% IC: 1.06-2.19)	
Santibáñez M, et al. (37)	Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2016, España	9334	Estudio de cohorte retrospectivo basado en la población	900	media: 71 años	Mujeres(21.6%)	-Historial de exacerbaciones graves (OR: 7.63, 95% IC: 3.41-17.05) -Edad avanzada (OR: 1.08, 95% IC: 1.02-1.12) - Comorbilidades como insuficiencia cardíaca (OR: 3.74, 95% IC: 2.01-6.98) y diabetes (HR:	

								1.98, 95% IC: 1.09-3.59)	
Cardoso, J, et. al. (33)	Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD: the role of exacerbation history and inspiratory capacity/total lung capacity ratio	2018, Portugal	100	Estudio de cohorte retrospectivo.	98	63-70 años	Mujeres (15.3%)	-Ex H: historial de exacerbaciones (HR: 2.263, 95%CI: 1.189-4.306) -IC / TLC, (Inspiratory capacity / total lung capacity)	
Esteban C, et. al. (36)	Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD	2018, España	16,485	En un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, evaluamos datos de dos cohortes.	Cohorte Esp: 1420 Cohorte Eur: 3949	media: 73 años	COPD Español: hombres 10.2 % COPD Europeo: mujeres (14.5%)	- Mayor edad (OR: 1.58, 95%CI 1.357-1.842) - comorbilidades: cardio-cerebro-vasculares OR: 1.598, 95% CI: 1.189-2.148) y / o demencia (OR: 2.973, 95% CI: 1.394-6.340) - PaCO2> 55 mmHg (OR: 1.601, 95% CI: 1.102-2.326) - Hospitalizaciones por exacerbaciones (OR: 2.201, 95% CI: 1.541-3.144)	
Aydogan Eroglu S, et.al. (39)	Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary	2019,Turkey	826	Estudio de cohorte retrospectivo. Los parámetros considerados relacionados	826	media: 69 años	Hombres: 77.4% Mujeres: 22.6%	-IMC bajo (HR: 0.858, 95%CI: 0.757-0.972) -PaO2 baja (HR: 0.982, 95%CI: 0.971-0.994) - PaCO2 alto (HR: 1.013,	- **ICC** (índice de comorbilidad de Charlson) alto (HR: 1.216, 95%CI: 1.100-1.344)

	disease patients			con la mortalidad se analizaron mediante el método de regresión de Cox.				95%CI: 1.002-1.023)	
Bloom, C.I, et. al. (27)	Predicting COPD 1-year mortality using prognostic predictors routinely measured in primary care	2019, UK	54990	Estudio de cohorte retrospectivo, utilizando la regresión de Cox de eliminación hacia atrás.	4,931	media: 71 años	Hombres (55%)		- El índice **BARC** (AUC: 0.781, 95% CI: 0.764-0.792)
Bikov, A, et. al. (30)	FEV1 is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease	2020,UK	16,485	Estudio de cohorte retrospectivo. Se utilizó regresión de Cox.	16,485	> 40 años		-FEV1% (<53.5%)	
Yohannes A, et. al. (52)	Predictors of All-Cause Mortality in Patients With Severe COPD and Major Depression Admitted to a Rehabilitation	2016, USA	898	Estudio prospectivo experimental de cohorte..	138	52-89 media de 71 años	Mujeres(66%)	- Disnea durante las actividades (OR: 1.05, 95% IC, 1.02-1.08)	

	Hospital								
Rodríguez Pérez, I, et. al. (53)	Factores pronósticos de mortalidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada en emergencias	2020, Cuba	59	Se realizó un estudio prospectivo de cohorte única en el servicio de emergencias del Hospital Saturnino Lora	31	> 65 años	Hombres (38.7%) Mujeres (61.3%)	- Mayores a 65 años (87.1% muertes) -Infección pulmonar (100% fallecidos)	
Zichn , Ji, et. al.(54)	Influence of Comorbidities on the Survival of COPD Patients According to Phenotypes	2020, España	273	Se realizó un estudio observacional.	273	media: 68 años	Hombres (89%)	- Cardiopatía isquémica crónica (HR: 1.14, 95% CI: 0.67-1.94) - Insuficiencia cardíaca crónica (HR: 1.74, 95% CI: 1.06 – 2.86) - Enfermedad renal crónica (HR: 1.49, 95% CI: 0.80 – 2.74)	
Golpe R, et. al. (55)	Octogenarian patients with chronic obstructive pulmonary disease: Characteristics and usefulness of prognostic indexes	2017, España	719	Se trata de un estudio observacional retrospectivo.	698	> 65 años	Mayor porcentaje de hombres	-Edad (HR: 1.05, 95% CI: 1.02-1.08) -Exacerbación en los 5 años previos (HR: 1.12 , 95% CI:1.02-1.23) -Tabaquismo (HR:1.71 , 95% CI:1.07-2.75)	- El índice **CODEX** obtuvo los valores más altos para el número total de pacientes, significativamente más altos que el índice de Charlson ajustado por edad (diferencia: 0.09, IC 95% 0.04–0.14), el índice BODEX (diferencia: 0.03, IC 95% 0.01– 0,04) y el índice COTE (diferencia: 0,17,

									IC 95% 0,11-0,23).
Navarro A, et. al. (56)	Prognostic assessment of mortality and hospitalizations of outpatients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. Usefulness of the CODEX index	2015, España	80	Estudio de cohorte retrospectivo observacional. Usamos la regresión de Cox para calcular los cocientes de riesgo.	80	media: 78 años	Hombres (72 %)		- Índice **CODEX** (HR: 1.56, 95% IC: 1.1 - 2.15)
Joohae Kim, et. al. (57)	The Ability of Different Scoring Systems to Predict Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Prospective Cohort Study	2019, República de Korea	550	Estudio de cohorte prospectivo	520	media: 67 años	Hombres (97 %)		- Índice **CPI**>60 (COPD prognostic index) (HR: 50.66, 95% CI: 14.70-174.5) - Índice B-AE-D >3 (BMI, Acute Exacerbation, Dyspnea) (HR: 14.23, 95% CI: 6.82-29.67)
Kristian Brat, et. al. (58)	Introducing a new prognostic instrument for long-term mortality prediction in COPD patients: the CADOT index	2020, República Checa	699	Estudio de cohorte prospectivo	699	edad: 40-80 años	Hombres (74 %)		- Índice **CADOT** (HR: 7.9, 95% CI: 3.2-12.5)

Matthew Moll, et. al. (59)	Machine Learning and Prediction of All-Cause Mortality in COPD	2020	12,517	Estudio retrospectivo	COPDGene: 2,632 ECLIPSE: 1,268	media: 63 años	COPD Gene: Mujeres (44%) ECLIPSE: Mujeres (33.6%)	- FEV1% (HR: 0.99, 95% CI: 0.974-0.997) - Edad (HR: 1.04, 95% CI: 1.03-1.06)	
Elaine B Vieira, et. al. (60)	Modified BODE Index to Predict Mortality in Individuals With COPD: The Role of 4-Min Step Test	2020, Brazil	186	Estudio de cohorte prospectivo unicéntrico	186	media: 65 años	Hombres (60%)		-índice **BODE** simplificado (HR:1.12, 95% IC: 1.03-1.22)
Spencer J. Keene, et. al. (61)	The stability of the ADO score among UK COPD patients from The Health Improvement Network	2020, Reino Unido	67,066	Estudio de cohorte abierto retrospectivo basado en registros	4,804	media: 69 años	Hombres (53%)		-índice **ADO** (HR:2.00, 95% IC: 1.59-2.52)
Daniel R.Morales, et. al. (62)	External validation of ADO, DOSE, COTE and CODEX at predicting death in primary care patients with COPD using standard and machine learning approaches	2018, Reino Unido	204,472	Estudio de sección transversal de cohorte retrospectivo	54,879	media: 74 años	Hombres (54%)		-índice **ADO** (riesgo 5) (OR: 11.61, 95% IC: 6.20-21.72)

Beniamino Guerra, et. al. (63)	Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease	2018, América, Europa y Japón	15,762 (26 cohortes)	Protocolo de estudio pre especificado	15,762	edad: 58 -72 años	Hombres (> 54%)		-índice **ADO** mostró el mejor desempeño para predecir la mortalidad (diferencia AUCADO - AUCBODE = 0.015, 95% CI: −0.002 a 0.032) seguido del BODE actualizado (AUCBODE actualizado - AUCBODE = 0.008, 95% CI = −0.005 a +0.022).

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **JACKSON ANDRES JIMÉNEZ ESPINOZA**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No. 1150205845.** En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EPOC"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 08 de Mayo de 2020

F:_____

JACKSON ANDRES JIMÉNEZ ESPINOZA
C.I.1150205845