



---

**Universidad de Valladolid**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**Derivación de una regla de predicción  
clínica para la gravedad de una  
exacerbación de EPOC**

Presentada por César Alameda González para optar  
al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Verónica Casado Vicente  
Ángel Carlos Matía Cubillo

*A María Isabel y César,  
porque he podido llegar hasta aquí  
gracias a su trabajo.*

*A María Esther, Laín y Sofía,  
porque he podido llegar hasta aquí  
gracias al tiempo que les he robado.*



*En las enfermedades agudas  
no es en absoluto segura la predicción:  
ni la de muerte ni la de curación.*

*Aforismos. Tratados hipocráticos.*



## AGRADECIMIENTOS

A Verónica Casado Vicente y Ángel Carlos Matía Cubillo, no solo por seguir y supervisar este proyecto desde su inicio, sino especialmente por haber sabido motivarme cuando las dificultades invitaban a abandonarlo.

A Daniel Araúzo Palacios, jefe del Servicio de Recursos Asistenciales de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, porque fue la primera persona a la que expuse mi idea de investigación y me puso en contacto con las personas adecuadas para que se convirtiera en esta tesis doctoral.

A Pilar Lorenzo Lobato, técnico del Servicio de Sistemas de Información y Resultados en Salud de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, por su interés y cuidado en proporcionarme una explotación de datos de las historias clínicas que me resultara lo más útil posible.

A Fernando Peña Ruiz y Ana Dorado Díaz, técnicos del Servicio de Sistemas de Información y Resultados en Salud de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León y del Servicio de Estudios, Documentación y Estadística de la Junta de Castilla y León, respectivamente, porque en este estudio no he tenido pérdidas gracias a las búsquedas que han realizado en diferentes sistemas de información.

A Sara Calvo Simal, técnico de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos, por su asesoramiento y orientación en el difícil apartado del análisis estadístico.

A la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y a la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, por su apoyo económico.

A quienes hacen posible la Biblioteca sanitaria online de Castilla y León y la Biblioteca Universitaria de la Universidad de Valladolid, porque ponen a disposición de los investigadores la consulta de una inmensa cantidad de fuentes de información.

Por su orientación y ayuda con la carga de burocracia que rodea a cualquier estudio de investigación, a Francisco Javier Álvarez González, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Valladolid; a Tomás Maté Enríquez, técnico de salud de la Gerencia de Atención Primaria Valladolid Este; a Doradía García Rabanal, Jefa de Estudios de la Gerencia de Atención Primaria de Salamanca; a Alfonso Romero Furones, médico de familia de la Gerencia de Atención Primaria de Salamanca; a Josefina Varona González, jefe de la Unidad de Contabilidad de la Gerencia de Atención Primaria de Burgos; y a María Pilar Ruiz de Galarreta Zurbano, médica de familia de la Gerencia de Asistencia Sanitaria de Soria.

A todos los profesionales sanitarios que han registrado los datos oportunos en las historias clínicas de sus pacientes.



|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Abreviaturas y acrónimos.....                                       | 1  |
| Introducción .....                                                  | 3  |
| La enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....                    | 3  |
| Epidemiología .....                                                 | 3  |
| Anatomía patológica.....                                            | 7  |
| Fisiopatología.....                                                 | 8  |
| Cuadro clínico .....                                                | 9  |
| Las exacerbaciones agudas de EPOC.....                              | 13 |
| Las reglas de predicción clínica .....                              | 18 |
| Derivación .....                                                    | 19 |
| Validación externa .....                                            | 26 |
| Impacto .....                                                       | 27 |
| Predictores de mortalidad en las exacerbaciones agudas de EPOC..... | 30 |
| Revisión bibliográfica .....                                        | 30 |
| Resumen.....                                                        | 37 |
| Hipótesis .....                                                     | 43 |
| Objetivos .....                                                     | 45 |
| Objetivo general .....                                              | 45 |
| Objetivos específicos .....                                         | 45 |
| Metodología .....                                                   | 47 |
| Diseño.....                                                         | 47 |
| Localización.....                                                   | 47 |
| Sujetos .....                                                       | 47 |
| Criterios de inclusión .....                                        | 47 |
| Criterios de exclusión.....                                         | 47 |
| Variables.....                                                      | 47 |
| Variable dependiente.....                                           | 47 |
| Variables predictivas .....                                         | 48 |
| Estimación del tamaño muestral .....                                | 49 |
| Recogida de datos .....                                             | 49 |
| Análisis de los datos .....                                         | 51 |
| Aspectos éticos y legales .....                                     | 53 |



|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Resultados.....                                                                    | 55  |
| Descripción de la muestra y análisis univariante.....                              | 55  |
| Derivación de la regla de predicción clínica.....                                  | 58  |
| Tratamiento de los valores perdidos.....                                           | 58  |
| Selección de las variables predictivas y análisis de los supuestos del modelo..... | 59  |
| Derivación del modelo predictivo.....                                              | 60  |
| Definición de la regla de predicción clínica.....                                  | 63  |
| Discusión.....                                                                     | 67  |
| Resultados clave.....                                                              | 67  |
| Interpretación.....                                                                | 68  |
| Las características de la muestra.....                                             | 68  |
| El análisis estadístico.....                                                       | 69  |
| Las variables predictivas.....                                                     | 74  |
| El rendimiento y la utilidad clínica.....                                          | 76  |
| Comparación con otras reglas de predicción clínica.....                            | 77  |
| Limitaciones.....                                                                  | 80  |
| Futuras líneas de investigación.....                                               | 83  |
| Conclusiones.....                                                                  | 85  |
| Bibliografía.....                                                                  | 87  |
| Anexos.....                                                                        | 103 |
| Anexo I. Publicación del protocolo de investigación.....                           | 103 |
| Anexo II. Pasos en la derivación del modelo final.....                             | 105 |
| Anexo III. Financiación del estudio.....                                           | 107 |

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

|                  |                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| μl               | microlitro                                                            |
| ADO              | Edad, Disnea, Obstrucción                                             |
| AP               | atención primaria                                                     |
| AUROC            | área bajo la curva ROC                                                |
| AVAD             | años de vida ajustados por discapacidad                               |
| BAP              | BUN, Alteración del estado mental, Pulsaciones                        |
| BUN              | nitrógeno ureico en sangre                                            |
| CIAP             | Clasificación Internacional de la Atención Primaria                   |
| CIE-10           | Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión           |
| CO <sub>2</sub>  | dióxido de carbono                                                    |
| COPD             | chronic obstructive pulmonary disease                                 |
| COR              | característica operativa del receptor                                 |
| CP+              | cociente de probabilidades positivo                                   |
| CP-              | cociente de probabilidades negativo                                   |
| CS               | centro de salud                                                       |
| DECAF            | Disnea, Eosinopenia, Consolidación, Acidosis, Fibrilación auricular   |
| DeCOPD           | continuous Death in eCOPD                                             |
| dl               | decilitro                                                             |
| EAEPOC           | exacerbación aguda de EPOC                                            |
| ECOG/OMS         | Eastern Cooperative Oncology Group / Organización Mundial de la Salud |
| eCOPD            | exacerbation of COPD                                                  |
| EPOC             | enfermedad pulmonar obstructiva crónica                               |
| EPV              | eventos por variable                                                  |
| ET               | error típico                                                          |
| EWS              | Early Warning System                                                  |
| FEV <sub>1</sub> | volumen espiratorio forzado en el primer segundo                      |
| g                | gramo                                                                 |
| GOLD             | Global Initiative for Obstructive Lung Disease                        |
| GPC              | guía de práctica clínica                                              |
| H-L              | Hosmer y Lemeshow                                                     |
| IC               | intervalo de confianza                                                |
| IC 95%           | intervalo de confianza al 95 por ciento                               |
| ICSI             | Institute for Clinical Systems Improvement                            |

|                    |                                                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------|
| IMC                | índice de masa corporal                                  |
| l                  | litro                                                    |
| lasso              | least absolute shrinkage and selection operator          |
| MAR                | missing at random                                        |
| MCAR               | missing completely at random                             |
| mEq                | miliequivalente                                          |
| MeSH               | Medical Subject Headings                                 |
| mg                 | miligramo                                                |
| min                | minuto                                                   |
| ml                 | mililitro                                                |
| mm Hg              | milímetros de mercurio                                   |
| mMRC               | escala modificada de disnea del Medical Research Council |
| MNAR               | missing not at random                                    |
| ND                 | no disponible                                            |
| NICE               | National Institute for Health and Care Excellence        |
| O <sub>2</sub>     | oxígeno                                                  |
| OCD                | oxigenoterapia crónica domiciliaria                      |
| OMS                | Organización Mundial de la Salud                         |
| PA-aO <sub>2</sub> | gradiente alveolo-arterial de oxígeno                    |
| PaCO <sub>2</sub>  | presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial |
| PAD                | presión arterial diastólica                              |
| PaO <sub>2</sub>   | presión parcial de oxígeno en sangre arterial            |
| PAS                | presión arterial sistólica                               |
| PCR                | proteína C reactiva                                      |
| pH                 | potencial de hidrógeno                                   |
| ROC                | receiver operating characteristic                        |
| RPC                | regla de predicción clínica                              |
| Sacyl              | Servicio de Salud de Castilla y León                     |
| SpO <sub>2</sub>   | saturación arterial periférica de oxígeno                |
| SUAP               | servicio de urgencias de atención primaria               |
| UCI                | unidad de cuidados intensivos                            |
| V <sub>A</sub> /Q̇ | relación ventilación/perfusión                           |
| VMNI               | ventilación mecánica no invasiva                         |

## INTRODUCCIÓN

### LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios y obstrucción del flujo aéreo persistentes debidos a alteraciones en las vías respiratorias y/o alveolos causadas habitualmente por la exposición a partículas o gases nocivos.(1)

### EPIDEMIOLOGÍA

Algunos síndromes genéticos, como el déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, y la exposición laboral a contaminantes del aire son causas de EPOC. También están relacionados, aunque no de manera claramente causal, la contaminación atmosférica, el tabaquismo pasivo, el humo procedente de la combustión de biomasa, factores dietéticos, la tuberculosis y el asma crónica. A pesar de todo, el 80% de la fracción atribuible poblacional de la EPOC es debida al hábito de fumar tabaco.(2)

### PREVALENCIA

174 millones de personas padecen EPOC sintomática en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).(3) Sin embargo, la EPOC está infradiagnosticada, sobre todo en sus fases iniciales, que son escasamente sintomáticas. Basándose en estudios epidemiológicos de gran escala, Adeloye y otros estimaron para el año 2010 una prevalencia mundial del 11,7% en población de 30 años o más de edad, lo que supondrían 384 millones de personas.(4)

Los principales estudios de prevalencia realizados en nuestro país han sido IBERPOC, en 1997, y EPI-SCAN, en 2007.(5,6) Las principales características de ambos estudios se resumen en la tabla 1. Uno de los hallazgos más llamativos fue la gran variabilidad geográfica de la prevalencia de la EPOC, con

|                                | <b>IBEREPOC</b>              | <b>EPI-SCAN</b> |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Año de realización             | 1996-1997                    | 2006-2007       |
| Centros participantes          | 7                            | 11              |
| Tamaño muestral                | 4.035                        | 3.802           |
| Rango de edad                  | 40-69 años                   | 40-80 años      |
| Criterios diagnósticos de EPOC | European Respiratory Society | GOLD            |
| Tasa de infradiagnóstico       | ND                           | 73,1%           |
| Prevalencia                    | 9,1%                         | 10,2%           |
| Rango de prevalencia           | 4,9% – 18%                   | 6,2% – 16,9%    |

Tabla 1. Principales características de los estudios de prevalencia IBEREPOC y EPI-SCAN

variaciones de hasta el 273% entre Burgos (6,2%) y Asturias (16,9%) en el estudio EPI-SCAN, sin que estas diferencias hayan podido atribuirse por completo a factores ambientales, genéticos o al hábito de fumar. Otro de los hallazgos más significativos fue el importante grado de infradiagnóstico de la EPOC, con solo el 27% de las personas diagnosticadas según criterios GOLD.

Otros estudios realizados en España a menor escala han encontrado también diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC, aunque no todos utilizaban los mismos grupos de edad ni los mismos criterios diagnósticos.(7–11)

### CARGA DE ENFERMEDAD

En el año 2015, 3,2 millones de personas fallecieron por EPOC: el 5,7% del total de las defunciones registradas en aquel año.(12) La OMS prevé que en 2030 la EPOC siga siendo la cuarta causa de muerte en el mundo, debido al aumento del consumo de tabaco que se está produciendo en los países de rentas medias y bajas y al envejecimiento de la población en los países de renta alta.(13)

El 14% de las muertes por EPOC se producen en países de renta alta. Al igual que a nivel mundial, en España también es la cuarta causa más frecuente de muerte. Asimismo, es la quinta causa más frecuente de muerte prematura. Hay que destacar que estas posiciones se han mantenido de 2000 a 2015 pese a que en nuestro país la tasa de mortalidad por EPOC en dicho periodo se ha reducido en



Figura 1. Mortalidad por EPOC en España. Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation

un 13% y la tasa de mortalidad prematura se ha reducido en un 23%.(Figura 1)(12,14,15)

La EPOC es la décima mayor causa de carga de enfermedad en España, con 593 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por 100.000 habitantes: el 2,6% del total. Desglosado por sexos, en hombres tiene más del doble de carga de enfermedad que en mujeres. De hecho, en hombres es la quinta mayor causa de AVAD, mientras que en mujeres es la decimosexta. La evolución temporal ha sido favorable: genera un 28% menos de carga de enfermedad que la que producía en 2000. Se reduce en ambos sexos, aunque en mayor proporción en hombres (31% frente a 22%). Llama la atención el estancamiento que ha sufrido en las mujeres desde 2010.(Figura 2)(15)

Esta reducción de la carga de enfermedad se correlaciona con la disminución del consumo de tabaco en la población española que también se ha producido durante los últimos 20 años, que ha pasado del 37% de la población de 15 o más años al 25%. Dicha reducción se ha producido en varones en todos los grupos de edad, mientras que en mujeres se ha producido solamente en las menores de 45 años. De hecho, en las mujeres de 55 años y más se ha triplicado el consumo de tabaco en este periodo de tiempo, lo cual puede ser el motivo del estancamiento en la reducción de la carga de enfermedad en dicho sexo expuesto en el párrafo anterior.(Figura 3)(16)

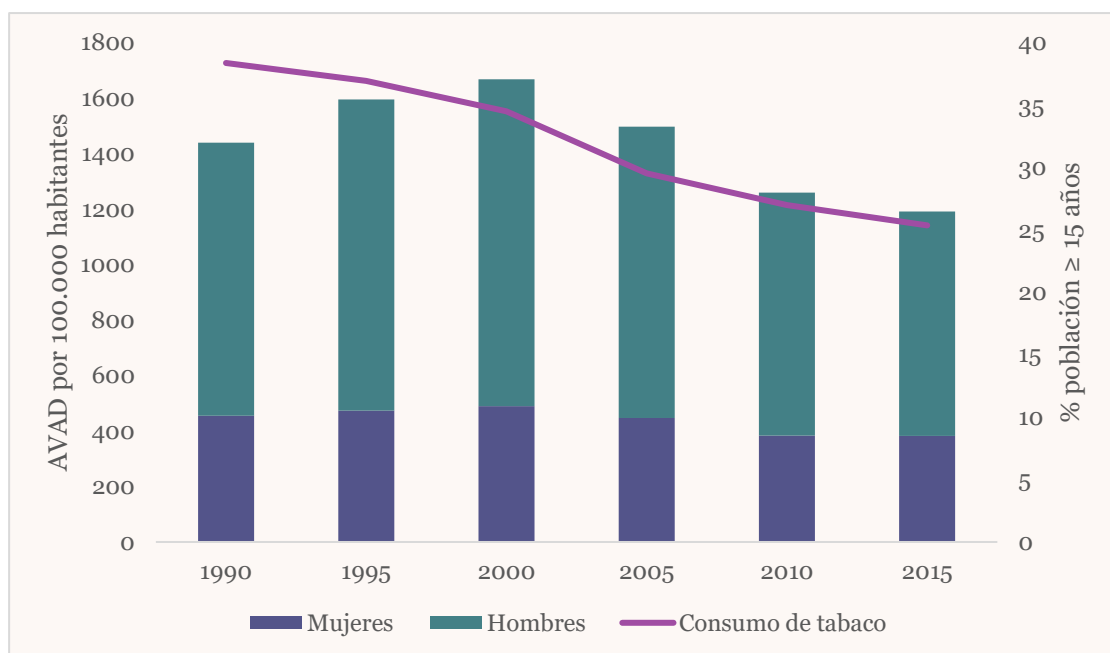


Figura 2. Carga de enfermedad por EPOC y consumo de tabaco en España. Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation y Encuesta Nacional de Salud

## CARGA ECONÓMICA

Asimismo, la atención a personas con EPOC conlleva una importante carga económica. La Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud señala que el coste total asociado a esta enfermedad supone el 0,2% de nuestro producto interior bruto.(17) Masa y otros estimaron en 1997 que el 41% de los costes sanitarios directos originados por estas personas se debían a la asistencia hospitalaria y el 37% lo generaba el gasto farmacéutico.(18) En cuanto a las estancias hospitalarias, supuso el 2,2% de todas las que se generaron en 2015, según la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria.(19)

Miravittles y otros estimaron en un estudio prospectivo que en el año 2.000 el coste directo generado por una persona con EPOC en España era de 1.894 euros. En su cohorte encontraron una media anual por persona de 1,9 exacerbaciones, 5,1 visitas al médico de familia, 0,5 visitas a urgencias y 0,2 ingresos hospitalarios. Sin embargo, la mayor proporción de los costes fue atribuible a los ingresos hospitalarios (44%), seguidos por el tratamiento farmacológico (41%).(20)

También en el año 2.000, García y otros estimaron que el coste total de la atención de una persona con EPOC era de 1.712 euros. Las personas de su cohorte experimentaron 1 exacerbación anual de media. Llama la atención que cada persona generó 9 consultas no programadas a su médico de familia, mientras que solo el 10% realizó alguna consulta programada. Los autores

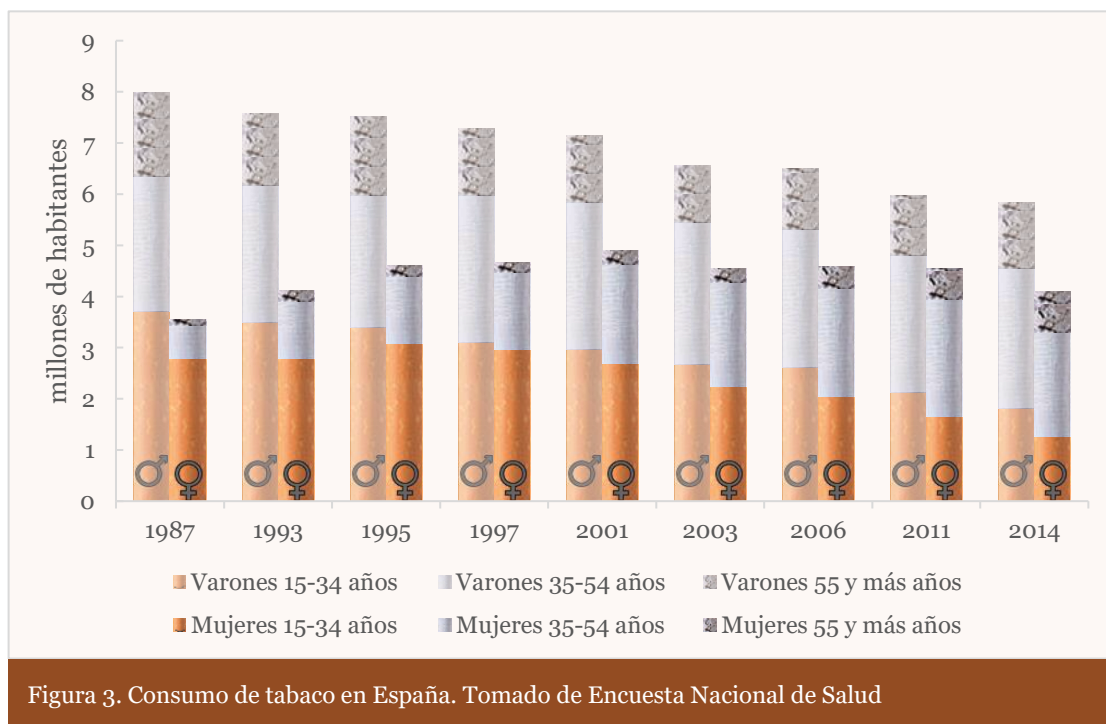


Figura 3. Consumo de tabaco en España. Tomado de Encuesta Nacional de Salud

atribuyeron esta diferencia en la utilización de servicios a la escasa concienciación de las personas con EPOC de que padecen una enfermedad crónica que pueda beneficiarse de la asistencia a consultas programadas, así como a la falta de programas de seguimiento para estas personas. La causa de la mayor parte de ese gasto fue el tratamiento farmacológico (52%), seguido por el tratamiento de las exacerbaciones (16%). Extrapolado al total de la población española, el coste anual podría ser de 463 millones de euros.(21)

---

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La inflamación es la respuesta fisiológica de las vías respiratorias ante la inhalación de humo de tabaco y de otras partículas nocivas. Esta respuesta inflamatoria parece ser más intensa en las personas que desarrollan EPOC. Aunque las razones por las que se produce no son bien conocidas, parece probable que esto se deba a una predisposición genética.(22)

La lesión bronquial más característica es el aumento del espesor de la capa glandular, que se correlaciona con el aumento de la secreción de moco. También puede observarse hipertrofia de la capa muscular, infiltrado inflamatorio submucoso y atrofia del cartílago. Todas estas alteraciones producen engrosamiento de la pared y reducción de la luz bronquial, aunque no influyen significativamente en el grado de obstrucción del flujo aéreo.(23,24)

La lesión bronquiolar más característica es la inflamación con aumento de las células caliciformes, metaplasia de células escamosas e infiltrado inflamatorio mural. En estadios más avanzados se observa fibrosis e hipertrofia de la capa muscular. Al igual que en los bronquios, estas alteraciones producen engrosamiento de la pared y reducción de la luz. Sin embargo, como los bronquiolos carecen de cartílago, su pared es menos rígida y la limitación del flujo aéreo que producen es muy importante.(25–27)

La lesión alveolar más característica es el enfisema, que viene determinado por la destrucción de la pared de los alveolos. El acino es la unidad respiratoria básica ventilada por un bronquiolo terminal. Según su afectación se distinguen dos tipos de enfisema relacionado con la EPOC: centroacinar (con destrucción de la zona central, típico de los fumadores, aunque no es el único que pueden desarrollar) y panacinar (con destrucción de todo el acino, típico de las personas con déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina).(Ilustración 1)(23)



Las lesiones vasculares más característica son el engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares y la muscularización de las arteriolas.(28,29)

## FISIOPATOLOGÍA

La alteración funcional que define la EPOC es la disminución crónica y poco reversible del flujo aéreo espiratorio. El envejecimiento del parénquima pulmonar induce una disminución fisiológica del volumen espiratorio forzado en

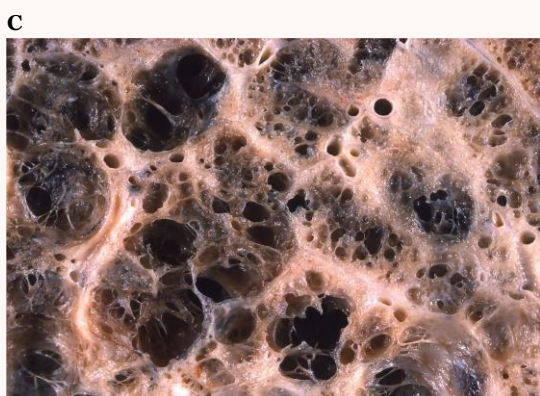
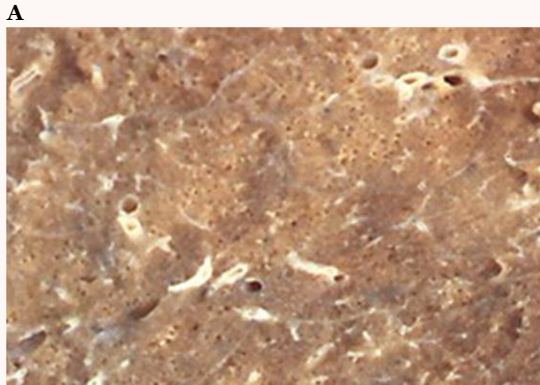


Ilustración 1. Enfisema centroacinar en diferentes fases de evolución. (A) Tejido pulmonar normal. (B) Las flechas negras señalan algunos focos de enfisema centroacinar. (C) Enfisema centroacinar avanzado. Autor: Yale Rosen. Bajo licencia CC BY-SA 2.0

el primer segundo ( $FEV_1$ ), de en torno a 18 ml/año. Los hombres empiezan a perderlo a partir de los 23 años y las mujeres, a partir de los 40. En los fumadores se acelera esta disminución del  $FEV_1$  aunque con una gran variabilidad, lo que ha hecho que se hable de un grupo de “fumadores susceptibles” a desarrollar EPOC.(30,31)

El engrosamiento de las vías aéreas de pequeño calibre es la alteración que se asocia de manera más fuerte a la disminución del flujo aéreo espiratorio.(25) Esta limitación produce un progresivo atrapamiento de aire que determina una hiperinsuflación pulmonar, la cual reduce la capacidad inspiratoria, que a su vez es el principal mecanismo por el que se produce la disnea de esfuerzo.(32)

El enfisema destruye las paredes de los alveolos y, por tanto, reduce la red capilar pulmonar, que es donde se realiza el intercambio de gases. Esta alteración, junto con las de la vía aérea descritas anteriormente, originan

desequilibrios en las relaciones ventilación/perfusión ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ). Por un lado, aparecen unidades alveolares con obstrucción de los bronquiolos terminales en las que la relación  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  es baja, en las que se desarrolla hipoxemia e hipercapnia arterial. Por otro, aparecen unidades alveolares con importante destrucción de la red capilar en las que la relación  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  es alta, que contribuyen a aumentar el espacio muerto fisiológico.(23,33)

Desde las fases iniciales de la enfermedad se producen alteraciones en la microcirculación pulmonar. En fases más avanzadas, la hipoxia produce la vasoconstricción de las arteriolas pulmonares. Se desarrolla entonces la hipertensión pulmonar que origina las lesiones descritas en el apartado anterior. Esto, añadido a la reducción de la red capilar y al enlentecimiento circulatorio secundario a la poliglobulia, origina una sobrecarga del ventrículo derecho que desemboca en un *cor pulmonale*.(23,28,34)

Los mismos factores de riesgo relacionados con la EPOC (consumo de tabaco, envejecimiento, disminución de la actividad física...) producen el desarrollo de otras enfermedades sistémicas crónicas que limitan la calidad de vida y el pronóstico de estas personas, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o cáncer de pulmón. Algunas personas con EPOC presentan también inflamación sistémica, con presencia de mediadores de la inflamación, lo que contribuye a la atrofia muscular y al inicio o empeoramiento de otras comorbilidades como osteoporosis, anemia normocítica, diabetes, insuficiencia cardíaca, depresión o crisis de ansiedad.(1,35)

---

## CUADRO CLÍNICO

---

### ANAMNESIS

---

El síntoma más frecuente y característico de la EPOC es la disnea crónica y progresiva. Suele ser el motivo de consulta, sobre todo a partir del momento en que interfiere con su actividad cotidiana.(23,36)

La tos a menudo es el primer síntoma de la EPOC, aunque frecuentemente es minusvalorada por el paciente, que la considera una consecuencia esperable de su hábito tabáquico. Suele estar acompañada de pequeñas cantidades de esputo y es más intensa por las mañanas.(36)

También son comunes las sibilancias y el dolor torácico. Este último es difuso, de características musculares y suele aparecer después del ejercicio físico. Se

considera que es debido a la contracción isométrica de los músculos intercostales.(1)

Se pueden presentar esputos hemoptoicos de escasa cantidad y asociados a los episodios de reagudización. Si la hemoptisis no es escasa o se vuelve persistente, puede ser debida a un tumor broncopulmonar concomitante.(23)

En las fases avanzadas de la enfermedad aparecen astenia, anorexia y pérdida de peso, que son signos de mal pronóstico. La hipercapnia produce vasodilatación cerebral, lo que aumenta el flujo sanguíneo a ese nivel y puede desencadenar cefalea. La depresión es frecuente y también se asocia con mal pronóstico.(37–40)

---

## EXPLORACIÓN FÍSICA

A través de una exploración física adecuada y de una correcta anamnesis, el clínico orienta el diagnóstico de la práctica totalidad de las enfermedades que atiende e incluso realiza el correcto diagnóstico de muchas de ellas. En el ámbito de la Atención Primaria, donde la baja prevalencia de aparición de enfermedad reduce el valor predictivo positivo de las pruebas diagnósticas complementarias, cobra especial relevancia la realización de la exploración física.(41–43)

### **Inspección**

La exploración física en la EPOC varía con la evolución de la enfermedad, desde la normalidad en estadios iniciales hasta un gran deterioro del estado general en las fases finales, con desnutrición grave. Este estado se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea, de tejido muscular y el aumento del espacio intersticial. La pérdida de grasa subcutánea se manifiesta en la reducción del pliegue tricípital, de la grasa de la órbita palpebral o de la grasa de la cintura. La pérdida de masa muscular se observa mejor en el cuádriceps y el deltoides. El aumento del espacio intersticial puede producir ascitis y edemas en los tobillos y en el sacro.(44)

La hipercapnia leve estimula la actividad neuronal, mientras que cuando es más intensa, la deprime. En consecuencia, se manifiesta primero como una agitación psicomotora para después evolucionar a un deterioro del nivel de consciencia que puede desembocar en coma. Se puede asociar también a asterixis o temblor aleteante. La hipoxemia produce cianosis central si la hemoglobina reducida es superior a 5 g/l, aunque puede darse con cifras menores si existen derivados de la hemoglobina con menor afinidad por el oxígeno, como la metahemoglobina o la sulfohemoglobina.(40,45)

Las personas con insuficiencia respiratoria mejoran la mecánica ventilatoria utilizando los músculos respiratorios accesorios: esternocleidomastoideo, escalenos, infrahioideos, serrato anterior, pectorales, oblicuos y recto del abdomen. Quienes tienen una gran obstrucción del flujo aéreo incrementan la efectividad de esta musculatura al sentarse “en trípode”, es decir, inclinados hacia delante apoyando las manos en sus rodillas o la superficie sobre la que se encuentran sentados, con el fin de fijar la cintura escapular, en la que se insertan los músculos inspiratorios. Algunas personas con disnea intensa espiran con los labios fruncidos, pues con esta maniobra disminuyen la obstrucción de la vía aérea durante la espiración.(23,46–48)

La obstrucción de la entrada de aire en los pulmones puede hacer que los pulmones no sigan a la pared torácica en su expansión durante la inspiración, provocando la retracción de los tejidos blandos de dicha pared: fosa supraclavicular, hueco supraesternal y espacios intercostales. Este signo es el tiraje.(49) Cuando esta presión negativa se transmite al abdomen a través de un diafragma debilitado y poco funcional, aparece la respiración paradójica, que consiste en la retracción de la pared superior del abdomen durante la inspiración. El signo de Hoover es la depresión de la parrilla costal baja durante la inspiración y tiene la misma causa.(23)

Pueden aparecer acropaquias, también llamadas dedos en palillos de tambor, uñas en vidrio de cristal o uñas hipocráticas. Consisten en el agrandamiento de la última falange de los dedos por la proliferación del tejido conectivo que hay entre la matriz ungueal y la falange distal.(Ilustración 2) No son específicas de la EPOC, pues se asocian con múltiples enfermedades pulmonares y extrapulmonares. El signo de Schamroth permite detectarlas sin necesidad de utilizar instrumentos para medir los ángulos ungueales o la altura de los dedos. Este signo consiste en la desaparición del rombo que normalmente se forma entre las caras dorsales de dos dedos homónimos cuando se oponen entre sí.(50,51)

En personas con *cor pulmonale* pueden observarse edemas en zonas declives,



Ilustración 2. Acropaquias. Autor: Gonzalo García. Bajo licencia CC BY-SA 4.0

que se podrían sumar a los de la desnutrición grave descritos anteriormente, e ingurgitación yugular.(23)

Respecto a las constantes vitales, la taquipnea en reposo es frecuente y su intensidad es proporcional a la gravedad de la enfermedad, la saturación arterial periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) medida por pulsioximetría es superior a la cianosis para detectar hipoxemia y la frecuencia cardiaca aumenta con la presencia de hipercapnia.(23,48,52)

En fases avanzadas y sobre todo durante las exacerbaciones, se puede observar pulso paradójico, que es el descenso de la presión arterial sistólica durante la inspiración en más de 10 mm Hg. Este signo se debe a una compleja interacción entre las resistencias vasculares, los volúmenes pulmonares y la interdependencia entre ambos ventrículos. El aumento de las resistencias vasculares pulmonares producido por la hiperinsuflación pulmonar, la vasoconstricción hipóxica y los cambios anatomopatológicos de los vasos determina un aumento de la poscarga del ventrículo derecho. En inspiración, aumentan aún más las resistencias vasculares pulmonares y, en consecuencia, la poscarga del ventrículo derecho. Asimismo, aumenta el retorno venoso y la precarga del ventrículo derecho. Si el ventrículo derecho se encuentra ya dilatado, este incremento de la precarga puede desplazar el tabique interventricular, reduciendo el volumen del ventrículo izquierdo. Ambos mecanismos (aumento de la poscarga del ventrículo derecho y reducción del volumen del ventrículo izquierdo) reducen significativamente la precarga del ventrículo izquierdo durante la inspiración, produciendo la caída de la presión arterial.(53)

### **Palpación**

La hiperinsuflación pulmonar se manifiesta por la disminución bilateral de la expansibilidad torácica durante el ciclo respiratorio y por la disminución de la altura laríngea. Esta última es la distancia entre el cartílago cricoides y la escotadura esternal. Una altura laríngea  $\leq 4$  cm en una persona mayor de 45 años con historia de bronquitis y fumadora de más de 40 paquetes-año, predice muy bien la existencia de EPOC.(54) Asimismo, la destrucción del parénquima pulmonar hace que las vibraciones vocales estén atenuadas.(55)

En personas con *cor pulmonale* puede palpase hepatomegalia y provocarse reflujo hepatoyugular.(23)



**Percusión**

La hiperinsuflación pulmonar produce aumento simétrico del timpanismo de los campos pulmonares.(23)

**Auscultación**

El enfisema y la obstrucción del flujo aéreo hacen que el murmullo vesicular sea de menor intensidad. Puede llegar a desaparecer durante las exacerbaciones más graves.(23)

El estrechamiento de los bronquios de mayor calibre produce roncus, que pueden modificarse con la tos si hay secreciones. El estrechamiento de los bronquios de menor calibre y de los bronquiolos produce sibilancias.(50)

---

**LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE EPOC**

A lo largo de la vida de una persona con EPOC aparecen numerosos episodios de exacerbación. La guía GOLD los define como “un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios del paciente que motiva un tratamiento adicional”.(1) Hasta hace poco tiempo se consideraban fenómenos accesorios sin influencia sobre la propia enfermedad. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que las exacerbaciones contribuyen de forma decisiva al deterioro de la función pulmonar, la calidad de vida de las personas con EPOC y la productividad laboral, además de empeorar el pronóstico y elevar los costes asociados.(56–71)

---

**EPIDEMIOLOGÍA**

La mortalidad durante la estancia hospitalaria por una exacerbación aguda de EPOC (EAEPOC) oscila entre el 1,6% y el 20,1% (Tabla 2) y entre el 2,6% y el 14,3% en los primeros 30 días tras una visita a urgencias o un ingreso hospitalario.(Tabla 3) En España las EAEPOC que requieren ingreso hospitalario tienen una mortalidad en torno al 5%.(72) La mitad de las personas con una primera hospitalización por EAEPOC fallece en los 3,6 años posteriores. Tras el primer episodio de exacerbación grave, estos episodios aumentan su frecuencia de manera exponencial: en cada nueva exacerbación el riesgo de muerte aumenta, de manera que a partir de la décima hospitalización ese riesgo es un 50% mayor que en la primera.(Figura 4)(73)

No se han encontrado datos publicados sobre la mortalidad de las exacerbaciones atendidas en Atención Primaria, aunque se puede inferir que será menor que la de aquellas que precisan de ingreso hospitalario. Para este trabajo se ha

estimado, de la manera que se explica a continuación, una mortalidad por EAEPOC del 1,4%.

- Según el informe “Población de Tarjeta Sanitaria de Castilla y León. Diciembre 2016”, en Castilla y León vivían 1.227.309 personas de entre 40 y 79 años.(74) El estudio EPI-SCAN halló una prevalencia de EPOC en Burgos del 6,2% en ese grupo de edad, de los cuales solo el 33% estaba diagnosticado.(5) En base a esos datos, se estima que 76.093 personas padecen EPOC en Castilla y León. De ellas, solo 25.111 estarían diagnosticadas.
- Según la guía GesEPOC, las personas con EPOC experimentan un promedio de entre 1 y 4 exacerbaciones al año.(75) Tomando como valor medio de ese intervalo 2,5 exacerbaciones al año y la prevalencia de EPOC diagnosticada en el párrafo anterior, se estima que se deberían observar 62.777 exacerbaciones en personas diagnosticadas de EPOC durante un año en las provincias de estudio.
- Según el registro de mortalidad por causa de muerte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad,(76) las medias de defunciones anuales de personas residentes en las provincias del estudio entre los años 2011 a 2015 por diagnósticos relacionados con la EAEPOC son las que siguen, junto con los códigos CIE-10:
  - EPOC con infección aguda de las vías respiratorias inferiores (J44.0): 310 personas.
  - EPOC con exacerbación aguda, no especificada (J44.1): 141 personas.
  - EPOC, no especificada (J44.9): 399 personas.

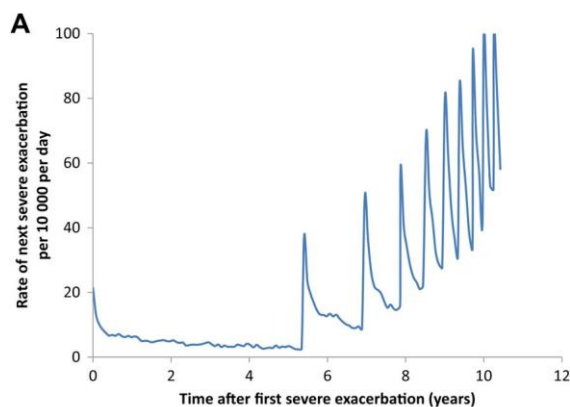


Figura 4. Función de riesgo de hospitalizaciones por EAEPOC. Autor: Samy Suissa et al. Bajo licencia CC BY-SA 2.0

Se estima que entre el 50 y el 75% del coste global de la EPOC se debe a las exacerbaciones y que las dos terceras partes del coste atribuible a las exacerbaciones se debe a las que precisan ingreso hospitalario.(77,78) Este exceso de coste se debe a que habitualmente termina en consultas no programadas, tratamientos adicionales e ingresos hospitalarios.(1) Este coste

es directamente proporcional al número de exacerbaciones: el coste anual total de un paciente con 3 o más exacerbaciones es el doble que el de un paciente sin exacerbaciones; el coste asociado a la EPOC es el séptuple.(79)

| Estudio                            | Centros | Sujetos | Diseño        | Años      | Mortalidad |
|------------------------------------|---------|---------|---------------|-----------|------------|
| Chalela <sup>80</sup>              | 1       | 424     | Prospectivo   | 2014-2015 | 3,3%       |
| Echevarria <sup>81</sup>           | 6       | 1.730   | Prospectivo   | 2012-2014 | 7,7%       |
| Hasegawa <sup>82</sup>             | ND      | 177.207 | Retrospectivo | 2010-2013 | 13,7%      |
| Bafadhel <sup>83</sup>             | 2       | 243     | Prospectivo   | 2010-2011 | 3%         |
| Harrison <sup>84</sup>             | 12      | 1.343   | Retrospectivo | 2009-2011 | 6,2%       |
| Esteban <sup>85</sup>              | 16      | 2.487   | Prospectivo   | 2008-2010 | 3,5%       |
| Steer <sup>86</sup>                | 2       | 920     | Prospectivo   | 2008-2010 | 10,4%      |
| Genao <sup>87</sup>                | ND      | 52.741  | Retrospectivo | 2006-2010 | 4,6%       |
| Asiimwe <sup>88</sup>              | 4       | 9.915   | Retrospectivo | ND        | 9,3%       |
| Aburto <sup>89</sup>               | 1       | 102     | Prospectivo   | 2007-2009 | 6,9%       |
| Roberts <sup>90</sup>              | 177     | 9.716   | Prospectivo   | 2008      | 7,6%       |
| Shorr <sup>91</sup>                | 177     | 34.669  | Retrospectivo | 2007      | 4,1%       |
| Barba <sup>92</sup>                | ND      | 289.077 | Retrospectivo | 2006-2007 | 12,4%      |
| Roche <sup>93</sup>                | 68      | 1.824   | Prospectivo   | 2006-2007 | 2,5%       |
| Chang <sup>94</sup>                | 1       | 249     | Prospectivo   | 2006-2007 | 4,8%       |
| Edwards <sup>95</sup>              | 1       | 133     | Retrospectivo | 2006-2007 | 5,3%       |
| Piquet <sup>96</sup>               | 68      | 1.824   | Prospectivo   | 2006-2007 | 2,5%       |
| Tabak <sup>97</sup>                | 172     | 102.626 | Retrospectivo | 2005-2007 | 3,1%       |
| Tabak <sup>98</sup>                | 172     | 88.074  | Retrospectivo | 2004-2006 | 1,8%       |
| Dransfield <sup>99</sup>           | 1       | 825     | Retrospectivo | 1999-2006 | 5,2%       |
| Ruiz- González <sup>100</sup>      | 1       | 147     | Prospectivo   | 2004-2005 | 8,8%       |
| Ranieri <sup>101</sup>             | 1       | 244     | Prospectivo   | 2003-2005 | 1,6%       |
| Roche <sup>102</sup>               | 113     | 794     | Prospectivo   | 2003-2004 | 7,4%       |
| de la Iglesia <sup>103</sup>       | 1       | 284     | Retrospectivo | ND        | 3,9%       |
| Bustamante-Fermosel <sup>104</sup> | 1       | 972     | Retrospectivo | 2004      | 6,4%       |
| McGhan <sup>105</sup>              | ND      | 54.269  | Retrospectivo | 1999-2003 | 3,6%       |
| Baker <sup>106</sup>               | 1       | 284     | Retrospectivo | 2001-2002 | 20,1%      |
| Gunen <sup>107</sup>               | 2       | 205     | Prospectivo   | 1999-2000 | 8,3%       |
| Groenewegen <sup>108</sup>         | 1       | 171     | Prospectivo   | 1999      | 8%         |
| Patil <sup>109</sup>               | 900     | 71.130  | Retrospectivo | 1996      | 2,5%       |
| Connors <sup>71</sup>              | 5       | 1.016   | Prospectivo   | 1995      | 11%        |
| Fuso <sup>110</sup>                | 1       | 590     | Retrospectivo | 1981-1990 | 14,4%      |
| Jeffrey <sup>111</sup>             | 1       | 139     | Prospectivo   | 1989      | 12%        |
| Martin <sup>112</sup>              | 1       | 36      | Prospectivo   | 1981      | 4%         |

Tabla 2. Estudios que han estimado la mortalidad durante la estancia hospitalaria por una EAEPOC



| Estudio                      | Centros | Sujetos | Diseño        | Años      | Mortalidad |
|------------------------------|---------|---------|---------------|-----------|------------|
| Escarrabill <sup>113</sup>   | 30      | 910     | Prospectivo   | 2010      | 3,5%*      |
| Matkovic <sup>114</sup>      | 1       | 155     | Prospectivo   | 2009-2010 | 2,6%†      |
| Quintana <sup>115</sup>      | 16      | 2.487   | Prospectivo   | 2008-2010 | 3,5%‡      |
| Steer <sup>86</sup>          | 2       | 920     | Prospectivo   | 2008-2010 | 12,5%*     |
| Genao <sup>87</sup>          | ND      | 52.741  | Retrospectivo | 2006-2010 | 4,6%†      |
| Chang <sup>94</sup>          | 1       | 249     | Prospectivo   | 2006-2007 | 8,4%*      |
| Edwards <sup>95</sup>        | 1       | 133     | Retrospectivo | 2006-2007 | 8,4%*      |
| Ruiz-González <sup>100</sup> | 1       | 147     | Prospectivo   | 2004-2005 | 14,3%§     |
| Agabiti <sup>116</sup>       | 21      | 12.756  | Retrospectivo | 2001-2005 | 7,5%       |

\* Mortalidad a los 30 días de un ingreso hospitalario; † Mortalidad a los 30 días de una visita a urgencias hospitalarias o un ingreso hospitalario; ‡ Mortalidad a los 30 días de una visita a urgencias hospitalarias; § Mortalidad durante el ingreso hospitalario o en los 15 días posteriores al alta; || Mortalidad a los 30 días de una visita a urgencias hospitalarias

Tabla 3. Estudios que han estimado la mortalidad a corto plazo por una EAEPOC

En España, la tercera parte de las personas con EPOC requiere al menos una visita anual a urgencias hospitalarias y el 18% necesita un ingreso hospitalario.(117)

Las EAEPOC tienen un gran impacto en Atención Primaria, toda vez que el 80% de las mismas no precisa ingreso hospitalario. En un estudio multicéntrico realizado en España, las personas con EPOC tenían una mediana de 2 exacerbaciones anuales atendidas en AP.(118)

## ETIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

La principal causa de las exacerbaciones son las infecciones respiratorias víricas, seguidas de las bacterianas, sin que existan unas características clínicas o marcadores de la inflamación que permitan diferenciar claramente unas de otras.(119–122) También se asocian con cambios en los niveles de contaminantes ambientales y en la temperatura del aire. Por todos estos motivos son más frecuentes en invierno.(68,123,124)

Aunque cualquier síntoma y signo del paciente es susceptible de empeorar durante la exacerbación, los más habituales son el aumento de la disnea, el incremento del volumen del esputo y la purulencia del mismo.(125) Los gases arteriales pueden empeorar y en exacerbaciones graves evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria.(126) También empeora la obstrucción del flujo aéreo, que se puede objetivar por el descenso en el pico de flujo espiratorio, el FEV<sub>1</sub> y la

capacidad vital forzada. Los síntomas suelen durar en torno a 7 días, aunque el 7% de los pacientes sigue sin recuperar el estado previo a la exacerbación 90 días después de haberla sufrido.(127)

Existe un subgrupo de personas con EPOC que sufren exacerbaciones frecuentes: aquellas con dos o más exacerbaciones anuales. Estas personas sufren un deterioro más rápido de la función pulmonar, mayor tiempo dentro del domicilio, peor calidad de vida, mayor probabilidad de ingreso hospitalario y mayor riesgo de muerte que aquellos con menos exacerbaciones, independientemente del grado de deterioro de su función pulmonar.(59–63,90,128–130) El mejor predictor de la frecuencia con la que van a aparecer las exacerbaciones en un paciente es el número de exacerbaciones que ha tenido en el año previo.(131)

## LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA

“¿Esto es grave?” A todos los médicos nos han hecho esa pregunta y pocas veces hemos tenido una respuesta clara que ofrecer. Mientras que el interés de los profesionales sanitarios acostumbra a girar en torno a realizar un diagnóstico preciso y minucioso de la enfermedad para así aplicar el tratamiento acertado, al paciente y sus seres queridos suele preocuparles el pronóstico del problema que padece. De hecho, la preocupación que demuestran por el diagnóstico suele estar motivada porque dependiendo de cuál sea este se derivan consecuencias sobre su calidad de vida o sobre su propia supervivencia.

“Para los enfermos, en efecto, es un alivio conocer de antemano lo que les queda por sufrir,” dice un coro de Oceánidas en el *Prometeo encadenado* de Esquilo.(132) El pronóstico era parte esencial de la medicina hipocrática. En base a la minuciosa observación y la experiencia, el médico hipocrático debía ser capaz no solo de “predecir” (*prolegein*) sino de “preconocer” (*progignōskein*) el desenlace que iba a tener una enfermedad. Quien lo conseguía no solo podía tratar mejor a sus enfermos, sino que también se ganaba su confianza y lograba fama y prestigio social.(133)

A lo largo de toda la historia de la Medicina, las predicciones se han basado en las observaciones experimentadas de clínicos respetados, las cuales se han sintetizado en aforismos. Gracias a estudios realizados con cientos de pacientes en los que se han aplicado complejas herramientas matemáticas, podemos pronosticar la evolución de nuestros pacientes de manera mucho más precisa que en la época de la Grecia clásica.(134) Sin embargo, la esencia de la predicción sigue siendo la misma que describía el autor de Predicciones II: “Yo no hago mántica; yo describo los síntomas por los que se puede conjeturar qué enfermos sanarán y cuáles morirán, y cuáles sanarán o morirán en poco o en mucho tiempo.”(135)

Una variable predictiva es aquella que, entre las personas con una determinada enfermedad, se asocia con un resultado clínico.(136) Es raro que una única variable sea capaz de predecir con precisión la probabilidad de que ocurra un resultado en un determinado individuo. Los modelos predictivos o reglas de predicción clínica (RPC) combinan variables predictivas de manera que mejoran la capacidad pronóstica que tiene cada una de ellas por separado. Esto ayuda a los clínicos a tomar mejores decisiones sobre la atención a sus pacientes,

informar mejor sobre su proceso a los pacientes y sus cuidadores y apoyar la investigación clínica.(137) Algunos ejemplos de RPC empleadas de forma generalizada son la puntuación de Apgar, las reglas del tobillo de Ottawa o la escala de riesgo cardiovascular SCORE.(138–140)

Las principales recomendaciones en la elaboración de RPC coinciden en señalar que las reglas más fiables son aquellas que se obtienen después de tres etapas:(134,141–144)

1. Derivación a partir de un conjunto de datos grande y de calidad y con un análisis estadístico adecuado, que incluya una validación interna del modelo.
2. Validación externa, preferiblemente con datos de pacientes de lugares distintos a donde se derivó el modelo.
3. Estudio del impacto que tendría su aplicación en la práctica clínica.

---

## DERIVACIÓN

Los criterios metodológicos que deben seguirse para la derivación de una RPC se dividen en los siguientes apartados.

---

### VARIABLE DEPENDIENTE

El resultado debe estar claramente definido y ser clínicamente relevante. Si se utilizara una variable intermedia o subrogada, esta tendría que tener una relación precisa con un resultado clínicamente relevante.(144)

La determinación del resultado debe ser *ciega*. Esto quiere decir que el valor de la variable dependiente debe ser determinado sin que se haya conocido previamente el valor de las variables predictivas.(134)

Es preferible que la determinación sea objetiva. Las variables con condicionantes subjetivos, como componentes sociológicos o de comportamiento, pueden comprometer la generalización de los resultados del estudio. Por ejemplo, la decisión de hospitalizar a una persona puede tomarse en base a criterios sociales, los cuales pueden no ser los mismos en todos los lugares. Un modelo cuyo resultado fuera la probabilidad de hospitalización sería poco extrapolable fuera del lugar donde se derivó.(134)

## VARIABLES PREDICTIVAS

Los investigadores plantean las variables candidatas a ser predictoras basándose en estudios previos y en su experiencia clínica. Muchas de estas variables no formarán parte del modelo porque no tienen capacidad predictiva por sí mismas, porque aun teniéndola no aportan capacidad predictiva al modelo o porque sus resultados o la forma de obtenerlos son poco fiables.(144)

Las variables predictivas deben ser recogidas de forma prospectiva, en un estudio realizado específicamente para derivar la regla de predicción clínica. Se pueden utilizar datos obtenidos de forma prospectiva para otro estudio, aunque tendrían menor nivel de precisión y de estandarización en su recogida. Los datos de peor calidad serían los recogidos de forma retrospectiva.(144)

Como en el caso del resultado, las variables predictivas deben estar claramente definidas porque si su medición está sujeta a la subjetividad, es muy probable que los resultados no sean reproducibles en la validación del modelo. Su determinación en el estudio de derivación debe ser *ciega*, es decir, que debe realizarse sin conocer previamente el valor de la variable dependiente.(134,145)

Sin embargo, es frecuente que el número de potenciales variables predictivas sea demasiado grande y el tamaño muestral demasiado pequeño, lo que limita la potencia de las pruebas estadísticas para estudiar sus efectos sobre la variable dependiente y produce sobreajuste del modelo. El sobreajuste consiste en que el modelo derivado tiene muy buena capacidad predictiva en la muestra a partir de

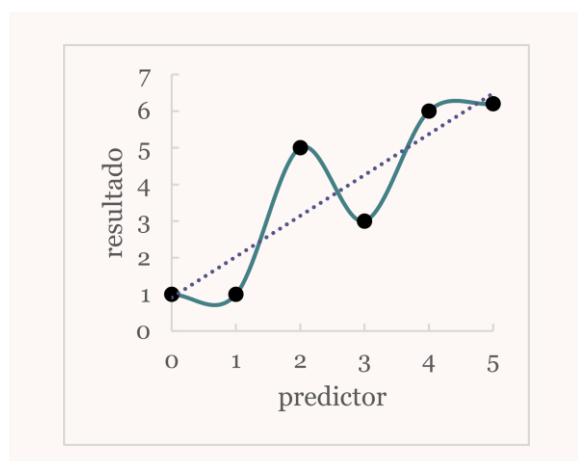


Figura 5. Sobreajuste. El modelo representado por la línea continua pronostica con exactitud el resultado en los individuos de la muestra (puntos). Sin embargo, el modelo representado por la línea discontinua pronosticará mejor el resultado en nuevos individuos.

la cual se ha derivado pero mala en nuevos sujetos. Se produce principalmente cuando el modelo tiene demasiadas variables o cuando los coeficientes de regresión son demasiado elevados, de manera que producen predicciones demasiado extremas.(Figura 5)(144,146–149)

Idealmente, la capacidad predictiva de las variables debe estudiarse sin conocer previamente su relación con la variable dependiente. Sin embargo, para evitar los riesgos descritos

anteriormente, es frecuente tener que aplicar restricciones en la selección de las potenciales variables predictivas. Se puede restringir la selección de las variables antes de conocer su relación con la variable dependiente basándose en el conocimiento del tema de investigación, en los resultados de estudios realizados sobre la materia y en la proporción de valores perdidos.(150)

| Índice <i>kappa</i> | Concordancia  |
|---------------------|---------------|
| 0 - 0,2             | Débil         |
| 0,2 - 0,4           | Buena         |
| 0,4 - 0,6           | Moderada      |
| 0,6 - 0,8           | Sustancial    |
| 0,8 - 1             | Casi perfecta |

Tabla 4. Gradación del valor del índice *kappa*. Tomado de Sackett D. et al.

Cuando la variable dependiente está definida por hallazgos clínicos, hay que tener la precaución de no incluir dichos hallazgos entre las potenciales variables predictivas porque, como es obvio, serán erróneamente clasificados como fuertes predictores de la variable dependiente. Asimismo, deben utilizarse variables que estén disponibles en el momento y el lugar en el que se va a realizar la predicción.(134)

Cuando las variables predictivas candidatas sean susceptibles de tener variabilidad en su determinación entre varios observadores, debe estudiarse la fiabilidad interobservador. Esto suele hacerse con el índice *kappa*, que relaciona la proporción de acuerdo observado con la proporción de acuerdo esperado entre ambos observadores. Su interpretación se muestra en la tabla 4.(144,151,152)

## MUESTRA

Deben describirse lo mejor posible las características de los pacientes con los que se ha derivado el modelo. El requisito mínimo sería describir la edad y el sexo, aunque se deberían describir todas aquellas características que fueran susceptibles de modificar la capacidad predictiva del modelo si se distribuyeran de forma diferente en otra población.(144)

Está comúnmente aceptado que el tamaño muestral debe ser tal que permita observar 10 eventos por cada variable (EPV) candidata a ser predictiva. Un número menor de EPV reduce la exactitud de las estimaciones de los parámetros, aumentando la probabilidad de sobreajuste del modelo.(143,144,147,149,153)

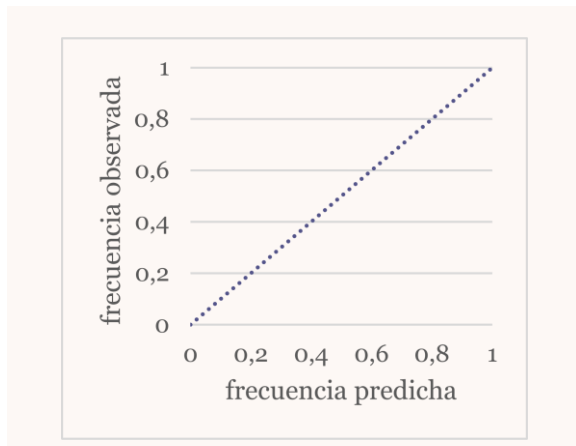


Figura 6. Gráfico de calibración. La línea discontinua representa un modelo con una calibración perfecta.

## LOCALIZACIÓN

Deben especificarse el ámbito del estudio (Atención Primaria, Hospitalaria...), el lugar donde se realiza (consulta, domicilio, comunidad, urgencias, planta de hospital, nivel asistencial del hospital...) y la manera en la que llegaron los pacientes hasta los investigadores (espontáneamente, derivados por otros médicos...).(134)

## HERRAMIENTAS MATEMÁTICAS

Se suelen utilizar técnicas de análisis multivariante, dado el gran número de variables predictivas candidatas y las complejas interacciones que suele haber entre ellas. Las técnicas más utilizadas son la regresión logística, la regresión lineal y el análisis discriminante. Cada una tiene sus especificaciones, pero el resultado es siempre una ecuación que calcula la probabilidad de que ocurra la variable dependiente en función de los valores de algunas de las variables predictivas candidatas. Para que el clínico pueda utilizar el resultado para orientar su toma de decisiones, el investigador puede sugerir unos intervalos de este valor numérico que describan, por ejemplo, una probabilidad alta, moderada o baja de que ocurra la variable dependiente; o sugerir una acción, por ejemplo, realizar o no una prueba diagnóstica.(134)

## RENDIMIENTO

Para cuantificar lo acertadas que son las predicciones del modelo se estima su calibración y su discriminación. La calibración es la medida de la concordancia entre las frecuencias predichas y las frecuencias observadas. La manera más visual de estudiarla es mediante el gráfico de calibración, que coloca las predicciones en el eje de abscisas y los resultados en el eje de ordenadas. Con este gráfico se pueden obtener dos medidas: el valor de intersección, también llamado calibración en general, que refleja la diferencia entre la media de las predicciones y la media de los resultados, y la pendiente de calibración, que refleja la media del efecto de los predictores sobre el resultado. Un modelo perfecto dibujaría una línea con 45° de inclinación, con un valor de intersección de 0 y una pendiente de

1.(Figura 6) Cuando la variable de resultado es dicotómica, solo se obtienen valores 0 y 1 en el eje de ordenadas, por lo que para mostrar este gráfico se pueden o bien aplicar transformaciones a los resultados o bien representar gráficamente los deciles de la prueba de Hosmer y Lemeshow. En esta prueba se agrupan los pacientes por deciles de probabilidad predicha para la variable dependiente y se compara la suma de resultados esperados con los resultados observados en los 10 grupos con una prueba  $\chi^2$ . La prueba equivalente a la de Hosmer y Lemeshow para un estudio de supervivencia sería la prueba de Gronnesby y Borgan.(145,154–157)

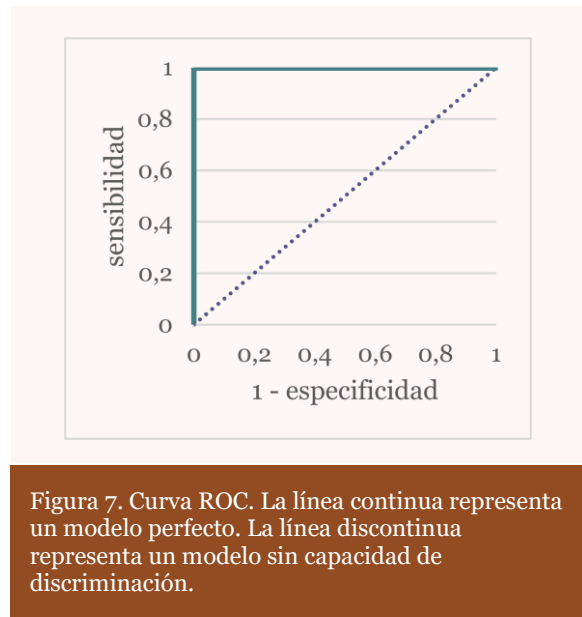


Figura 7. Curva ROC. La línea continua representa un modelo perfecto. La línea discontinua representa un modelo sin capacidad de discriminación.

La discriminación es la capacidad del modelo para predecir el resultado correcto en un sujeto seleccionado al azar. La medida de discriminación más utilizada es el estadístico C, que es la proporción de pares de individuos en los que las predicciones y los resultados concuerdan. Cuando la variable dependiente es dicotómica su valor es el mismo que el del área bajo la curva característica operativa del receptor (*area under receiver operating characteristic*, AUROC): en un modelo perfecto, su valor es 1; en un modelo sin capacidad de discriminación, su valor es 0,5.(Figura 7) La curva característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*, ROC) representa gráficamente la relación entre la sensibilidad y la especificidad de un modelo si se aplican diferentes puntos de corte para la probabilidad del resultado.(149,154,157–159)

La sensibilidad es la proporción de pacientes en los que el modelo predictivo es anormal de entre aquellos en los que la variable dependiente está presente. La especificidad es la proporción de pacientes en los que el modelo predictivo es normal de entre aquellos en los que la variable dependiente está ausente. La sensibilidad y la especificidad informan de la validez de la propia prueba. Sin embargo, no resultan útiles para saber cómo al aplicar un modelo predictivo a un individuo concreto, se modifica la probabilidad preprueba de que ocurra o no la variable dependiente. Se pueden obtener los valores predictivos del modelo: el



valor predictivo positivo es la proporción de pacientes con el modelo predictivo anormal en los que la variable dependiente está presente; el valor predictivo negativo es la proporción de pacientes con el modelo predictivo normal en los que la variable dependiente está ausente. Los valores predictivos están influenciados por la proporción de individuos que tienen la variable dependiente, por lo que varían al aplicar un modelo en ámbitos con diferentes prevalencias de enfermedad como, por ejemplo, Atención Primaria y Atención Hospitalaria.(144,160)

La sensibilidad y la especificidad suelen estar inversamente relacionadas. Es raro encontrar un modelo o una variable con elevada sensibilidad y especificidad al mismo tiempo. El parámetro que compara ambas y que no está influenciado por la proporción de individuos con la variable dependiente son los cocientes de probabilidades: el cociente de probabilidad positivo indica cuántas veces más probable es encontrar un modelo predictivo anormal en personas en las que la variable dependiente está presente en comparación con aquellas en las que la variable dependiente está ausente; el cociente de probabilidad negativo indica cuántas veces más probable es encontrar un modelo predictivo normal en personas en las que la variable dependiente está ausente en comparación con aquellas en las que la variable dependiente está presente. Estos cocientes permiten, si se conoce la probabilidad preprueba, determinar la probabilidad posprueba de que ocurra la variable dependiente. Asimismo permiten comparar la capacidad predictiva de varias reglas y/o variables.(151,161)

Las necesidades de validez del clínico deben ser tenidas en cuenta en la derivación de la RPC. Si el clínico tolerara difícilmente falsos negativos, se debe buscar un modelo con la máxima sensibilidad si se pretende que sea usada en la práctica, aunque eso implique sacrificar un modelo con una capacidad predictiva óptima.(144)

Se pueden ofrecer medidas del rendimiento global del modelo, aunque aporta más información la medida por separado de la calibración y de la discriminación. Algunas de estas medidas son el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) cuando la variable dependiente es continua, el  $R^2$  de Nagelkerke en el resto de casos o, si la variable dependiente es dicotómica, la puntuación de Brier.(157)

---

## VALIDACIÓN INTERNA

La fase de derivación de una RPC debe incluir un procedimiento que estime cómo se puede comportar el modelo en otras muestras de pacientes y, de esa manera, se pueden estimar factores de corrección para los coeficientes de regresión que permitan corregir el sobreajuste del modelo. Se puede dividir la muestra original en dos grupos: uno en el que se deriva la regla y otro en el que se valida. La clave de este procedimiento es determinar cómo se divide la muestra: si se divide de forma aleatoria, las diferencias entre los dos grupos se deberán al puro azar. Por este motivo se prefiere utilizar otras técnicas como la validación cruzada y el remuestreo mediante *bootstrapping*.(134,143)

La validación cruzada también consiste en dividir la muestra original en dos grupos y utilizar uno para derivar el modelo y otro para validarlo, pero repitiendo este proceso en fracciones consecutivas de individuos. El *bootstrapping* consiste en crear muchas muestras, generalmente más de 1.000, de forma aleatoria a partir de una misma muestra. Cada muestra *bootstrap* tiene el mismo tamaño que la muestra original y los elementos pueden estar repetidos dentro de cada una de estas muestras. Esto permite tener cientos de muestras en las que calcular los coeficientes de regresión del modelo para así compararlos con los obtenidos en la muestra original. Esta técnica permite además estimar factores de regularización de los coeficientes de regresión que corrijan el sobreajuste del modelo.(142,143,162)

---

## REGULARIZACIÓN

Cuando en la muestra a partir de la cual se ha derivado la RPC hay menos de 10 EPV el riesgo de que el modelo esté sobreajustado es grande. En esos casos se hace necesario aplicar un método que regularice los coeficientes de regresión, de manera que la RPC proporcione predicciones menos extremas y así mejore su calibración.(163,164)

Existen varios métodos para conseguir este objetivo. El más sencillo de todos es multiplicar todos los coeficientes de regresión por un mismo factor de regularización, el cual se puede obtener mediante una fórmula heurística o mediante *bootstrapping*. Los métodos más complejos son los que llevan a cabo una estimación penalizada de la máxima verosimilitud, que consiste en estimar los coeficientes del modelo maximizando una versión penalizada del funcional de verosimilitud, o la regresión lasso (*least absolute shrinkage and selection*

*operator*), que penaliza la suma de los valores absolutos de los coeficientes de regresión.(165)

---

## VALIDACIÓN EXTERNA

Incluso las RPC derivadas siguiendo la metodología de la forma más estricta no pueden ser aplicadas directamente a la práctica clínica sin un proceso previo de validación en una muestra de pacientes procedentes de lugares distintos a donde se derivó el modelo. Los principales motivos para no hacerlo son:

- La relación que se ha encontrado entre una variable predictiva y la variable objetivo podría haber sido fruto del azar.
- La distribución de las variables o las relaciones entre ellas podría existir solamente en la población de la que se extrajo la muestra estudiada. A este fenómeno también se le conoce como variación en el *case-mix* o composición de casos.
- La regla puede ser difícil de implementar de forma completa y precisa en la práctica clínica.(142)

Las relaciones espurias se pueden detectar mediante técnicas de remuestreo o de validación cruzada, como se explica en el apartado anterior. La variación en la composición de casos no influiría en la capacidad predictiva del modelo si se hubieran incluido todas las variables predictivas importantes y estas se hubieran modelado adecuadamente. Esto es imposible de conocer sin estudiar si se mantiene la capacidad predictiva de la regla al aplicarla por profesionales y en pacientes de lugares distintos a donde se derivó. Este es el proceso que se conoce como validación externa.(143)

Un ejemplo típico de diferencias importantes en la composición de casos es la que existe entre Atención Primaria y Atención Hospitalaria. Debido a la función de la Atención Primaria como puerta de entrada al sistema sanitario, las personas atendidas en Atención Hospitalaria podrían considerarse como un subconjunto de todas las atendidas en Atención Primaria, con unas características más definidas, con mayor proporción de personas en fases avanzadas de la enfermedad y con pronósticos menos favorables. Esto hace que la capacidad predictiva de los modelos derivados en Atención Hospitalaria, por lo general, sea notablemente menor cuando se validan en Atención Primaria.(145,166–168)

La validación externa del modelo debe determinar si las variables predictivas siguen siendo importantes, si los coeficientes de regresión siguen siendo válidos y si el rendimiento del modelo es aceptable. En función del resultado de estas estimaciones, se podrá proponer el estudio de su impacto en la práctica clínica.(143)

---

### ACTUALIZACIÓN

En el caso de que los resultados de la validación no sean buenos, en lugar de desechar la RPC y tratar de derivar uno nuevo, puede ser más conveniente actualizarla con la nueva información que se ha recogido en el estudio de validación.

Existen varias formas de actualizar la RPC, en función de la causa de la falta de concordancia. En el caso de que la causa sea la diferente prevalencia de aparición de la variable dependiente, puede ser suficiente con ajustar la constante del modelo. Si la causa es el sobreajuste del modelo, puede mejorarse la discriminación aplicando un factor de corrección a todos los coeficientes de regresión.

Si la causa del pobre rendimiento es que la capacidad predictiva de algún predictor es diferente de la que tenía en el estudio de derivación o que no se incluyeron predictores importantes, hay que realizar una revisión del modelo. En este caso, se reestimarían los coeficientes de regresión y/o se añadiría la nueva variable predictiva y se volvería a estudiar el rendimiento de la RPC en el grupo de validación. El principal problema de este proceso de revisión del modelo es que se obtendría un modelo ajustado para los individuos del estudio de validación, pero eso no garantiza la extrapolabilidad de sus resultados en otra población. Debería por lo tanto volver a someterse a un nuevo estudio de validación externa antes de evaluar su posible impacto en la práctica clínica.(145)

---

### IMPACTO

Una RPC correctamente derivada y validada puede no llegar a aplicarse en la práctica clínica porque existan algunas de las siguientes debilidades o amenazas:

- La regla puede que carezca de sentido clínico, que no sugiera unos pasos a seguir en función de su resultado o que, simplemente, no sea mejor que las predicciones que realizan los clínicos de forma intuitiva.

- La regla puede ser complicada de aplicar o alargar el tiempo de atención de un paciente.
- Los clínicos consideran que los pacientes y/o localizaciones en que fue derivada y validada no coinciden con los suyos.
- Puede existir presión por parte de los pacientes para que les realicen una prueba o les administren un tratamiento, aunque el resultado de la regla de predicción recomiende no hacerlo.(144,145)

Para conocer si la inclusión de una RPC en la práctica clínica aporta algún beneficio es necesario comparar dos grupos de pacientes: uno en el que se proporcionen las actuaciones habituales y otro en el que se aplique la nueva regla. Los beneficios a evaluar no deberían limitarse a parámetros biológicos, sino que deberían abarcar indicadores de calidad de vida, morbilidad o utilización de recursos.(142)

El diseño ideal para comparar estas intervenciones es el del ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, en muchas ocasiones no puede llevarse a cabo por la imposibilidad de definir un grupo placebo o para aplicar un enmascaramiento. Y en casi todas las ocasiones es difícil realizarlo por los costes económicos y organizativos que conllevan estos diseños.(137,141,145)

El impacto de una RPC puede estudiarse con otros diseños diferentes del ensayo clínico aleatorizado o del metanálisis, aunque se consiga un menor nivel de evidencia. Por ejemplo, se pueden estudiar la toma de decisiones y/o los resultados en salud antes y después de introducir una RPC en la práctica clínica y compararlo con un grupo control en el que no ha habido ninguna intervención. Este diseño podría estar sesgado por el efecto Hawthorne (el conocimiento por parte de los profesionales de que están aplicando un modelo predictivo puede mejorar la atención que prestan a sus pacientes) o la aparición de nuevos tratamientos que cambien el pronóstico de la enfermedad estudiada.(137,142,145)

También se puede plantear un diseño cruzado en el que se comparen las decisiones que tomarían los médicos antes de conocer el resultado de la regla y las que tomarían después de conocerlo.(137)

Si en una RPC pasa mucho tiempo desde que se realiza la predicción hasta que se observa un resultado o el resultado es poco frecuente, antes de llevar a cabo un estudio de impacto, se puede hacer un análisis de decisión que combine las

predicciones del modelo con información sobre la efectividad de las medidas diagnósticas y terapéuticas procedentes de estudios previos. Si este estudio no mostrara resultados mejores o más eficientes, tendría poco sentido invertir tiempo y dinero en un estudio de impacto.(137)

## PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE EPOC

---

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realiza una revisión bibliográfica en febrero de 2013, la cual se actualiza en abril de 2017, con el objetivo de conocer los estudios publicados sobre factores que puedan influir en el pronóstico de las EAEPOC. No existe un descriptor MeSH específico para exacerbación de EPOC, por lo que se utilizan diferentes estrategias de búsqueda en cada servicio.

Se realiza una búsqueda en el banco de preguntas Preevid, las guías clínicas de Fisterra, la Biblioteca de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud (Guiasalud), la Biblioteca Cochrane Plus, el Índice Médico Español y la Base de Datos de Tesis Doctorales del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España (Teseo) con el término “exacerbacion EPOC”. En UpToDate, en DynaMed Plus, en Best Practice y en Essential Evidence Plus se realiza con “COPD exacerbation”. En la Cochrane Library se busca el tema “Chronic obstructive pulmonary disease (exacerbations)”. En Trip Database se busca “(COPD exacerbation prognosis)”. En The Medion Database se buscan, utilizando el filtro “revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos”, estudios con el código CIAP “Respiratorio” y que contengan “COPD” en el resumen. Se busca en las revisiones de rutinas de exploración física de The Journal of Clinical Examination (que en 2017 pasa a denominarse quantosis.com). En Medline se buscan publicaciones en inglés o español con la estrategia “(("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND exacerb\*) AND ((Clinical Prediction Guides/Narrow[filter]) OR "Prognosis"[Mesh])”. Se revisan 3 libros de referencia sobre exploración física.(169–171) Se revisa la bibliografía de las publicaciones que han resultado relevantes. A continuación se presentan los resultados de esta revisión ordenados de mayor a menor nivel de evidencia, según el modelo “5S” propuesto por R. Brian Haynes.(172)

---

### RESÚMENES

En DynaMed Plus se encuentra una revisión sobre la EAEPOC en la que se señalan como factores de riesgo de mortalidad, citando un estudio retrospectivo realizado en 1996 en 71.130 pacientes de Estados Unidos, la edad avanzada, ser varón, el nivel de ingresos económicos elevado, ingresar de forma “no rutinaria” (a través de urgencias, trasladado desde otro hospital o centro de larga estancia o

de forma involuntaria) y la comorbilidad.(109,173) También se encuentra en la misma revisión un estudio que relaciona, en pacientes ingresados por EAEPOC, la glucemia más elevada que alcanzó el paciente durante el ingreso hospitalario con la mortalidad.(106)

En Best Practice se encuentra una revisión sobre EAEPOC. En ella remarca la necesidad de incluir la determinación de las constantes vitales, incluyendo SpO<sub>2</sub>, el estado mental y el nivel de disnea. Asimismo, insiste en la importancia de buscar signos de insuficiencia respiratoria: taquipnea, uso de la musculatura accesoria, tiraje, respiración paradójica y cianosis.(174)

En UpToDate se localiza una revisión sobre el manejo de las EAEPOC. En ella se señala que el 80% de las exacerbaciones puede ser tratado fuera del hospital, aunque requieran un tratamiento inicial en Atención Primaria o en un servicio de Urgencias. Señala como motivos de hospitalización las situaciones de riesgo para la vida del paciente y la necesidad de apoyo ventilatorio. Asimismo, se remiten a los criterios de hospitalización señalados por la guía GOLD.(175)

La guía GOLD, principal documento de consenso internacional para el manejo de la EPOC, recomienda establecer la gravedad de una EAEPOC en función de los antecedentes del paciente y la existencia de signos de severidad. Asimismo recomienda la realización de pulsioximetría para el seguimiento del tratamiento con oxígeno suplementario.(Tabla 5)(1)

En Fisterra se encuentra una guía clínica sobre exacerbaciones agudas de la EPOC, revisada en julio de 2016, que expone una lista de signos y síntomas de gravedad de una EAEPOC que indicarían una derivación hospitalaria.(176) Cita como fuentes de esta lista 3 guías de práctica clínica (GPC) (GOLD 2016, NICE e ICSI) y una revisión clínica.(177–180)

La guía NICE establece una serie de factores que harían necesaria la valoración hospitalaria de pacientes con EAEPOC, como

#### **Historia clínica**

- Grado de limitación del flujo aéreo.
- Duración del empeoramiento o de los nuevos síntomas.
- Número de episodios previos (totales / hospitalizados).
- Comorbilidad.
- Tratamiento actual.
- Uso previo de ventilación mecánica.

#### **Signos de gravedad**

- Uso de la musculatura respiratoria accesoria.
- Respiración paradójica.
- Cianosis central nueva o empeorada.
- Edema periférico.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Deterioro del estado mental.

Tabla 5. Valoración de la exacerbación aguda de EPOC según la guía GOLD



imposibilidad de hacerse cargo del tratamiento en el domicilio, vivir solo, bajo grado de actividad física, mal estado general, disnea intensa, cianosis, empeoramiento de los edemas periféricos, deterioro del nivel de consciencia, tratamiento con oxígeno crónico domiciliario, aparición rápida de los síntomas, comorbilidad significativa (sobre todo cardiaca y diabetes insulino dependiente), SpO<sub>2</sub> menor del 90%, cambios en la radiografía de tórax, pH arterial menor de 7,35 y presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) menor de 52,5 mm Hg.(181)

La guía ICSI señala como severa la exacerbación que se acompaña de cambios en el estado mental o de la combinación de dos de los siguientes signos y síntomas: disnea de reposo, cianosis, taquipnea mayor de 25 respiraciones por minuto, taquicardia mayor de 110 latidos por minuto o uso de la musculatura respiratoria accesoria.(179)

En Guíasalud se localizan 24 referencias, de las cuales 2 corresponden a GPC actualizadas en la revisión realizada en 2013, aunque en la realizada en 2017 se encontraban ya caducadas.(182,183) Una de ellas, editada por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, recomienda “descartar signos y síntomas que confieran gravedad a la exacerbación como la presencia de inestabilidad hemodinámica, fracaso de la musculatura respiratoria o encefalopatía hipercápnica. La obnubilación es el signo más orientativo de una exacerbación grave en un paciente con EPOC muy grave.” Asimismo, recomienda el uso de la pulsioximetría en la atención ambulatoria de la exacerbación.(182) También aporta una lista de signos y síntomas por los que estaría indicada la valoración hospitalaria de los pacientes con EAEPOC, citando como fuente las guías GOLD 2008 y SEPAR/ALAT.(184,185)

La otra GPC, editada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, recomienda establecer la gravedad de la EAEPOC según la clasificación de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC).(75,183) Dicha clasificación está elaborada por consenso de expertos y distribuye a los pacientes en 4 categorías de gravedad, en función de determinados datos de la anamnesis, la exploración física y pruebas complementarias.(Tabla 6)

## SINOPSIS

En Essential Evidence Plus se recuperan 184 resultados, de los cuales 4 hacen referencia al pronóstico y 22 al diagnóstico. Los resultados relacionados con el pronóstico se refieren a 2 reglas de predicción clínica llamadas DECAF y BAP-65.

DECAF es el acrónimo de Disnea, Eosinopenia, Consolidación, Acidosis y Fibrilación auricular y fue derivada y validada de forma prospectiva en pacientes ingresados por EPOC en varios centros hospitalarios y estima la mortalidad durante el ingreso hospitalario.(81,86)

BAP-65 es el acrónimo de BUN (nitrógeno ureico en sangre), Alteración del estado mental, Pulsaciones y edad mayor a 65 años. Está derivada y validada de forma retrospectiva en pacientes ingresados por EPOC. Al igual que DECAF, predice la mortalidad durante el ingreso hospitalario. Asimismo estima la duración de la estancia y los costes de una EAEPOC que ingresa en un hospital.(91)

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Exacerbación muy grave (o amenaza vital)</b> | Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parada respiratoria</li> <li>- Disminución del nivel de consciencia</li> <li>- Inestabilidad hemodinámica</li> <li>- Acidosis respiratoria grave (pH&lt;7,30)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Exacerbación grave</b>                       | Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea 3-4 de la escala mMRC</li> <li>- Cianosis de nueva aparición</li> <li>- Utilización de musculatura accesoria</li> <li>- Edemas periféricos de nueva aparición</li> <li>- SpO<sub>2</sub>&lt;90% o PaO<sub>2</sub>&lt;60 mm Hg</li> <li>- PaCO<sub>2</sub>&gt; 45 mm Hg (paciente sin hipercapnia previa)</li> <li>- Acidosis respiratoria moderada (pH: 7,30 – 7,35)</li> <li>- Comorbilidad significativa grave*</li> <li>- Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardiaca...)</li> </ul> |
| <b>Exacerbación moderada</b>                    | Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub> basal &lt; 50%</li> <li>- Comorbilidad cardiaca no grave</li> <li>- Historia de 2 o más agudizaciones en el último año</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Exacerbación leve</b>                        | No se debe cumplir ningún criterio previo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\*Cardiopatía isquémica reciente, insuficiencia renal crónica, hepatopatía moderada o grave...; pH: potencial de hidrógeno; mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council; SpO<sub>2</sub>: saturación arterial periférica de oxígeno; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Tabla 6. Criterios para establecer la gravedad de la exacerbación de la EPOC, según la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)

En la revisión del tema se vuelve a mencionar la necesidad de evaluar la gravedad del cuadro una vez diagnosticado, atendiendo a signos y síntomas ya expuestos anteriormente por otras guías.(186) Se menciona un estudio relevante, en el que se halló que la trombocitosis predecía la mortalidad intrahospitalaria de pacientes ingresados por EAEPOC.(84)

---

## REVISIONES SISTEMÁTICAS

Ninguna de las 49 referencias encontradas en la Biblioteca Cochrane Plus ni de las 18 encontradas en la Cochrane Lybrary resultó adecuada para los objetivos de la revisión. En The Medion Database se encontraron 3 referencias en 2013, ninguna de ellas útiles para el propósito de este estudio. En 2017 la página no está disponible. En The Journal of Clinical Examination (actualmente quantosis.com) no se halla ninguna referencia sobre EAEPOC. En Preevid se encuentran 14 preguntas clínicas, pero ninguna de ellas se ajusta al objetivo de la búsqueda. Tampoco se localiza ninguna referencia en los libros sobre exploración física consultados.

En la revisión de las referencias bibliográficas de los estudios del siguiente apartado se encuentra un metanálisis realizado en 2012 con los datos de estudios que habían identificado factores predictores de mortalidad por una EAEPOC que había requerido ingreso hospitalario.(187)

---

## ESTUDIOS

En Medline se recuperan 1.422 referencias, de las que 20 se consideran relevantes y no se habían encontrado en las búsquedas anteriores.(88,89,92–95,97,102,103,114,115,188–196) Trip Database devuelve 233 resultados, entre los cuales hay 47 GPC, 12 revisiones sistemáticas y 6 resúmenes basados en pruebas. Tras revisar todos los documentos obtenidos, solo un estudio relevante no se había encontrado previamente.(197)

La excepción más notable la constituye el estudio multicéntrico de Quintana y otros publicado en 2014, que deriva y valida la RPC llamada DeCOPD (Death in exacerbation of COPD) con pacientes que acudían a los servicios de Urgencias de varios hospitales españoles por EAEPOC. Esta regla predice la mortalidad durante la semana después de la visita a Urgencias o durante el ingreso hospitalario, si lo hubiera. Tiene además la particularidad de que utiliza variables de la anamnesis y la exploración física del paciente, por lo que pueden recogerse

también en Atención Primaria. Estas variables son el grado 5 de la escala de disnea del Medical Research Council, la utilización de los músculos respiratorios accesorios o respiración paradójica, edad mayor de 85 años, escala de coma de Glasgow menor de 15 y antecedente de oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) o de ventilación mecánica no invasiva (VMNI). En la misma publicación mencionan que hicieron una validación del modelo para la mortalidad a los 30 días de la visita a urgencias, con un AUROC de 0,85 (IC al 95%; 0,81 – 0,90).(115)

En un estudio publicado en 2008 por Roche y otros, se comunicaba la derivación y validación de una RPC para la mortalidad durante un ingreso hospitalario por EAEPOC. Las variables utilizadas eran la edad mayor o igual a 70 años, el grado de disnea según la escala modificada de disnea del Medical Research Council (mMRC) y el número de lo que los autores llaman “signos de gravedad”, que es un agregado de cianosis, deterioro neurológico, asterixis, edema de miembros inferiores, utilización de los músculos respiratorios accesorios o utilización de los músculos abdominales durante la espiración. En otro estudio publicado en 2014 por el mismo grupo de trabajo, derivaban y validaban otra RPC integrada por las mismas variables que la regla de 2008 más la presencia de insuficiencia cardiaca izquierda o cardiopatía isquémica.(93,102)

La comorbilidad ha demostrado tener capacidad predictiva en varios estudios. Lindenauer y otros publicaron un modelo con 42 variables relacionadas con la edad y la comorbilidad de los pacientes que predecía la mortalidad a los 30 días del ingreso hospitalario por EAEPOC.(188) Tabak y otros publicaron la derivación y validación de un modelo con 24 variables (edad, parámetros de la exploración física, valores analíticos y comorbilidad) que predice la mortalidad intrahospitalaria por EAEPOC.(97) Almagro y otros publicaron un trabajo en el que analizaban la capacidad predictiva del índice de Charlson para la mortalidad a las 12 semanas tras el alta de un ingreso hospitalario por EAEPOC.(189)

Murphy y otros, en un pequeño estudio de casos y controles cruzados relacionaron la mortalidad de pacientes ingresados por EAEPOC con un agregado de las escalas ECOG-OMS (Eastern Cooperative Oncology Group / Organización Mundial de la Salud) y un *Early Warning Score* (EWS) medidas en el momento del ingreso.(190) Estos modelos con tantas variables son difíciles de aplicar en la práctica clínica a menos que se disponga de una aplicación informática que calcule los resultados.

Dos estudios validaron la capacidad predictiva de la regla CURB-65, originalmente diseñada para predecir la mortalidad por neumonía, para la mortalidad a los 30 días del ingreso hospitalario por EAEPOC. Las variables de esta RPC son la confusión, el BUN, la frecuencia respiratoria mayor o igual de 30 min<sup>-1</sup>, la presión arterial baja (sistólica menor de 90 mm Hg o presión arterial diastólica menor o igual a 60 mm Hg) y la edad mayor de 65 años. Su capacidad predictiva resultó modesta, en comparación con las reglas descritas anteriormente.(94,95,198)

Aburto y otros, en un pequeño estudio realizado en una única unidad de cuidados intermedios respiratorios derivaron una RPC para la mortalidad intrahospitalaria con las siguientes variables: 2 o más ingresos hospitalarios por EAEPOC en el año previo, índice ADO (que es el acrónimo de *Age* (edad), *Disnea* y *Obstrucción*) y frecuencia respiratoria 2 horas después del ingreso en la unidad.(89) En otro pequeño estudio, Mohan y otros derivaron una RPC para la mortalidad intrahospitalaria que incluía la creatinina y el sodio plasmáticos.(191)

Un gran estudio retrospectivo realizado en España encontró una relación entre el ingreso hospitalario por EAEPOC en fin de semana y la mortalidad.(92) Chandra y otros observaron en un estudio con 94 pacientes la capacidad predictiva de la presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg para la mortalidad intrahospitalaria.(192)

Hay otro grupo de estudios difícilmente reproducibles en Atención Primaria porque utilizan variables predictivas que no suelen estar disponibles en Atención Primaria: albúmina, urea, presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>), PaO<sub>2</sub>, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), troponina T, troponina I, proteína C reactiva, procalcitonina, neopterina o proadrenomedulina.(88,103,114,193–197)

En el Índice Médico Español no se encuentra ninguna referencia no conocida anteriormente. En Teseo se encuentra una tesis doctoral que relaciona, en paciente ingresados por EAEPOC, los niveles elevados de proteína C reactiva con una variable agregada integrada por muerte en el hospital o 15 días después del alta, necesidad de ingreso en UCI, de ventilación mecánica no invasiva o presencia de insuficiencia cardiaca llamado “evolución complicada”.(199)

## RESUMEN

En la tabla 7 y la tabla 8 se resume la capacidad predictiva de las variables y reglas de predicción clínica encontrados en la revisión bibliográfica.

Según las pruebas encontradas se concluye que las recomendaciones sobre los signos y síntomas a tener en cuenta para establecer el pronóstico y, por tanto, los medios diagnósticos y terapéuticos que deben ponerse al servicio de una persona con EAEPOC provienen principalmente de estudios realizados en el ámbito hospitalario en el que se predice la mortalidad intrahospitalaria. Muchos de ellos, además evalúan la capacidad pronóstica de determinaciones analíticas que no están al alcance de la AP ni, en muchas ocasiones, de la Urgencia Hospitalaria. Hay que destacar la notable excepción del estudio de Quintana y otros, en el que se estudia la capacidad predictiva de la RPC DeCOPD para la mortalidad a los 30 días de la visita a Urgencias y además utiliza variables predictivas que podrían recogerse en Atención Primaria. No se han encontrado estudios sobre el impacto que tendría la aplicación de alguna de estas reglas en la toma de decisiones, variables orientadas al paciente o coste-efectividad, comparado con el manejo habitual de las EAEPOC. Ante esta situación y dada la enorme repercusión que la

| Variable                              | Estudio                            | Mortalidad        | CP+  | CP-  | OR (IC 95%)           |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------|------|-----------------------|
| Sodio < 129,7 mEq/l                   | Chalela <sup>80</sup>              | Intrahospitalaria | 5,86 | 0,88 | ND                    |
| Glucemia venosa ≥ 126 mg/dl           | Baker <sup>106</sup>               | Intrahospitalaria | 2,82 | 0,23 | ND                    |
| Presión arterial sistólica < 90 mm Hg | Chandra <sup>192</sup>             | Intrahospitalaria | ND   | ND   | 18,42 (1,01 – 334,75) |
| Edad > 75 años                        | Bustamante-Fermosel <sup>104</sup> | Intrahospitalaria | ND   | ND   | 4,9 (2,3 – 10,8)      |
| EPOC severa                           |                                    |                   | ND   | ND   | 4,6 (2,1 – 10)        |
| NT-proBNP                             | Chang <sup>193</sup>               | A los 30 días     | ND   | ND   | 2,6 (1,54 – 4,43)     |
| > 400.000 plaquetas/μl                | Harrison <sup>84</sup>             | Intrahospitalaria | ND   | ND   | 2,37 (1,29 – 4,34)    |
| PA-aO <sub>2</sub> > 41 mm Hg         | Fuso <sup>110</sup>                | Intrahospitalaria | ND   | ND   | 2,33 (1,39 – 3,90)    |
| Fibrilación auricular                 |                                    |                   | ND   | ND   | 2,27 (1,14 – 4,51)    |
| Arritmias ventriculares               |                                    |                   | ND   | ND   | 1,91 (1,10 – 3,31)    |
| Edad                                  |                                    |                   | ND   | ND   | 1,07 (1,04 – 1,11)    |
| Índice de Charlson                    | Almagro <sup>189</sup>             | A las 12 semanas  | ND   | ND   | 1,23 (1,07 – 1,40)    |
| Ingreso en fin de semana              | Barba <sup>92</sup>                | Intrahospitalaria | ND   | ND   | 1,04 (1,02 – 1,07)    |
| Flujo espiratorio máximo              | de la Iglesia <sup>103</sup>       | Intrahospitalaria | ND   | ND   | 0,96 (0,94 – 0,98)    |
| Pro-adrenomedulina                    | Stolz <sup>197</sup>               | Intrahospitalaria | ND   | ND   | ND                    |

Tabla 7. Variables con capacidad de predecir la mortalidad a corto plazo tras un ingreso por EAEPOC

EPOC tiene en la salud de la población, se hace necesaria la realización de un estudio destinado a conocer los signos y síntomas que mejor pronostican la gravedad de una EAEPOC atendida en AP.

Como expresa la guía GOLD, “la prevención, la detección temprana y el tratamiento precoz de las exacerbaciones son vitales para reducir la carga de enfermedad asociada a la EPOC.”(1) Una de las necesidades de investigación que señala la Agenda de Investigación para la Medicina de Familia y AP en Europa, dentro del dominio de las competencias en resolución de problemas clínicos, es la del “razonamiento diagnóstico en contextos de AP (baja prevalencia).”(200) La Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud asume como prioritaria la investigación en la enfermedad, así como la mejora en la calidad asistencial. Uno de los aspectos a los que se refiere el citado documento es a la necesidad de ofrecer unas prestaciones profesionales óptimas con una calidad científico-técnica elevada.(17) También el IV Plan de Salud de Castilla y León recoge impulsar la investigación sobre EPOC entre sus objetivos específicos.(201)

Con esta situación y estas recomendaciones, resulta obligado dedicar un esfuerzo importante a tratar de desarrollar herramientas que permitan mejorar el manejo que se hace de esta enfermedad en Atención Primaria, de forma que podamos optimizar los recursos que se emplean en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Es prioritario conocer los signos y síntomas que mejor predicen la evolución y la gravedad de las personas que atendemos con exacerbaciones de EPOC, para poder agruparlos en un índice que nos permita tomar las mejores decisiones acerca de los medios diagnósticos y terapéuticos que ponemos a su disposición.



| Regla      | Predictores                                                                       | Mortalidad                                           | Estudio                   | Tipo       | Diseño        | Área bajo la curva ROC (IC 95%) |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| Sin nombre | Ingresos por exacerbación el año previo, frecuencia respiratoria, escala ADO      | Intra hospitalaria                                   | Aburto <sup>89</sup>      | Derivación | Prospectivo   | 0,87 (0,703 – 1)                |
| Sin nombre | Escalas EWS y ECOG/OMS                                                            | Intra hospitalaria                                   | Murphy <sup>190</sup>     | Derivación | Retrospectivo | 0,86 (ND)                       |
| DeCOPD     | Confusión, disnea, edad, antecedentes de OCD o VMNI, uso de musculatura accesoria | A los 30 días de la visita a urgencias hospitalarias | Quintana <sup>115</sup>   | Validación | Prospectivo   | 0,85 (0,81 – 0,90)              |
| Sin nombre | Múltiples variables                                                               | Intra hospitalaria                                   | Tabak <sup>97</sup>       | Validación | Retrospectivo | 0,84 (0,83 – 0,85)              |
|            |                                                                                   |                                                      |                           | Derivación | Retrospectivo | 0,83 (0,82 – 0,84)              |
| Sin nombre | Disnea, gravedad clínica, edad, cardiopatía                                       | Intra hospitalaria                                   | Roche <sup>93</sup>       | Derivación | Prospectivo   | 0,79 (0,74 – 0,82)              |
| Sin nombre | Disnea, gravedad clínica, edad                                                    | Intra hospitalaria                                   | Roche <sup>93</sup>       | Validación | Prospectivo   | 0,77 (0,72 – 0,81)              |
|            |                                                                                   |                                                      | Roche <sup>102</sup>      | Validación | Prospectivo   | 0,83 (ND)                       |
|            |                                                                                   |                                                      |                           | Derivación | Prospectivo   | 0,79 (ND)                       |
| DECAF      | Disnea, eosinopenia, consolidación, acidosis, fibrilación auricular               | A los 30 días del ingreso                            | Echevarria <sup>81</sup>  | Validación | Prospectivo   | 0,82 (0,79 – 0,85)              |
|            |                                                                                   |                                                      | Steer <sup>86</sup>       | Derivación | Prospectivo   | 0,82 (0,78 – 0,86)              |
| Sin nombre | Confusión, disnea, edad, cardiopatía, uso de musculatura accesoria                | A los 30 días de la visita a urgencias hospitalarias | Esteban <sup>85</sup>     | Validación | Prospectivo   | 0,77 (0,69 – 0,85)              |
|            |                                                                                   |                                                      |                           | Derivación | Prospectivo   | 0,81 (0,74 – 0,87)              |
| BAP-65     | BUN, confusión, frecuencia cardiaca, edad                                         | Intra hospitalaria                                   | Shorr <sup>91</sup>       | Validación | Retrospectivo | 0,77 (0,76 – 0,78)              |
|            |                                                                                   |                                                      | Tabak <sup>98</sup>       | Validación | Retrospectivo | 0,71 (0,70 – 0,73)              |
|            |                                                                                   |                                                      |                           | Derivación | Retrospectivo | 0,72 (0,70 – 0,74)              |
| CURB-65    | Confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, edad        | A los 30 días del ingreso                            | Chang <sup>94</sup>       | Validación | Prospectivo   | 0,73 (ND)                       |
|            |                                                                                   |                                                      | Edwards <sup>95</sup>     | Validación | Retrospectivo | 0,68 (ND)                       |
| Sin nombre | Creatinina, sodio                                                                 | Intra hospitalaria                                   | Mohan <sup>191</sup>      | Derivación | Prospectivo   | 0,73 (ND)                       |
| Sin nombre | Múltiples variables                                                               | A los 30 días del ingreso                            | Lindenauer <sup>188</sup> | Validación | Retrospectivo | 0,72 (ND)                       |
|            |                                                                                   |                                                      |                           | Derivación | Retrospectivo | 0,72 (ND)                       |
| Sin nombre | Albúmina, urea, PaCO <sub>2</sub>                                                 | A los 30 días del ingreso                            | Asiimwe <sup>88</sup>     | Validación | Retrospectivo | 0,70 (0,69 – 0,76)              |
|            |                                                                                   |                                                      |                           | Derivación | Retrospectivo | 0,73 (0,72 – 0,76)              |
| Sin nombre | Edad, sexo, raza, estado de aseguramiento, código postal, comorbilidad            | Intra hospitalaria                                   | Patil <sup>109</sup>      | Derivación | Retrospectivo | 0,70 (ND)                       |

Tabla 8. RPC con capacidad de predecir la mortalidad a corto plazo por EAEPOC





*All models are wrong but some are useful.*

*George Edward Pelham Box (1919 – 2013)*



## HIPÓTESIS

Existen antecedentes, síntomas y signos en una persona que sufre una exacerbación aguda de EPOC y es atendida en el ámbito de la Atención Primaria que permiten predecir si va a fallecer a corto plazo.

Conocer estos factores y agruparlos en una regla de predicción clínica puede ayudar a pronosticar la gravedad de una exacerbación aguda de EPOC y así mejorar la atención que se presta a estas personas y optimizar los recursos que se emplean en ellas.



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Predecir la evolución de una persona que sufre una exacerbación aguda de EPOC y es atendida en el ámbito de la Atención Primaria.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Derivar una regla de predicción clínica que permita establecer la probabilidad de morir en el corto plazo por cualquier causa de una persona con exacerbación aguda de EPOC atendida en el ámbito de la Atención Primaria.



## METODOLOGÍA

### DISEÑO

Estudio de cohortes prospectivas en el ámbito de la Atención Primaria.

### LOCALIZACIÓN

Todos los Centros de Salud (CS) y Servicios de Urgencias de Atención Primaria (SUAP) de las provincias de Burgos, Salamanca, Soria, Valladolid y Zamora.

### SUJETOS

Personas de 40 o más años de edad que acuden a un CS o SUAP de alguna de las provincias referidas anteriormente por exacerbación aguda de EPOC entre diciembre de 2013 y noviembre de 2014.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Personas de 40 o más años de edad.
- Atendido en un CS o un SUAP de las provincias de Burgos, Salamanca, Soria, Valladolid o Zamora.
- Atendido entre diciembre de 2013 y noviembre de 2014.
- Diagnosticado durante esa atención de exacerbación aguda de EPOC u otro diagnóstico asociado al código 491.21 de la clasificación CIE-9-MC.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No tener el antecedente de EPOC en su historia clínica.
- Haber recibido tratamiento para otra exacerbación en las últimas 4 semanas. En ese caso se considerará como “fallo de tratamiento” o “recaída” y, por lo tanto, parte del mismo episodio de EAEPOC.

### VARIABLES

#### VARIABLE DEPENDIENTE

- Muerte por cualquier causa en los 30 días posteriores a la última atención por EAEPOC.



## VARIABLES PREDICTIVAS

- Sexo.
- Edad.
- Frecuencia respiratoria.
- SpO<sub>2</sub>.
- Presión arterial sistólica.
- Presión arterial diastólica.
- Frecuencia cardíaca.
- Temperatura periférica.
- Índice de masa corporal, si se ha realizado en el último año.
- Edema en miembros inferiores.
- Tiraje o utilización de los músculos respiratorios accesorios.
- Confusión mental, definida como somnolencia, estupor o coma.
- Disnea según la escala mMRC.
- Porcentaje del FEV<sub>1</sub> en relación con el esperado, si se ha realizado una espirometría en los últimos 2 años.
- Índice de Charlson.(202)
- Enfermedad cardiovascular, definida como la presencia del antecedente de insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica.
- Incluido en el servicio de atención domiciliaria a personas inmovilizadas del Servicio de Salud de Castilla y León (Sacyl), que se ofrece a personas que pasan la mayor parte de su tiempo en la cama (que solo pueden abandonar con la ayuda de otras personas) y personas con dificultad importante para desplazarse (que les impide salir de su domicilio, salvo casos excepcionales), independientemente de la causa y que el tiempo previsible de duración de esta dificultad sea superior a dos meses.(203)
- Exacerbaciones sufridas en los últimos 12 meses que figuren en su historia clínica electrónica de AP, independientemente de que hayan sido atendidas en AP o en el ámbito hospitalario.
- Diabetes mellitus.
- Cáncer, excepto carcinoma basocelular.
- Demencia.
- Estación del año en la que se inicia el episodio.

- Tipo de CS al que está asignado el paciente. Sacyl diferencia 3 categorías: urbano, semiurbano y rural. En este estudio, las categorías rural y semiurbano se agrupan en la misma categoría.

## ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

En la página 14 se explica cómo se estimó una mortalidad del 1,4% en la población de estudio. Se consideró que una RPC útil tendría que ser capaz de discriminar pacientes de bajo riesgo de aquellos de alto riesgo de fallecer. Los pacientes de bajo riesgo deberían de tener una mortalidad del 0,5%, mientras que los pacientes de alto riesgo tendrían una mortalidad del 2%. Se acepta una probabilidad de error tipo 1 de 0,05, se desea una potencia estadística de 0,8 y se asume un 15% de pérdidas. Con estos datos, se estima un tamaño muestral de 1.594 exacerbaciones de acuerdo con la fórmula:(204)

$$n = 2 \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2p \cdot (1 - p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 \cdot (1 - p_1) + p_2 \cdot (1 - p_2)}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

donde  $n$  es el tamaño de la muestra

$Z_{\alpha}$  es el valor de  $Z$  correspondiente al riesgo  $\alpha$  fijado

$Z_{\beta}$  es el valor de  $Z$  correspondiente al riesgo  $\beta$  fijado

$p_1$  es el valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia

$p_2$  es el valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia

$p$  es la media ponderada de las proporciones  $p_1$  y  $p_2$

No obstante, para garantizar la observación del mayor número de EPV posible, se decidió estudiar a todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y no cumplieran ningún criterio de exclusión y aplicar, en la fase de análisis estadístico, las técnicas oportunas para reducir el riesgo de sobreajuste de que adolecen los modelos derivados de conjuntos de datos con pocos eventos.

## RECOGIDA DE DATOS

A todos los médicos de Atención Primaria que trabajaban en las provincias de estudio se les envió una carta entre octubre y noviembre de 2013 en la que se les informaba del estudio y se les pedía mejorar el registro de los diagnósticos de

EAEPOC así como de los signos y síntomas que presentaban esos pacientes. Esta tarea está facilitada por la implementación de una guía asistencial para la EAEPOC en la historia clínica electrónica de AP en Sacyl (MedoraCyL), que se muestra en la ilustración 3. Una guía asistencial es una herramienta de ayuda a la toma de decisiones que recomienda al profesional actuaciones que puede hacer a su paciente en función de su edad, sexo y estado de salud y también le facilita el registro de dichas actuaciones.

La recogida de los datos se hizo a través de una consulta a la base de datos de MedoraCyL en marzo de 2015. De esta forma se obtuvo un fichero informatizado

The screenshot shows the MedoraCyL interface for a clinical decision support system. The main window is titled "Guías asistenciales" and is divided into several sections:

- ANAMNESIS:** Includes "DIAGNOSTICO DE LA AGUDIZACION" and "FACTORES DE RIESGO DE EVOLUCION DESFAVORABLE". Items include "Grado de Disnea (escala MCR)", "Esputo purulento", "Cambios en el volumen del esputo", "Exacerbaciones en el ultimo año", "VALORACION DE CUIDADOS", and "Estadio de gravedad".
- EXPLORACIONES:** Includes "Nivel de conciencia", "F RESP", "Apariencia del torax", "Cianosis", "Flapping tremor", "Yugulares", "Edema de extremidades", "Pulsos periféricos", "Palpacion torax", "Percusion", "TORAX", "Auscultacion respiratoria", "Auscultacion cardiaca", "PAS", "PAD", "F CARD", "Tª PERF", and "SAT O2".
- ACTUACIONES:** Includes "URGENCIAS", "CULTIVO BACTERIOLOGICO ESPUTO", "TORAX, PA Y LAT", and "ELECTROCARDIOGRAMA".
- PLAN TERAPÉUTICO:** Includes "Objetivos terapeuticos", "Cuidados", "TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO", "Tratamiento farmacologico", and "TRATAMIENTOS FISIOTERAPEUTICOS".

At the bottom, there is a "Grado Recomendación:" dropdown set to "Todos--", radio buttons for "Pendiente", "Realizada", and "Todo" (selected), and a legend for "Próximo", "Fecha Pasada", and "Realizado". The "Próxima actuación:" is set to "14/08/2013 (inmediato)". Buttons for "Grabar", "Aceptar", and "Cancelar" are visible.

Ilustración 3. Guía asistencial de exacerbación aguda de EPOC de MedoraCyL

con datos exclusivamente clínico-asistenciales mediante un proceso de anonimización que se describen en la sección “Aspectos éticos y legales” de manera que cumpliera con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

En este estudio se han utilizado datos del mundo real. El diagnóstico de EAEPOC es clínico y el objetivo de este trabajo es conocer el pronóstico de la patología que el médico, con los medios disponibles y el contexto en el que se encuentra en el momento de atender al paciente, diagnostica como EAEPOC.(205)

Con la finalidad de estudiar el pronóstico de los episodios de exacerbación y no el de cada una de las visitas al CS o al SUAP que pueden realizar estos pacientes durante un mismo episodio, se han agrupado las visitas por el mismo motivo realizadas en las 4 semanas anteriores o posteriores como un mismo episodio de EAEPOC. Como se ha explicado en la sección “Criterios de exclusión”, se ha establecido este criterio de acuerdo con la guía GesEPOC, que considera la situación anteriormente descrita como “fracaso terapéutico” o “recaída”, no como una nueva exacerbación.(75)

En pacientes en los que consten varios valores de una misma variable durante un mismo episodio de EAEPOC, se escoge el valor correspondiente a la visita en el que en la anamnesis se describe un peor estado de salud del paciente. En pacientes que acudan varias veces al CS o SUAP, la muerte se determinará a los 30 días de la última visita.

En los pacientes en los que no se tenía la certeza de que hubieran sobrevivido, se confirmó su muerte mediante una consulta al Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

En primer lugar se realizó el estudio descriptivo de la muestra, mediante una tabla de frecuencias para las variables cualitativas y una tabla de medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas. De esta manera, se consiguió una idea global de los datos que se iban a estudiar.

En el análisis univariante, la significación estadística del efecto de las variables cualitativas se estudió con la prueba de “chi-cuadrado”. Cuando la frecuencia esperada fue menor de 5 en más del 20% de las celdas, se aplicó la prueba exacta

de Fisher. En relación con las variables cuantitativas, primero se estudió su normalidad con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk, tanto en el grupo de individuos que falleció como en el que no.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo y de patrones de los valores perdidos, así como una prueba MCAR (*missing completely at random*, datos perdidos completamente al azar) de Little. Se asume que los valores perdidos lo son de forma aleatoria y se realiza un procedimiento de imputación múltiple en el que se incluyen todas las variables independientes y la variable dependiente.(206–208)

Se excluyeron las variables independientes cuya capacidad predictiva no se había demostrado en estudios previos ni se sospechaba en función del conocimiento clínico del investigador principal.

Se realizaron las siguientes transformaciones en las variables:

- Agrupación de las categorías con pocos elementos de las variables categóricas.
- Truncamiento de los valores atípicos extremos de las variables continuas.
- Transformaciones exponenciales de las variables que no demostraron linealidad en la prueba de Box-Tidwell.

Se estudió la existencia de posibles interacciones entre variables, sin encontrarlas de manera significativa. Las variables cuantitativas se introdujeron en el modelo sin categorizar. No se realizó una selección de variables en función de los resultados del estudio univariante.

Se derivó un modelo de regresión logística para la mortalidad por cualquier causa a los 30 días. Se partió del modelo máximo y se fueron eliminando variables siguiendo un método de regresión por pasos utilizando el logaritmo del cociente de verosimilitudes como estadístico de ajuste. El criterio para permanecer en el modelo era tener un valor p menor de 0,157. Se consideró que una variable era factor de confusión cuando, al eliminarla del modelo, el coeficiente de regresión de otra variable variaba más de un 10%.

Se estudió la validez interna del modelo mediante un remuestreo por *bootstrapping*. Se realizó la regularización de los coeficientes de regresión del modelo multiplicándolos por un factor obtenido mediante la fórmula de Van Houwelingen y Le Cessie. La capacidad de discriminación del modelo se estudió

con el AUROC y la calibración se valoró con la prueba de Hosmer y Lemeshow y con un gráfico de calibración.(209)

Se calculó la sensibilidad y la especificidad para un punto de corte óptimo, en el que se maximizara la suma de ambos. También se estimaron otros dos puntos de corte: uno que optimizara el cociente de probabilidad negativo y otro que optimizara el cociente de probabilidad positivo.

A partir del modelo final, para facilitar su memorización y uso por parte de los clínicos, se elaboró un sistema de puntuación de riesgo en el que se calculó el valor del modelo para diferentes valores de la variable predictiva. Para ayudar al clínico en la toma de decisiones, el resultado se devolvió como una categoría de riesgo de mortalidad:

- Riesgo bajo: quienes presentan un riesgo menor que el valor del punto de corte en el que se optimizara el cociente de probabilidad negativo.
- Riesgo alto: quienes presentan un riesgo mayor que el valor del punto de corte en el que se optimizara el cociente de probabilidad positivo.
- Riesgo medio: quienes presentan un riesgo igual a un valor situado entre los dos puntos de corte definidos anteriormente.

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete IBM SPSS Statistics 24 (IBM, Chicago, IL, EE. UU.) para Windows (Microsoft, Redmond, WA, EE. UU.).

## ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Con la finalidad de guardar la máxima reserva y secreto sobre los datos de carácter personal de las personas implicadas en el estudio, así como para cumplir con la normativa vigente en dicha materia, previamente a la comunicación de los datos de las historias clínicas al investigador se realizó un procedimiento de disociación de manera que quedaran separados los datos de carácter clínico-asistencial de los datos de carácter identificativo. De esta forma, el fichero automatizado que se cedió al investigador principal para su tratamiento contenía exclusivamente datos de carácter clínico-asistencial, por lo que quedaba asegurado el anonimato de las personas.

A través de un procedimiento como el anteriormente descrito, no es preciso recabar el consentimiento de las personas para la comunicación y tratamiento de los datos clínico-asistenciales contenidos en sus historias clínicas, según lo

dispuesto en el Decreto 101/2005, de 22 de diciembre, por el que se regula la historia clínica,(210) en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica,(211) en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal,(212) y en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.(213)

El investigador principal asume la responsabilidad de custodiar los datos de carácter personal que se le han comunicado y de garantizar que se cumple lo establecido en la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

En 2013 se solicitó autorización para la realización del estudio a los Comités Éticos de Investigación Clínica de Burgos y Soria, Salamanca, Valladolid Este, Valladolid Oeste y Zamora. Asimismo se solicitó autorización para el tratamiento de los datos y el acceso a las historias clínicas necesarias a las Gerencias de Atención Primaria de Burgos, Salamanca, Soria, Valladolid Este, Valladolid Oeste y Zamora.

## RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se recogieron 2.238 exacerbaciones en 1.536 personas. Se excluyeron 307 (13,7%) exacerbaciones por no tener el antecedente de EPOC en su historia clínica, 192 (8,6%) por haber sido enteramente diagnosticadas y tratadas en un hospital y 43 (1,9%) por no poder recuperar la historia clínica. Finalmente, se incluyeron en el análisis 1.696 exacerbaciones en 1.054 personas (1,6 exacerbaciones por persona), procedentes de 148 centros de salud.

Las características de la muestra y la relación de las variables predictivas con la mortalidad por cualquier causa a los 30 días en el análisis univariante se presentan en la tabla 9.

| Variable                                                  | n (%)              | Valores perdidos (%) | OR (IC 95%)                     | Valor p | CP+   | CP-  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|---------|-------|------|
| Sexo varón                                                | 1.419 (83,7)       | -                    | 1,46 (0,34 – 6,37)              | 1       | 1,06  | 0,72 |
| Edad*                                                     | 78 (69 – 83)       | -                    | 1,06 (1 – 1,12)                 | 0,048   | -     | -    |
| SpO <sub>2</sub> *                                        | 93 (90 – 95)       | 683 (40,3)           | 0,88 (0,84 – 0,93)              | <0,001  | -     | -    |
| Frecuencia respiratoria*                                  | 20 (15 – 24)       | 1.596 (94,1)         | 1,12 (1 – 1,26)                 | 0,043   | -     | -    |
| Presión arterial sistólica*                               | 134,5 (120 – 145)  | 1.302 (76,8)         | 0,97 (0,95 – 1)                 | 0,072   | -     | -    |
| Presión arterial diastólica*                              | 70 (64 – 80)       | 1.304 (76,9)         | 0,96 (0,92 – 1,01)              | 0,136   | -     | -    |
| Frecuencia cardíaca*                                      | 84 (72 – 95)       | 1.023 (60,3)         | 1,03 (1,01 – 1,06)              | 0,014   | -     | -    |
| Temperatura*                                              | 36,4 (35,9 – 37,2) | 1.433 (84,5)         | 1,04 (0,5 – 2,16)               | 0,924   | -     | -    |
| Edemas                                                    | 93 (5,5)           | 1.410 (83,1)         | 1,77 (0,53 – 5,96)              | 0,345   | 1,42  | 0,8  |
| Tiraje o utilización de músculos respiratorios accesorios | 46 (2,7)           | 1.551 (91,5)         | 3,38 (0,55 – 20,99)             | 0,327   | 1,95  | 0,58 |
| Confusión                                                 | 8 (0,5)            | 479 (28,2)           | 30,7 (5,65 – 166,37)            | 0,004   | 26,31 | 0,87 |
| Grado de disnea (mMRC)                                    | -                  | 1.444 (85,1)         | -                               | -       | -     | -    |
| Disnea grado 0                                            | 48 (2,8)           | -                    | -                               | -       | -     | -    |
| Disnea grado 1                                            | 11 (0,6)           | -                    | -                               | -       | -     | -    |
| Disnea grado 2                                            | 38 (2,2)           | -                    | -                               | -       | -     | -    |
| Disnea grado 3                                            | 42 (2,5)           | -                    | -                               | -       | -     | -    |
| Disnea grado 4                                            | 113 (6,7)          | -                    | 9,11 (1,1 – 75,21) <sup>†</sup> | 0,024   | 2,04  | 0,22 |
| %FEV <sub>1</sub> *                                       | 56,4 (48,3 – 68,7) | 1.672 (98,6)         | -                               | -       | -     | -    |
| Índice de masa corporal*                                  | 28,3 (25,6 – 31,6) | 739 (43,6)           | 0,9 (0,75 – 1,09)               | 0,283   | -     | -    |
| Exacerbaciones en los últimos 12 meses*                   | 1 (0 – 2)          | -                    | 1,57 (1,2 – 2,05)               | 0,001   |       |      |

Tabla 9. Características descriptivas de la muestra y relación con la mortalidad a los 30 días en el análisis univariante



| Variable                       | n (%)      | Valores perdidos (%) | OR (IC 95%)         | Valor p | CP+  | CP-  |
|--------------------------------|------------|----------------------|---------------------|---------|------|------|
| Índice de Charlson*            | 1 (1 – 2)  | -                    | 1,08 (0,88 – 1,33)  | 0,478   | -    | -    |
| Índice de Charlson > 1         | 842 (49,6) | -                    | 2,45 (0,86 – 7)     | 0,083   | 1,43 | 0,58 |
| Enfermedad cardiovascular      | 363 (21,4) | -                    | 3,31 (1,27 – 8,65)  | 0,016   | 2,23 | 0,67 |
| Enfermedad arterial periférica | 123 (7,3)  | -                    | 0,8 (0,1 – 6,06)    | 1       | 0,81 | 1,01 |
| Insuficiencia cardíaca         | 115 (6,8)  | -                    | 4,35 (1,39 – 13,55) | 0,024   | 3,56 | 0,82 |
| Enfermedad cerebrovascular     | 102 (6)    | -                    | 2,1 (0,47 – 9,33)   | 0,273   | 1,98 | 0,94 |
| Infarto agudo de miocardio     | 79 (4,7)   | -                    | 4,52 (1,27 – 16,06) | 0,041   | 3,9  | 0,86 |
| Diabetes mellitus              | 400 (23,6) | -                    | 1 (0,32 – 3,07)     | 1       | 1    | 1    |
| Demencia                       | 24 (1,4)   | -                    | -                   | 1       | -    | -    |
| Cáncer‡                        | 162 (9,6)  | -                    | 2,05 (0,58 – 7,2)   | 0,217   | 1,86 | 0,91 |
| Inmovilizado                   | 110 (6,5)  | -                    | 1,94 (0,44 – 8,59)  | 0,303   | 1,83 | 0,94 |
| Centro de salud no urbano      | 773 (46,6) | -                    | 2,21 (0,81 – 5,99)  | 0,142   | 1,43 | 0,65 |
| Estación del año               | -          | -                    | -                   | -       | -    | -    |
| Primavera                      | 390 (23,0) | -                    | 1,84 (0,68 – 5,01)§ | 0,246   | 1,54 | 0,84 |
| Verano                         | 236 (13,9) | -                    | 1,33 (0,38 – 4,66)§ | 0,721   | 1,27 | 0,96 |
| Otoño                          | 520 (30,7) | -                    | 0,94 (0,33 – 2,69)§ | 1       | 0,96 | 1,02 |
| Invierno                       | 550 (32,4) | -                    | 0,44 (0,13 – 1,55)§ | 0,297   | 0,54 | 1,22 |
| Muerte a los 30 días           | 17 (1)     | -                    | -                   | -       | -    | -    |

\* mediana (rango intercuartílico); † disnea = 4 vs disnea < 4; ‡ excepto carcinoma basocelular; § vs resto de estaciones; n: sujetos con presencia de la variable, si no se especifica de otra manera; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo; SpO<sub>2</sub>: saturación arterial periférica de oxígeno; %FEV<sub>1</sub>: porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en relación con el esperado; mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council

Tabla 9 bis. Características descriptivas de la muestra y relación con la mortalidad a los 30 días en el análisis univariante (continuación)

La edad media de las personas incluidas en la muestra fue de 76 años. El 84% fueron varones. 17 personas (1%) fallecieron en los 30 días posteriores a la última visita en Atención Primaria por EAEPOC. De ellas, 15 (88,2%) fallecieron por EAEPOC, 1 falleció por insuficiencia renal terminal y en otra no se pudo recuperar la causa del fallecimiento. Solamente 2 (11,8%) de los fallecidos fueron mujeres, aunque no hubo diferencias significativas en la distribución del sexo entre los dos grupos.

La comorbilidad más importante fue la diabetes mellitus, que la padecían 400 (23,6%) personas, sin diferencias significativas en su distribución entre los dos grupos. 363 (21,4%) personas padecían alguna forma de enfermedad cardiovascular, tal como se definió en la sección “Variables predictivas”, siendo la manifestación más frecuente la enfermedad arterial periférica, que la sufrían 123

(7,3%). Las diferencias entre los dos grupos de la distribución de la insuficiencia cardiaca, del infarto agudo de miocardio y de la enfermedad cardiovascular en su conjunto sí que alcanzaron la significación estadística. La media del índice de Charlson fue de 2,2 puntos, sin diferencias significativas entre los dos grupos.

La distribución geográfica de las personas estudiadas se muestra en el mapa de calor de la figura 8.

Existen valores perdidos para todas las variables relacionadas con la anamnesis y la exploración física, oscilando entre el 28,2% para la confusión mental y el 98,6% para el porcentaje de FEV<sub>1</sub> en relación con el esperado.

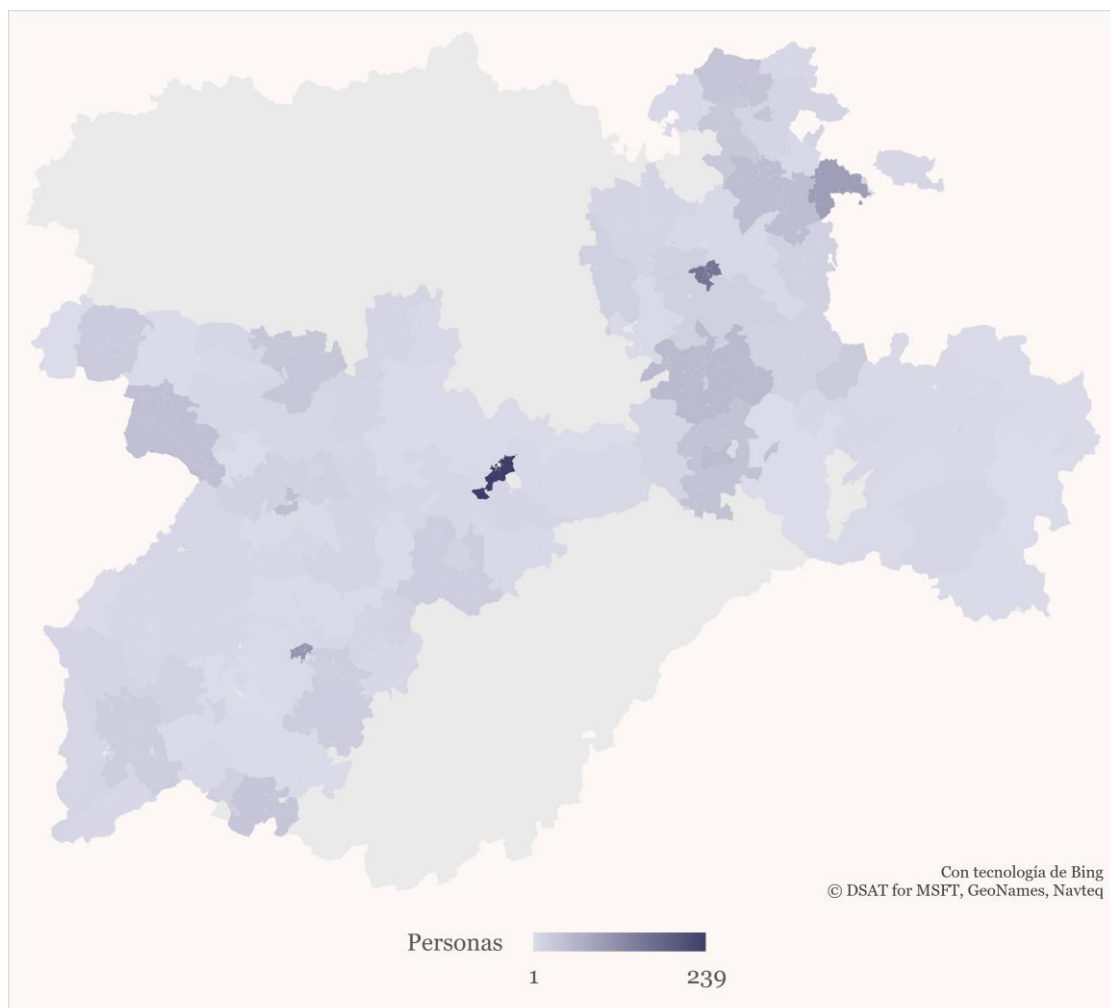


Figura 8. Distribución geográfica de las personas estudiadas, agregadas por zona básica de salud. Se muestran agregadas las zonas básicas de salud de las localidades donde hay más de una: Aranda de Duero, Benavente, Burgos, Miranda de Ebro, Salamanca, Soria, Valladolid y Zamora.

## DERIVACIÓN DE LA REGLA DE PREDICCIÓN CLÍNICA

---

### TRATAMIENTO DE LOS VALORES PERDIDOS

Se llevó a cabo un análisis descriptivo y de patrones de los valores perdidos en el que se incluyeron todas las variables independientes y la variable dependiente. En el análisis de patrones se observó que las variables con más datos perdidos eran las relacionadas con la exploración física y el grado de disnea. La prueba MCAR de Little alcanzó la significación estadística ( $p < 0,001$ ), lo que obligó a rechazar la hipótesis de que la distribución de los valores perdidos era completamente aleatoria. En el análisis descriptivo se observó que la distribución de los valores perdidos en todas las variables que los tenían estaba relacionada con al menos alguna de las otras variables. Este resultado, junto con el conocimiento del tema basado en la experiencia clínica del investigador, hizo asumir que los valores perdidos lo eran de forma aleatoria.

Los resultados de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk obligaron a rechazar la hipótesis de normalidad para todas las variables continuas. A pesar de que la imputación múltiple presupone la normalidad de las variables continuas, la ausencia de la misma no impide llevarla a cabo.(206,208) Se construyó un modelo de imputación múltiple con todas las variables recogidas, mediante un método de especificaciones completamente condicionales con 10 iteraciones máximas. Se definieron restricciones para que los valores de las imputaciones fueran biológicamente plausibles. Se realizaron 100 imputaciones porque la proporción de valores perdidos era muy elevada. No se realizó la imputación en variables con más del 90% de sus valores perdidos. La sintaxis de SPSS utilizada fue la siguiente:

```
MULTIPLE IMPUTATION muerte_cc sexo estacion
exacerb_12m saturacion fr pas pad fc temperatura
edemas tiraje confusion edad fev1 imc rural
inmovilizado charlson iam ins_cardiaca enf_arterial
demencia diabetes acva cancer disnea_mMRC
  /IMPUTE METHOD=AUTO NIMPUTATIONS=100
MAXPCTMISSING=90 MAXCASEDRAWS=150 MAXPARAMDRAWS=2
MAXMODELPARAM=200
  /CONSTRAINTS muerte_cc( ROLE=IND)
  /CONSTRAINTS sexo( ROLE=IND)
  /CONSTRAINTS estacion( ROLE=IND)
  /CONSTRAINTS exacerb_12m( ROLE=IND)
  /CONSTRAINTS saturacion( MIN=75.0 MAX=100.0 RND=1.0)
  /CONSTRAINTS fr( MIN=12.0 MAX=40.0 RND=1.0)
```

```

/CONSTRAINTS pas( MIN=74.0 MAX=210.0 RND=1.0)
/CONSTRAINTS pad( MIN=30.0 MAX=103.0 RND=1.0)
/CONSTRAINTS fc( MIN=38.0 MAX=155.0 RND=1.0)
/CONSTRAINTS temperatura( MIN=34.1 MAX=39.4 RND=1.0)
/CONSTRAINTS edad( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS fev1( MIN=24.78 MAX=87.7 RND=0.01)
/CONSTRAINTS imc( MIN=15.6 MAX=49.74 RND=0.01)
/CONSTRAINTS rural( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS inmovilizado( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS charlson( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS iam( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS ins_cardiaca( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS enf_arterial( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS demencia( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS diabetes( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS acva( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS cancer( ROLE=IND)
/CONSTRAINTS disnea_mMRC( ROLE=IND)
/MISSINGSUMMARIES NONE
/IMPUTATIONSUMMARIES MODELS .

```

---

## SELECCIÓN DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS Y ANÁLISIS DE LOS SUPUESTOS DEL MODELO

Se excluyeron las variables que ni demostraron capacidad predictiva en los estudios previos encontrados en la revisión bibliográfica (página 37) ni se la sospechaba según el criterio clínico del investigador principal. Dichas variables son las siguientes:

- Presión arterial diastólica.
- Temperatura periférica.
- Edema en miembros inferiores.
- Diabetes mellitus.
- Cáncer.
- Demencia.
- Estación del año en la que se inicia el episodio.
- Tipo de centro de salud al que está asignado el paciente.

Se excluyó la variable “porcentaje del FEV<sub>1</sub> en relación con el esperado” porque tenía perdidos un 99% de sus valores, lo que hacía imposible tratarlos de manera adecuada y provocaba que las predicciones de los modelos en los que se la incluyera fueran poco fiables.

Las variables insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica se agruparon en la variable

“enfermedad cardiovascular”. También las categorías de la variable “disnea según la escala mMRC” se combinaron para formar una variable dicotómica llamada “disnea de grado 4 según la escala mMRC”. Asimismo, las categorías del índice de Charlson se combinaron para formar una variable dicotómica llamada “índice de Charlson mayor de 1.”

Se examinó la distribución de las variables cuantitativas para buscar valores atípicos extremos, definidos como aquellos valores más de 3 veces el rango intercuartílico por encima del tercer cuartil o por debajo del primer cuartil. Todos los valores atípicos extremos se consideraron biológicamente plausibles y se sustituyeron por el valor correspondiente a 3 veces el rango intercuartílico más el tercer cuartil o menos el primer cuartil, respectivamente. Concretamente, se sustituyeron 17 valores de SpO<sub>2</sub> que eran menores de 75% y 4 valores de índice de masa corporal que eran mayores de 49,74 kg/m<sup>2</sup>.

Las variables cuantitativas se incluyeron en el modelo sin categorizarlas, por lo que hubo que estudiar la relación lineal de las mismas con el modelo *logit* de la probabilidad de la variable dependiente mediante la prueba de Box-Tidwell. Se detectó una falta de relación lineal para la variable “Exacerbaciones en los últimos 12 meses”, que se corrigió al transformarla en su raíz cuadrada.

Se estudió la presencia de colinealidad entre las variables predictivas cuantitativas mediante el análisis de componentes principales y se detectó colinealidad entre la edad y la saturación parcial de oxígeno. Se decidió no eliminar ni transformar ninguna de estas variables y solamente tener en cuenta este hecho en la fase de derivación del modelo predictivo.

Se estudiaron también todas las posibles interacciones de la edad con el resto de variables predictivas añadiendo sus productos cruzados. De la misma forma se estudiaron las interacciones entre las variables predictivas relacionadas entre sí de manera estadísticamente significativa. No se encontró ninguna interacción significativa.

No se realizó una selección de variables en función de los resultados del estudio univariante.

---

## DERIVACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO

Se derivó un modelo de regresión logística por un método por pasos partiendo del modelo máximo, utilizando el logaritmo del cociente de verosimilitudes como

estadístico de ajuste. El criterio para permanecer en el modelo era tener un valor  $p$  menor de 0,157, que equivale a utilizar el criterio de información de Akaike cuando el predictor, como era el caso, tiene un grado de libertad. Se consideró que una variable era factor de confusión para otra variable cuando, al eliminarla del modelo, el coeficiente de regresión de esa otra variable variaba más de un 10%. En la tabla 10 se muestran los coeficientes de regresión para el modelo completo, basado en el análisis de casos completos (casos sin ningún valor perdido) y en el análisis de los casos obtenidos con el procedimiento de imputación múltiple. En el Anexo II. Pasos en la derivación del modelo final se muestran las variables eliminadas y los valores del estadístico de ajuste en cada paso.

## VALIDACIÓN INTERNA Y REGULARIZACIÓN

Se realizó un remuestreo por *bootstrapping* simulando 1.000 muestras para cada una de las 100 imputaciones. Los intervalos de confianza al 95% corregidos por

| Variable                                                  | Modelos completos    |                 |                            |                                   |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------------|
|                                                           | Análisis univariante |                 | Casos completos*<br>N = 59 | Imputación múltiple*<br>N = 1.696 |
|                                                           | N                    | Coficiente (ET) | Coficiente (ET)            | Coficiente (ET)                   |
| Sexo varón                                                | 1.696                | 0,385 (0,756)   | -82,148 (24.700,238)       | -0,153 (0,831)                    |
| Edad                                                      | 1.696                | 0,058 (0,03)    | 0,111 (1.455,438)          | 0,047 (0,039)                     |
| SpO <sub>2</sub>                                          | 1.013                | -0,125 (0,027)  | 2,215 (509,279)            | -0,133 (0,041)                    |
| Frecuencia respiratoria                                   | 100                  | 0,118 (0,058)   | -                          | -                                 |
| Presión arterial sistólica                                | 394                  | -0,027 (0,015)  | -1,683 (293,487)           | -0,023 (0,016)                    |
| Frecuencia cardíaca                                       | 673                  | 0,034 (0,014)   | 1,054 (185,286)            | 0,015 (0,08)                      |
| Tiraje o utilización de músculos respiratorios accesorios | 145                  | 1,219 (0,931)   | -                          | -                                 |
| Confusión                                                 | 1.217                | 3,423 (0,863)   | 90,353 (57.814,731)        | 0,394 (0,959)                     |
| Disnea grado 4 (mMRC)                                     | 252                  | 2,21 (1,077)    | -4,894 (18.288,319)        | 0,186 (1,080)                     |
| Índice de masa corporal                                   | 957                  | -0,103 (0,096)  | 0,523 (393,405)            | -0,099 (0,105)                    |
| Exacerbaciones en los últimos 12 meses                    | 1.696                | 0,452 (0,137)   | 39,529 (12.836,918)        | 1,323 (0,478)                     |
| Índice de Charlson > 1                                    | 1.696                | 0,898 (0,535)   | 16,947 (22.017,599)        | -0,109 (0,774)                    |
| Enfermedad cardiovascular                                 | 1.696                | 1,199 (0,49)    | -26,520 (19.408,152)       | 1,108 (0,736)                     |
| Inmovilizado                                              | 1.696                | 0,662 (0,759)   | -64,854 (24.288,904)       | -0,449 (0,943)                    |

\* no se incluyen la frecuencia respiratoria ni el tiraje porque no hay casos completos para esas variables; N: individuos; ET: error típico; SpO<sub>2</sub>: saturación arterial periférica de oxígeno; mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council

Tabla 10. Coeficientes de regresión de las variables predictivas en el análisis univariante, el modelo completo con casos completos y el modelo completo tras el procedimiento de imputación múltiple

| Variable                                                  | Coefficiente de regresión | Media de los coeficientes de regresión en las muestras <i>bootstrap</i> | Valor p | IC 95% de BCa*  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|
| Edad                                                      | 0,059                     | 0,057                                                                   | 0,002   | (0,019 – 0,109) |
| Frecuencia cardiaca                                       | 0,032                     | 0,032                                                                   | 0,047   | (0 – 0,063)     |
| RC de las exacerbaciones sufridas en los últimos 12 meses | 1,223                     | 1,185                                                                   | 0,002   | (0,498 – 2,072) |

\*: intervalos de confianza al 95 % corregidos por sesgo y acelerados; RC: raíz cuadrada

Tabla 11. Resultados de la simulación de muestreo por *bootstrapping*

sesgo y acelerados no incluyeron el cero salvo en el caso de la frecuencia cardiaca. Los resultados de este procedimiento se muestran en la tabla 11.

Se regularizaron los coeficientes de regresión mediante el cálculo de un factor de regularización uniforme para todos los coeficientes, calculado según la fórmula de Van Houwelingen y Le Cessie:

$$r = \frac{-2 \cdot \ln(\text{verosimilitud}) - gl}{-2 \cdot \ln(\text{verosimilitud})}$$

donde  $r$  es el factor de regularización,  $\ln(\text{verosimilitud})$  es el logaritmo neperiano del cociente de verosimilitudes del modelo y  $gl$  son los grados de libertad del número de variables predictivas del modelo completo. De esta forma, se estimó un factor de regularización  $r = (168,93 - 3)/168,93 = 0,982$ .

## RENDIMIENTO

Se estudió la capacidad de discriminación del modelo con el AUROC, que resultó de 0,811 (IC 95%; 0,723 – 0,899)(Figura 9). La calibración se valoró con la

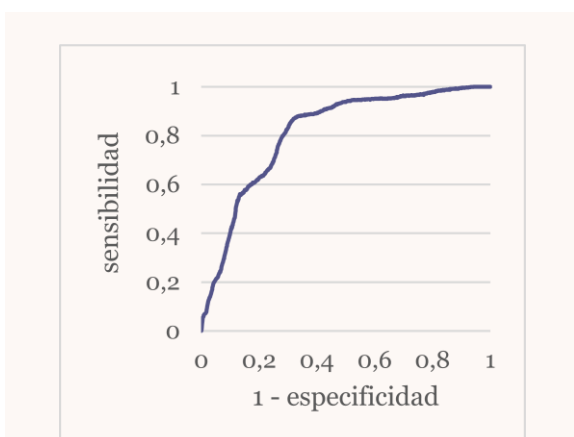


Figura 9. Curva ROC del modelo final. AUROC: 0,811 (IC 95%; 0,723 – 0,899)

prueba de Hosmer y Lemeshow y con un gráfico de calibración.(Figura 10) Los resultados del estudio de rendimiento en los diferentes modelos se muestran en la tabla 12.

## MODELO DEFINITIVO

Tras todo este proceso se elige el modelo final, sin regularizar, como modelo definitivo. Esto se debe a que ambos modelos están bien calibrados,

|                                                                      | <b>Modelo final</b>    | <b>Modelo final regularizado</b> |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>Variable</b>                                                      | <i>Coficiente (ET)</i> | <i>Coficiente (ET)</i>           |
| Edad                                                                 | 0,059 (0,031)          | 0,058 (0,03)                     |
| Frecuencia cardiaca                                                  | 0,032 (0,015)          | 0,032 (0,015)                    |
| Raíz cuadrada de las exacerbaciones sufridas en los últimos 12 meses | 1,223 (0,415)          | 1,202 (0,408)                    |
| <b>Discriminación</b>                                                |                        |                                  |
| AUROC                                                                | 0,812 (0,045)          | 0,799 (0,049)                    |
| <b>Calibración</b>                                                   |                        |                                  |
| Prueba de H-L*                                                       | 0,703                  | 0,807                            |

\*: valor p; ET: error típico; AUROC: área bajo la curva característica operativa del receptor; H-L: valor p de la prueba de Hosmer y Lemeshow

Tabla 12. Coeficientes de regresión y parámetros de rendimiento del modelo final y del modelo regularizado mediante un factor uniforme

de acuerdo con el gráfico de calibración (Figura 10) y la prueba de Hosmer y Lemeshow, y el AUROC del modelo final es un 1,6% superior a la del modelo regularizado.

Por tanto, de acuerdo con el modelo final, se deriva una ecuación de regresión para la mortalidad por cualquier causa en los 30 días posteriores a la última atención por EAEPOC en Atención Primaria, que es la siguiente:

$$p(\text{muerte}_{30}) = \frac{1}{1 + e^{(13,605 - 1,223 \cdot \sqrt{x} - 0,059 \cdot y - 0,032 \cdot z)}}$$

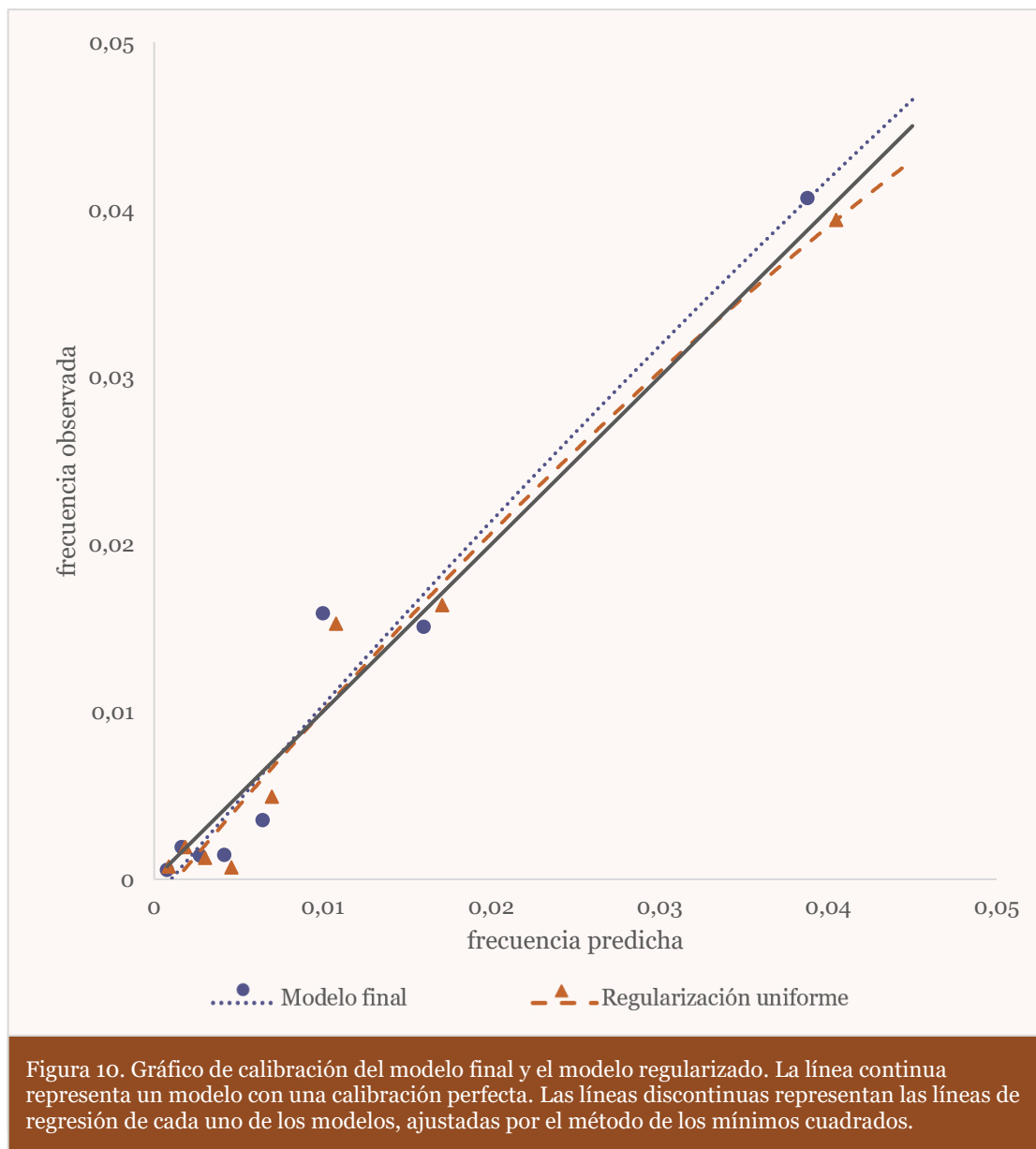
donde  $p(\text{muerte}_{30})$  es la probabilidad de muerte por cualquier causa en los 30 días posteriores a la última atención por EAEPOC,  $x$  son las exacerbaciones sufridas en los últimos 12 meses,  $y$  es la edad medida en años y  $z$  es la frecuencia cardiaca medida en latidos por minuto.

## DEFINICIÓN DE LA REGLA DE PREDICCIÓN CLÍNICA

Se estimó el punto de corte en el que la proporción de verdaderos positivos y de verdaderos negativos era máxima. Para ello se calculó que el máximo índice de Youden (0,55) se alcanza en el punto de corte en el que la probabilidad de muerte es del 0,95%, la sensibilidad de la prueba es de 0,87 y la especificidad es de 0,69. El índice de Youden se define como la suma de la sensibilidad más la especificidad menos 1.(214)



Aunque este punto de corte maximiza la proporción de verdaderos positivos y de verdaderos negativos, los cocientes de probabilidades que determina solamente generan cambios pequeños en la probabilidad posprueba.(215) Por ese motivo se estimaron de manera intuitiva otros dos puntos de corte para la probabilidad de muerte predicha: uno que optimizara el cociente de probabilidad negativo, por debajo del cual se definió el riesgo bajo, y otro que optimizara el cociente de probabilidad positivo, por encima del cual se definió el riesgo alto. El riesgo medio se definió como los valores de probabilidad predicha situados entre los dos puntos de corte. Los puntos de corte y su capacidad de discriminación se resumen en la tabla 13.



| Regla de predicción     | Probabilidad predicha | Sensibilidad | Especificidad | CP+  | CP-  |
|-------------------------|-----------------------|--------------|---------------|------|------|
| Con un punto de corte   | 0,00951               | 0,856        | 0,682         | 2,69 | 0,21 |
| Con dos puntos de corte | 0,015                 | 0,625        | 0,81          | 3,23 | 0,47 |
|                         | 0,005                 | 0,934        | 0,495         | 1,85 | 0,13 |

CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo

Tabla 13. Puntos de corte de la probabilidad predicha y su capacidad de discriminación

En la figura 11 se muestra una tabla de riesgo en la que cada casilla representa la probabilidad predicha para cada valor de las variables predictivas. Se muestran coloreados en verde los valores correspondientes al riesgo bajo, en amarillo los valores correspondientes al riesgo medio y en rojo los valores correspondientes al riesgo alto. Se muestra también una tabla en la que cada casilla representa el número de individuos del estudio que mostraron los valores correspondientes de las variables predictivas.

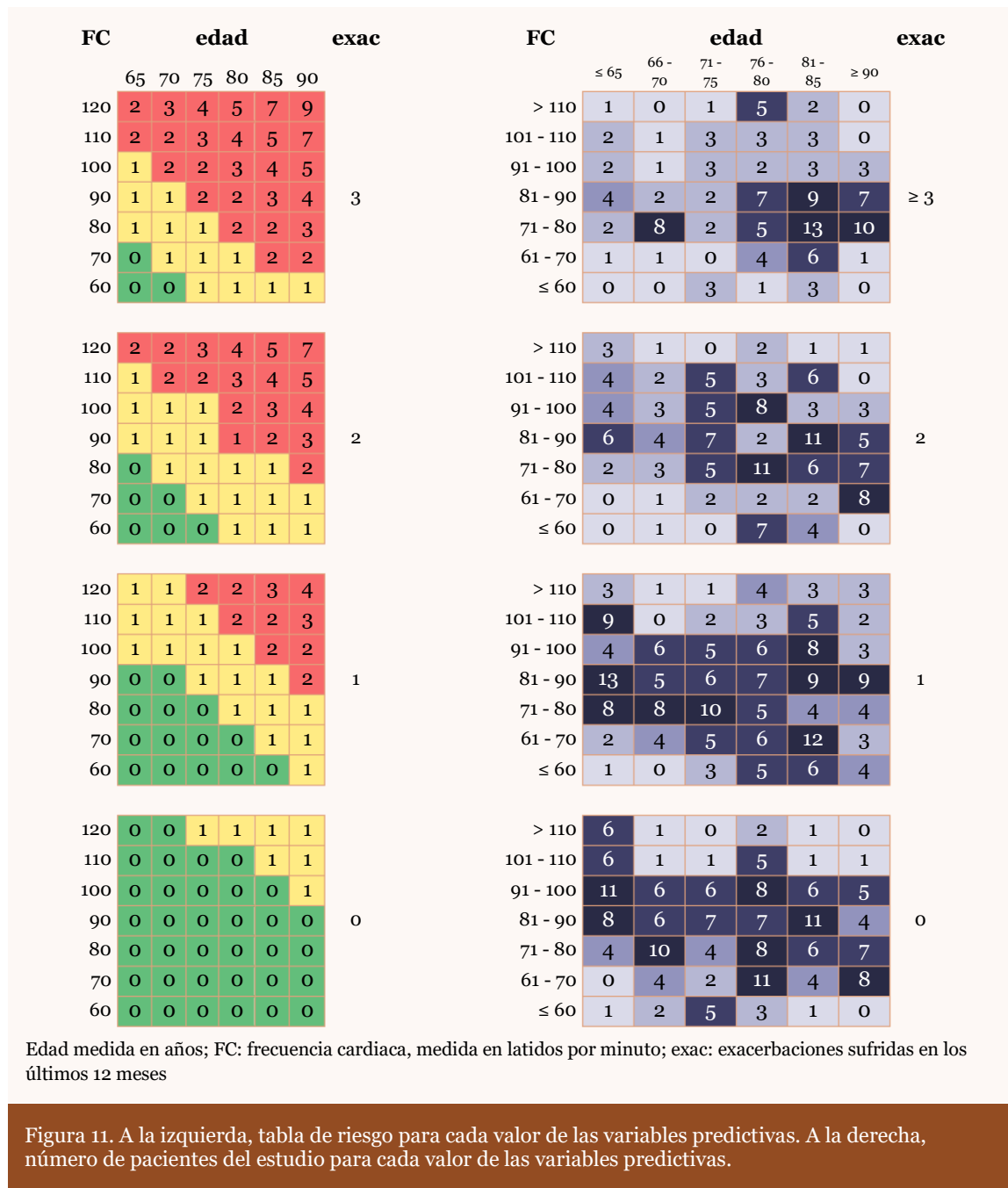
Se propone el acrónimo EXAGGERATE para facilitar el recuerdo de esta regla, así como para citarla en la bibliografía médica. Este acrónimo se forma por la unión de elementos de las variables predictivas del modelo en inglés: *EX*Acerbations, *AGE* y *heart RATE*.

La proporción de individuos estudiados dentro de cada categoría de riesgo se muestra en la tabla 14. En esta misma tabla se muestran las recomendaciones que se realizan al médico sobre el tratamiento de un paciente de cada categoría de riesgo. Hay que remarcar que las recomendaciones de esta y de otras reglas de predicción clínica son siempre orientativas, puesto que en la toma de decisiones acerca del paciente influyen otras muchas circunstancias del paciente, del propio profesional y del sistema sociosanitario.

| Categoría de riesgo | Probabilidad predicha | CP+  | CP-  | Proporción de individuos | Recomendación                                                           |
|---------------------|-----------------------|------|------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Bajo                | < 0,005               | 1,85 | 0,13 | 39%                      | Valore tratar al paciente en Atención Primaria                          |
| Medio               | 0,005 – 0,014         | -    | -    | 32%                      | Si decide tratar al paciente en Atención Primaria, sígalo estrechamente |
| Alto                | ≥ 0,015               | 3,23 | 0,47 | 29%                      | Valore derivar al paciente al hospital                                  |

CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo

Tabla 14. Características de cada categoría de riesgo y recomendación asociada



## DISCUSIÓN

### RESULTADOS CLAVE

Este estudio describe la derivación de una regla de predicción clínica para la mortalidad a corto plazo por una exacerbación aguda de EPOC atendida en Atención Primaria, a partir de datos recogidos de manera prospectiva en 148 centros de salud.

Las variables predictivas que se han estudiado se pueden recoger en el ámbito de la Atención Primaria, tanto en el centro de salud como en el domicilio del paciente. Más aún, las variables incluidas en la regla de predicción clínica (edad, frecuencia cardiaca y exacerbaciones sufridas en los últimos 12 meses) no necesitan ningún instrumento complejo para ser determinadas, lo que facilita la aplicabilidad de la regla de predicción.

Se ha estratificado a los pacientes en categorías de riesgo bajo, medio o alto en función de los resultados de la regla de predicción clínica. Se sugiere al médico una actuación diferente para los pacientes de cada una de esas categorías: tratar en Atención Primaria a los pacientes de riesgo bajo, derivar a Urgencias Hospitalarias a los pacientes de riesgo alto y tener en cuenta otros criterios para la toma de decisiones en los pacientes de riesgo medio.

Se ha propuesto un acrónimo (EXAGGERATE) para facilitar el recuerdo de la regla por parte de los clínicos y para facilitar su citación en la bibliografía médica.

## INTERPRETACIÓN

---

### LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El 84% de las personas estudiadas fueron varones. Esta diferencia tan marcada en la distribución por sexos se debe a la mayor prevalencia de la EPOC entre los hombres, como señalan los estudios más importantes realizados en nuestro país.(5,6) La avanzada edad media de la muestra (75,7 años) también ayuda a explicar esta diferencia, puesto que en las edades avanzadas es aún mayor la diferencia en la prevalencia de EPOC entre sexos.(15)

El 1% de las personas estudiadas fallecieron en los 30 días posteriores a su última visita en Atención Primaria. Esta frecuencia es notablemente inferior, como era de esperar, a la observada en estudios similares anteriores.(Tabla 2 y tabla 3) Estos estudios se han desarrollado siempre en el ámbito hospitalario, donde la prevalencia de eventos como el estudiado (mortalidad) es mayor que en Atención Primaria, debido a que las personas atendidas en el hospital se encuentran en fases más avanzadas de su enfermedad y/o su proceso agudo es de mayor gravedad.

La amplia distribución geográfica de los individuos, que fueron atendidos en 148 centros de salud, tanto rurales como urbanos, de 5 provincias de Castilla y León, es una de las fortalezas del estudio. Aunque es necesario llevar a cabo los estudios de validación y de impacto oportunos para conocer si se pueden extrapolar estos resultados a otras poblaciones, esta distribución de los individuos hace pensar que la variabilidad de los resultados de esos estudios respecto del estudio actual no debería de ser muy grande.

La comorbilidad observada es inferior a la publicada en estudios previos. Por ejemplo, la guía GOLD señala que la prevalencia de insuficiencia cardiaca en personas con EPOC oscila entre el 20 y el 70%, mientras que en el presente estudio solo lo presentaba el 6,8% de los individuos.(1) Houben-Wilke y otros llevaron a cabo un estudio de prevalencia de enfermedad arterial periférica en más de 2.000 pacientes con EPOC en Alemania y encontraron una prevalencia del 8,8%, mientras que en la muestra del estudio la prevalencia es del 7,3%.(216) La causa para esta disparidad entre la prevalencia de comorbilidad esperada y la observada, dejando al margen que las poblaciones de referencia son distintas, considero que se debe a que no se ha realizado un estudio de prevalencia sino que se han utilizado datos recogidos en las historias clínicas. Si se hubiera realizado

un cribado sistemático de la comorbilidad, las prevalencias podrían haber sido más elevadas y parecidas a las de los estudios citados.

---

## EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El principal esfuerzo de análisis en este trabajo ha consistido en derivar la ecuación de regresión del modelo predictivo. Se ha realizado de manera rigurosa, de acuerdo con la metodología más ampliamente recomendada. (134,142–147,149,162,163,217–219)

Para el éxito de cualquier investigación es fundamental el conocimiento de la materia objeto de estudio, puesto que a lo largo de la investigación se dan situaciones que solamente pueden resolverse aplicando dicho conocimiento. Este conocimiento lo proporcionan tanto la lectura de los textos más relevantes como la experiencia clínica. En la fase de resultados de este estudio se ha aplicado este conocimiento de la materia para determinar que la distribución de los valores perdidos era aleatoria, para definir restricciones en los valores de la imputación múltiple, para excluir variables que no podían tener capacidad de predecir la variable dependiente, para seleccionar las combinaciones de variables que podían tener interacción entre sí, para determinar la plausibilidad biológica de los valores atípicos extremos de la muestra y para determinar los puntos de corte de la regla de decisión.

El tratamiento adecuado de los valores perdidos es clave para obtener unos resultados precisos. Los valores perdidos se pueden distribuir de tres maneras diferentes: de manera completamente aleatoria (*missing completely at random*, MCAR), de forma aleatoria (*missing at random*, MAR) o de forma no aleatoria (*missing not at random*, MNAR). En el primer caso, los valores perdidos son un subconjunto aleatorio de todos los valores. En el segundo, la probabilidad de que un valor esté perdido depende de los valores de otras variables. En el tercero, la probabilidad de que un valor esté perdido depende del valor de la propia variable. Un ejemplo típico de distribución MCAR se produciría si por un fallo informático se produjera una pérdida aleatoria de los datos recogidos en el estudio. Un ejemplo de distribución MAR es un estudio en el que se pregunta a individuos de diferentes edades y los más ancianos no responden a algunas preguntas: los valores perdidos están relacionados con la edad y pueden estimarse en función de ella. Un ejemplo clásico de distribución MNAR es el de un estudio en el que se pregunta a una persona por su nivel de renta y las

personas con nivel bajo no contestan intencionadamente a esa pregunta porque son más reacios a comunicarlo: los valores bajos de renta tendrán más probabilidades de ser valores perdidos.(206–208,220)

Existen herramientas, como la prueba de Little, que proporcionan un índice que permite estimar la probabilidad de que los valores perdidos sean MCAR. Sin embargo, es muy poco frecuente que la distribución de los valores perdidos sea MCAR. Una vez descartada esta distribución, la única manera de saber si la distribución de los valores perdidos es MAR o MNAR es a través del conocimiento profundo del tema de investigación y de la forma en que se ha llevado a cabo el estudio.

La distribución MNAR es de muy difícil tratamiento e implica casi necesariamente la introducción de un sesgo en el estudio. En los otros dos casos, la existencia de valores perdidos solamente reduce la potencia del estudio, esto es, su capacidad para observar relaciones que realmente existen. Para mejorar la potencia se recomienda utilizar técnicas de imputación de valores perdidos. La más sencilla es la imputación simple, que consiste en sustituir los valores perdidos por la media de los valores conocidos, si la variable es continua, o por el valor más frecuente, si la variable es categórica. Es fácil intuir que la imputación simple omite las complejas relaciones que pueden existir entre las variables del estudio y produce la infraestimación de la variabilidad de las mismas. Por ello es preferible elaborar un modelo de imputación múltiple, que crea varios conjuntos de datos en los cuales los valores perdidos se imputan en función de los valores del resto de variables y los análisis que se realizan en cada conjunto de datos se combinan para obtener el resultado final.(220,221)

En este trabajo, la prueba de Little no permitió definir que los valores perdidos siguieran una distribución MCAR. Se estimó que la distribución era MAR después de comprobar que en el análisis descriptivo de los valores perdidos todas las variables con valores perdidos estaban relacionadas con al menos alguna de las otras variables. Además, el conocimiento del tema no hizo sospechar que la probabilidad de que no se registrara un dato tuviera relación con el valor del propio dato.

La elevada presencia de valores perdidos se explica porque el estudio no pretende cambiar la manera de trabajar de los médicos que recogen la información, sino que aprovecha los datos que, en su práctica clínica habitual, recogen en la

historia clínica electrónica. Parámetros de la exploración física como la frecuencia respiratoria o la existencia de tiraje no se suelen recoger de manera sistemática en el paciente con problemas respiratorios o se recogen únicamente cuando son manifiestamente patológicos. Sí que es habitual encontrar términos como “eupneico” o “taquipneico” en las historias clínicas de estos pacientes. En estudios similares al presente, como el de Quintana y otros, se transformó la frecuencia respiratoria en una variable dicotómica y se asignó a los individuos descritos como “eupneicos” al grupo con menos de 20 respiraciones por minuto y a los individuos descritos como “taquipneicos” al grupo con 20 o más respiraciones por minuto.(222) En este estudio no se han transformado las variables continuas en variables categóricas debido a la pérdida de información que ocasiona este procedimiento.(223–225) Además, la frecuencia respiratoria solamente ha demostrado hasta la fecha la capacidad de predecir la mortalidad por EAEPOC en un estudio realizado en una única unidad de cuidados intermedios respiratorios, por lo que se trata de una variable con interés relativo para el estudio.(89)

El procedimiento más frecuentemente utilizado para derivar un modelo predictivo cuando la variable dependiente es dicotómica, es la regresión logística. En los últimos tiempos se han popularizado los modelos basados en redes neuronales. La red neuronal más frecuentemente utilizada es el perceptrón multicapa, que consiste en nodos o “neuronas” organizados en una capa de entrada, una o varias capas ocultas y una capa de salida.(Figura 12) Las variables predictivas se sitúan en los nodos de la capa de entrada y se multiplican por los coeficientes definidos en las conexiones con los nodos de la siguiente capa. El producto de esas multiplicaciones son los valores de entrada de la siguiente capa, que está oculta. En esta capa se vuelven a multiplicar los valores por otros coeficientes, dando otros productos. Este proceso se repite hasta que se produce una variable resultado, que es la que se muestra en la capa de salida.(226)

Este procedimiento para estimar el valor de una variable dependiente recuerda al de la regresión logística. De hecho, un modelo de regresión logística sin términos de interacción es idéntico a una red neuronal sin capas ocultas. Las redes neuronales presentan la ventaja de que las interacciones entre las variables predictivas o las relaciones no lineales complejas entre las variables predictivas y la variable dependientes pueden ser detectadas de manera más fácil. En un modelo basado en una regresión logística habría que realizar una búsqueda



específica de las mismas e incluir explícitamente términos de interacción o transformaciones complejas de las variables predictivas. Por el contrario, las redes neuronales tienden a producir modelos sobreajustados cuando no se derivan a partir de grandes conjuntos de datos. Además, los modelos predictivos derivados mediante redes neuronales necesitan aplicaciones informáticas para ser utilizados, lo que puede dificultar su utilización por parte de los clínicos. Por último, su funcionamiento como una “caja negra” en la que se introducen unos valores y se obtiene un resultado sin conocer cuál es el proceso intermedio, puede hacer desconfiar al clínico para adoptarla en su práctica habitual. En este estudio se optó por derivar el modelo utilizando una regresión logística clásica porque se consideró que los inconvenientes de utilizar una red neuronal superaban a los posibles beneficios.(226,227)

La regresión logística requiere que las variables continuas que se estudien tengan una relación lineal con el logit de la variable dependiente. De lo contrario, se corre el riesgo de descartar la variable predictiva del modelo cuando sí que tiene capacidad de predecir la variable dependiente. Esta relación se estudió con la prueba de Box-Tidwell, que mostró un resultado significativo para la edad. Se probaron transformaciones exponenciales de dicha variable siguiendo la escalera de Tukey y se encontró que la raíz cuadrada de la edad sí que tenía una relación lineal con el logit de la variable dependiente.(228–230)

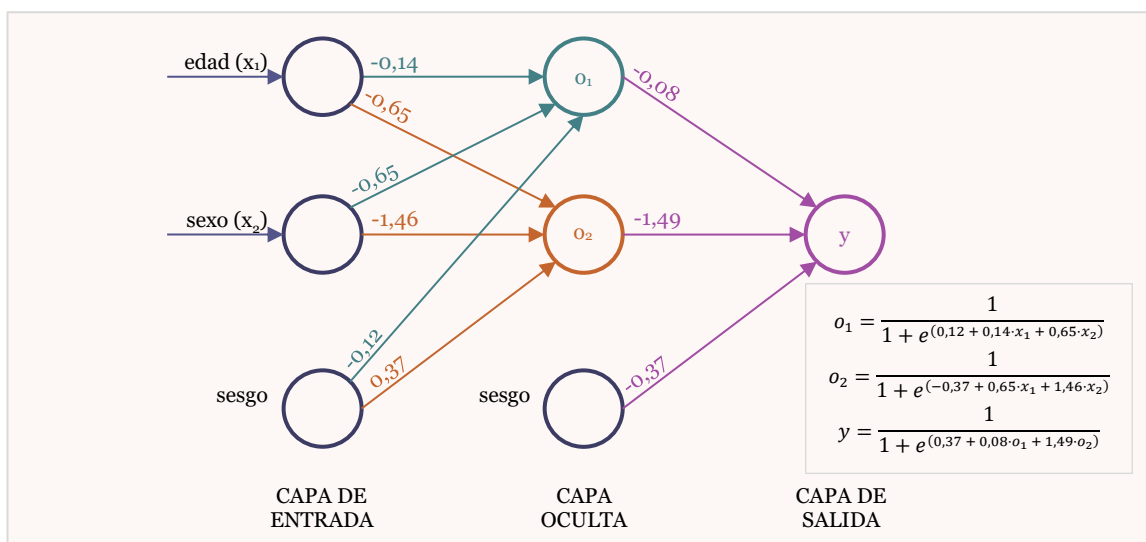


Figura 12. Red neuronal artificial entrenada para predecir la probabilidad de fallecer de una persona por una enfermedad hipotética en función de su edad y su sexo. Cada círculo representa un nodo y cada línea representa el peso de cada conexión. Los nodos están dispuestos en tres capas: entrada, oculta y salida. En cada nodo oculto y de salida se realiza una transformación logística de una combinación lineal de las entradas. Adaptado con licencia número 4235881213991 de Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. J Clin Epidemiol. 1996;49(11):1225-31. Copyright © 1996 Publicado por Elsevier Inc.

En cualquier análisis multivariante hay que estudiar la interacción entre las variables independientes. Todas las variables interactúan con otras en mayor o menor medida. De hecho, ese es el motivo por el que se realizan los análisis multivariante. Cuando dos variables predictivas están tan relacionadas que el valor de una se puede calcular mediante el valor de la otra, se dice que existe colinealidad entre ambas. La colinealidad puede comprometer la potencia del análisis al hacer que, en el proceso de derivación del modelo, el resto de variables tenga que “competir” contra las variables colineales. En este estudio se detectó la presencia de colinealidad entre la edad y la saturación parcial de oxígeno mediante el análisis de componentes principales. Aunque se han propuesto diferentes estrategias para paliar esta situación, que van desde eliminar una de las variables hasta no hacer nada, pasando por transformar o combinar las variables implicadas, ninguna de ellas llega a ser comúnmente reconocida como una solución adecuada. Por este motivo se decidió no realizar ningún cambio en el conjunto de variables y tener en cuenta la relación entre la edad y la SpO<sub>2</sub> en la fase de derivación del modelo predictivo.(164,231,232)

Cuando dos o más variables interactúan de manera relevante, se crea y se incluye en el modelo una nueva variable llamada término de interacción, el cual suele ser el producto de las variables implicadas. Hay que tener en cuenta que no por incluir más variables o términos de interacción en un modelo se van a conseguir mejores predicciones. De la misma manera que se excluyen del análisis aquellas variables sin capacidad predictiva, solamente se deben incluir los términos de interacción que se sospeche que puedan mejorar las predicciones del modelo. Esta decisión solamente se puede tomar cuando se tiene un conocimiento profundo de la materia de investigación.(233)

Este requisito de tratar de derivar modelos con el menor número posible de variables procede del “principio de parsimonia”, también llamado “navaja de Ockham”, según el cual entre diferentes hipótesis que explican un mismo hecho, la más correcta es la que hace un menor número de suposiciones. Se trata de un principio filosófico que se aplica intuitivamente en la práctica clínica, cuando el médico determina que la explicación más probable para los síntomas de un paciente es la más sencilla de las que se plantea. En el campo de los modelos predictivos se comprueba también la validez de este principio cuando observamos el sobreajuste que se produce en modelos con excesivo número de variables predictivas.(144,147–149,234) Otro argumento, puramente estadístico,

para no incluir demasiados términos de interacción en el modelo es que cada uno de esos términos se comporta como una variable independiente más, requiriendo un mayor número de eventos para cumplir la regla de oro de los 10 eventos por variable. Además, como sucede con todas las demás variables, es mucho más probable encontrar relaciones espurias cuantas más variables se incluyan en el modelo inicial. Por ejemplo, si se estudia la relación entre una variable y otras 20 variables con distribución completamente aleatoria, para una de ellas se encontrará una asociación con un nivel de significación menor de 0,05.(148)

En este estudio se valoró la interacción de la edad con el resto de variables, pues es de sentido común y está comúnmente reconocido que la edad interactúa con prácticamente cualquier variable de tipo biológico. También se estudió la interacción de las variables entre las que se había observado una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante. No se encontró ninguna interacción significativa, por lo que no se incluyó ningún término de interacción en la fase de derivación del modelo.(233)

---

## LAS VARIABLES PREDICTIVAS

El modelo predictivo derivado en este estudio está formado por tres variables predictivas: edad, frecuencia cardiaca y exacerbaciones sufridas en los últimos doce meses. Resulta fácil de comprender que la edad haya demostrado capacidad predictiva en este estudio, pues cuanto mayor es la edad de un adulto que padece una enfermedad aguda, mayor es su probabilidad de fallecer en el corto plazo. Este hallazgo es compatible además con los estudios previos sobre el tema (tabla 7 y tabla 8), como el de Quintana y otros, en el que la edad mayor de 85 años puntuaba con 3 puntos sobre un total de 18 en el modelo que derivaron y validaron.(115) En el estudio publicado en 2014 por Roche y otros, la edad entre 60 y 80 años puntuaba con 1 punto y la edad mayor de 80 años, con 2 puntos, sobre un total de 9.(93) En el estudio de Roche y otros publicado en 2008, se estimó un riesgo de mortalidad intrahospitalaria 3,7 veces mayor para los pacientes de 70 años o más que para los pacientes menores de dicha edad.(102) También demostró capacidad predictiva en los estudios de Esteban,(85) Patil,(109) Bustamante (104) y Fuso.(110)

La capacidad predictiva del número de exacerbaciones previas del paciente también es coherente con el conocimiento previo que se tiene sobre la enfermedad. Como se ha expuesto en la introducción de este trabajo, ya es sabido

que los exacerbadores frecuentes, que son aquellos que sufren dos o más exacerbaciones anuales, sufren un deterioro más rápido de la función pulmonar y mayor riesgo de muerte que aquellos con menos exacerbaciones.(59–63,90,129,130) Este hallazgo también es compatible con los estudios previos, donde en algunos modelos predictivos se ha demostrado la capacidad predictiva de variables similares a la estudiada en este trabajo. Haber requerido ventilación mecánica no invasiva en algún ingreso previo mostró, en el estudio DeCOPD, tener capacidad predictiva para la mortalidad a los 30 días de la consulta en urgencias hospitalarias. Asimismo, en el estudio de Aburto y otros, los ingresos por exacerbación en el año previo mostraron capacidad predictiva para la mortalidad intrahospitalaria en una unidad de cuidados intermedios respiratorios.(89,115)

La capacidad predictiva de la frecuencia cardíaca puede resultar más difícil de explicar a priori. Sin embargo, ya había mostrado capacidad predictiva para la mortalidad a los 30 días del ingreso hospitalario por EAEPOC en los estudios de derivación y validación de la regla BAP-65.(91,98) La explicación de este fenómeno puede encontrarse en la asociación entre la hipercapnia y el aumento de la frecuencia cardíaca. La hipercapnia interactúa de manera muy compleja con diferentes sistemas: deprime directamente la contractilidad miocárdica, reduce las resistencias vasculares periféricas, activa el sistema nervioso simpático y reduce la sensibilidad de los receptores periféricos de catecolaminas. El efecto conjunto de todos estos mecanismos produce, en los casos de hipercapnia aguda moderada, rubor, sudoración, pulso hipercinético, aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. En los casos de hipercapnia aguda grave se produce, sin embargo, una reducción de la presión arterial y del gasto cardíaco.(23,52,235,236)

Es probable, por tanto, que la taquicardia sea un signo precoz del aumento agudo de la PaCO<sub>2</sub>, anterior a la aparición de los síntomas como la cefalea, la agitación o la disminución del nivel de consciencia. Estos síntomas más específicos de hipercapnia aparecen en pacientes aún más graves que en los que solo aparece taquicardia. Estos pacientes están más representados en los estudios realizados en el ámbito hospitalario, lo que podría ser la razón por la cual en los estudios realizados en dicho ámbito suele aparecer la confusión mental como variable con capacidad predictiva en detrimento de la frecuencia cardíaca. Para confirmar la hipótesis de que la hipercapnia se manifiesta con un aumento de la frecuencia

cardiaca en sus primeras fases, habría sido necesario practicar una gasometría arterial a todos los pacientes, lo que no ha sido posible debido a que se trata de una prueba diagnóstica que se encuentra fuera del alcance de la Atención Primaria.

## EL RENDIMIENTO Y LA UTILIDAD CLÍNICA

Para que un modelo predictivo sirva de ayuda en la toma de decisiones es fundamental que sea capaz de diferenciar a los individuos que van a presentar la variable dependiente de aquellos que no la van a presentar. Como se ha expuesto anteriormente, la medida más utilizada de la capacidad de discriminación de un modelo es el área bajo la curva ROC (AUROC). Es fácil concluir que, entre varios modelos, aquel con mayor AUROC será el que tenga mayor capacidad predictiva. Sin embargo, es muy complicado estimar si dicho modelo tiene una capacidad predictiva “buena”. Hosmer, Lemeshow y Sturdivant proponen una regla de oro para clasificar la capacidad de discriminación de un modelo predictivo en función de su AUROC que se muestra en la tabla 15. Según esta clasificación, la capacidad predictiva del modelo derivado en este estudio es excelente, de acuerdo con el AUROC calculada de 0,811.(237)

El punto de corte óptimo para la probabilidad predicha (0,95%), calculado como el punto donde la suma de la sensibilidad y de la especificidad es máxima, es prácticamente igual a la prevalencia del evento resultado (1%). Esta es una característica típica de los modelos predictivos bien calibrados.(155)

Se descartó el modelo regularizado porque su AUROC era un 1,6% inferior a la del modelo final sin regularizar, pese a que estaba un poco mejor calibrado.

Como se ha señalado anteriormente, cuando la finalidad del modelo predictivo es

tomar una decisión, entre dos modelos que estén bien calibrados se selecciona el que tenga mejor capacidad de discriminación. Cuando la finalidad es obtener una predicción, la calibración es fundamental, y siempre se elegirá el modelo mejor calibrado. Es importante remarcar que el valor p de la prueba de Hosmer y Lemeshow no se debe utilizar para decidir qué

| AUROC       | Discriminación |
|-------------|----------------|
| 0,5         | Ninguna        |
| (0,5 – 0,7) | Pobre          |
| [0,7 – 0,8) | Aceptable      |
| [0,8 – 0,9) | Excelente      |
| ≥ 0,9       | Excepcional    |

AUROC: área bajo la curva característica operativa del receptor

Tabla 15. Capacidad discriminativa de un modelo según su AUROC. Tomado de Hosmer D. et al.

---

modelo es mejor que otro, en el caso de que en ambos modelos el resultado de la prueba esté por encima del umbral definido: se trata de una medida de significación estadística, no de la fuerza de la asociación.(164,237)

---

#### COMPARACIÓN CON OTRAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA

La principal diferencia entre este trabajo y todas las demás RPC publicadas hasta la actualidad es que se realiza en Atención Primaria. Ninguno de los estudios publicados hasta la fecha derivaba o validaba su regla en este ámbito, en el cual se atiende el 80% de las EAEPOC.(118)

Los estudios cuyos resultados pueden ser más comparables con los de este trabajo podrían ser los de las reglas DeCOPD,(115) DECAF (81,86) y la derivada por Esteban y otros.(85) El diseño de estos tres estudios es prospectivo, lo cual permite obtener conclusiones más válidas. Pero lo que lo hace más comparable es que la variable dependiente no es la mortalidad intrahospitalaria, sino que es la mortalidad en los 30 días posteriores del contacto con un médico, en urgencias hospitalarias o en un ingreso hospitalario. Al igual que en el presente trabajo, estos estudios también se basan en datos obtenidos del mundo real, con pacientes captados de manera oportunista en los centros sanitarios y tratando de interferir lo menos posible en la actividad asistencial habitual de los médicos.

El estudio de mayor calidad de los tres es el de la derivación y validación de la regla DeCOPD, cuyas variables predictivas son confusión, disnea, edad, antecedentes de oxigenoterapia crónica domiciliaria o ventilación mecánica no invasiva y uso de musculatura respiratoria accesoria o respiración paradójica. Sus fortalezas son su gran número de individuos, que es multicéntrico, que los resultados son congruentes con la práctica clínica habitual, que la capacidad de discriminación medida por el AUROC es excelente (0,85) y que las variables predictivas podrían determinarse en Atención Primaria. Además, al igual que este trabajo, propone que el clínico tome decisiones en función del resultado de la regla: enviar a su domicilio a los pacientes de bajo riesgo, recoger más datos en los pacientes de riesgo moderado e ingreso hospitalario para los pacientes de riesgo alto y muy alto. La principal limitación, al igual que en el estudio que se presenta en este trabajo, está causada por el bajo número de eventos por variable: los modelos derivados a partir de una muestra en la que hay menos de 10 eventos por variable predictiva en el modelo completo tienen un gran riesgo de estar sobreajustados. En este caso la muestra tiene 2,2 eventos por variable

(40 eventos para estudiar 18 variables). Otra limitación importante es que las variables predictivas continuas y categóricas se transformaron en variables dicotómicas, lo cual hace que se reduzca la calidad de la información que pueden aportar. Se realizó una imputación simple de valores perdidos que, aunque no es el procedimiento más recomendable, la argumentación que realiza tiene coherencia desde el punto de vista fisiopatológico (por ejemplo, asume que si la SpO<sub>2</sub> inicial es mayor del 94%, entonces el pH es mayor o igual de 7,35). Además, la imputación simple de valores perdidos se ve facilitada porque las variables predictivas son dicotómicas. También es discutible que se seleccionaran las variables predictivas en función de los resultados del estudio univariante: se eliminaron aquellas con valores p menores de 0,2. Este procedimiento de selección de variables puede excluir factores de confusión o términos de interacción relevantes. En la publicación no se precisa el método que se siguió para seleccionar las variables predictivas (hacia delante, hacia atrás o por pasos). La generalización de los resultados en mujeres podría estar comprometida porque solo hubo 1 mujer entre los 1.243 individuos del estudio de derivación y en el estudio de validación solo hubo 2 mujeres entre los 1.244 individuos. No se ha encontrado un estudio de validación externa de la regla DeCOPD.(115)

La regla DeCOPD se derivó mediante un análisis de regresión logística. Basándose en los mismos datos, Esteban y otros derivaron otro modelo predictivo mediante un árbol de clasificación y regresión. Este tipo de análisis tiene la ventaja de que produce un árbol que resulta bastante intuitivo y fácil de seguir para el clínico. Los inconvenientes son que necesariamente las variables deben ser categóricas, por lo que se debe hacer una transformación de las variables cuantitativas. Las variables predictivas son las mismas que las de la regla DeCOPD, sustituyendo el antecedente de oxigenoterapia crónica domiciliaria o ventilación mecánica no invasiva por el de cardiopatía. La publicación propone separar a los pacientes de riesgo bajo de los pacientes del resto de categorías pero no sugiere qué actuaciones realizar en ellos.(85)

Las variables predictivas de la regla DECAF son, como se ha expuesto en la introducción, disnea, eosinopenia, consolidación, acidosis y fibrilación auricular. La regla se derivó en 920 pacientes ingresados por EAEPOC en dos hospitales. Los valores perdidos se imputaron mediante el algoritmo de esperanza-maximización, que es un método mejor que la imputación simple. Una de las mayores fortalezas de esta regla es que es fácil de recordar. Los autores proponen



programas de alta hospitalaria precoz para los pacientes con puntuaciones de 0 ó 1 sobre 6. En este estudio el número de eventos por variable también es menor de los 10 recomendados: 3,3 (115 eventos para estudiar 35 variables). Otra limitación importante del estudio es que uno de los criterios de inclusión era haber fumado 10 o más paquetes·año, lo cual podría introducir un sesgo de selección toda vez que el 20% de los pacientes con EPOC no tiene antecedente de consumo de tabaco.(2) Como los estudios anteriores, las variables continuas se transformaron en categóricas y se seleccionaron las variables predictivas en función de los resultados del estudio univariante. Una limitación clave para plantear su utilización en Atención Primaria es que tres de las cinco variables predictivas de esta regla no podrían recogerse puesto que están relacionadas con determinaciones analíticas o radiográficas difícilmente disponibles en dicho ámbito asistencial. Echevarria y otros publicaron un estudio de validación externa de esta regla que mostraba una capacidad de discriminación igual a la del estudio de derivación, que es excelente (0,82) en ambos estudios.(81,86)



## LIMITACIONES

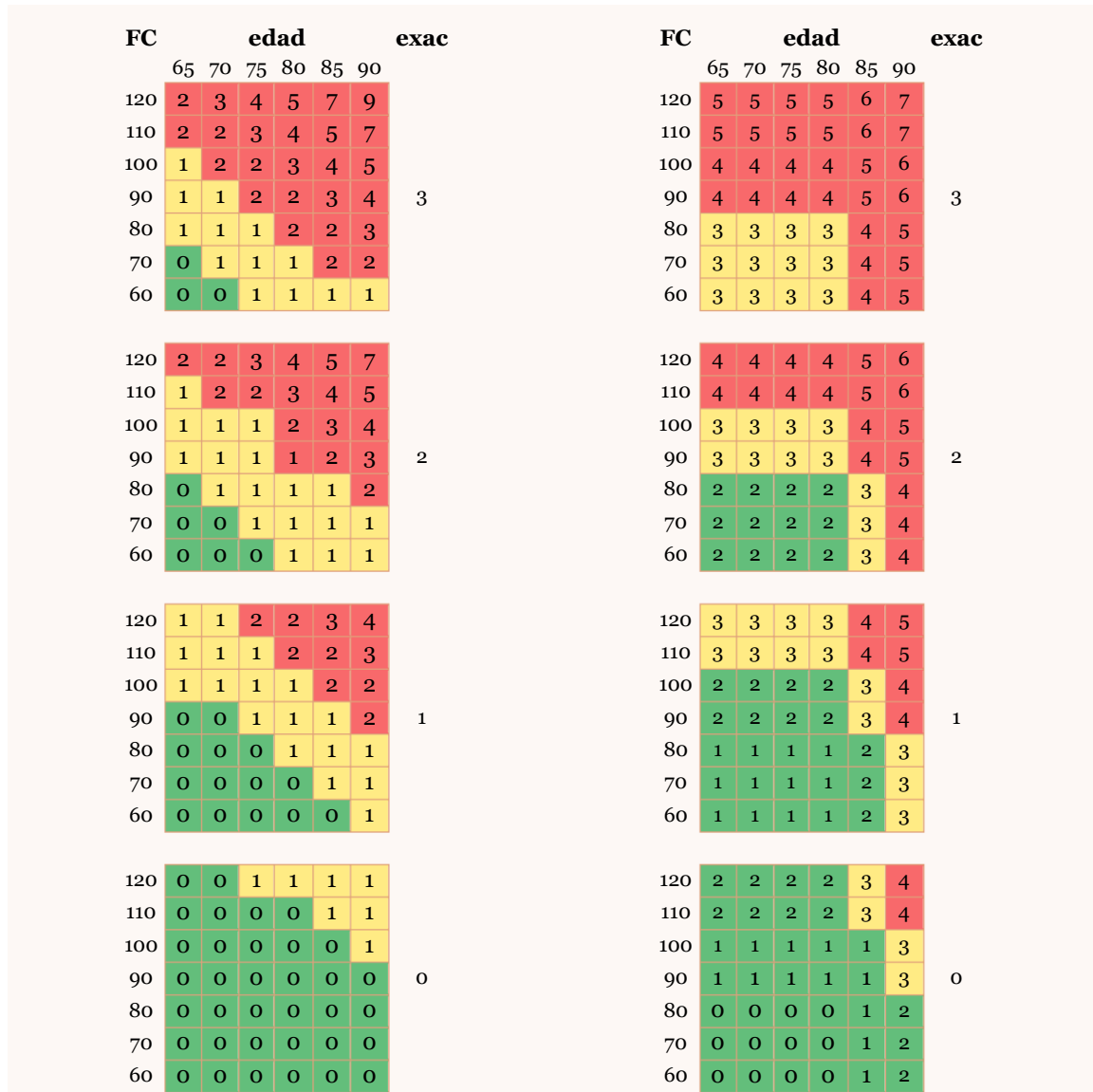
La principal limitación del estudio está producida porque el número de eventos por variable (EPV) candidata a ser predictiva es de 1,2, muy inferior a los 10 que recomienda la regla de oro comúnmente aceptada. Esta situación aumenta el riesgo de que el modelo esté sobreajustado, es decir, que tenga muy buena capacidad predictiva en la muestra a partir de la cual se ha derivado pero mala en nuevos sujetos (143,144,147,149,153)

Este riesgo de sobreajuste se ha tratado de reducir en varias fases del estudio. En un primer momento, en el proceso de selección de variables, que incorporó información externa procedente de la revisión bibliográfica y de la experiencia profesional del investigador principal para excluir variables de las que ni se tenía constancia ni se sospechaba la relación con la variable dependiente. En segundo lugar, se utilizó un valor p menor de 0,157 como regla de detención para excluir una variable del modelo en lugar de utilizar un valor menor de 0,05. Utilizar valores p elevados como regla de detención mejora la potencia de selección de las variables predictivas y produce modelos con mejor rendimiento que si se utilizan valores p de 0,05. En tercer lugar, se aplicó un coeficiente de regularización uniforme a los coeficientes de regresión del modelo final, aunque se desechó el modelo resultante porque tenía una peor discriminación que el modelo final. Sin embargo, la única manera de conocer el verdadero grado de sobreajuste que tiene el modelo presentado en este trabajo será mediante un estudio de validación externa del mismo.(231,238,239)

La otra gran limitación de este estudio viene dada por la gran proporción de valores perdidos, que para algunas variables supera el 98% de los valores, como en el caso del porcentaje del FEV<sub>1</sub> en relación con el esperado, motivo por el cual resultó imposible incluirla en el estudio. Se ha tratado de reducir este problema aplicando un procedimiento de imputación múltiple con una gran cantidad de imputaciones, 100, cuando lo habitual suele ser realizar entre 3 y 5. Con este número de imputaciones se consigue compensar la pérdida de potencia derivada de la existencia de tal proporción de valores perdidos.(206,240)

El estudio LEONPOC, realizado en 2015 en pacientes de la provincia de León, mostró que el 21% de los pacientes que tenían diagnóstico de EPOC en su historia clínica de Atención Primaria no tenían datos de obstrucción de las vías aéreas en la espirometría.(241) En el presente estudio no se ha comprobado la existencia de

EPOC mediante espirometría. Se ha considerado que todas las personas con el diagnóstico de EPOC en su historia clínica tenían la enfermedad. Durante la fase de elaboración del protocolo se planteó realizar una espirometría a los pacientes una vez superaran la exacerbación y se encontraran en fase estable, pero se



Edad medida en años; FC: frecuencia cardiaca, medida en latidos por minuto; exac: exacerbaciones sufridas en los últimos 12 meses

**Sistema de puntuación para la tabla de la derecha:**

| PUNTOS         | 0    | 1        | 2     | 3   |
|----------------|------|----------|-------|-----|
| Exacerbaciones | 0    | 1        | 2     | > 2 |
| FC             | ≤ 80 | 81 – 100 | > 100 |     |
| Edad           | ≤ 80 | 81 – 85  | > 85  |     |

Riesgo bajo: 0 – 2 puntos

Riesgo medio: 3 puntos

Riesgo alto: > 3 puntos

Figura 13. A la izquierda, tabla de riesgo para cada valor de las variables predictivas. A la derecha, tabla de puntuación para una regla de predicción basada en el sistema de puntuación de la tabla inferior

desechó esa posibilidad porque se consideró que podría introducir un sesgo, toda vez que resultaba imposible de realizar en el subgrupo de pacientes fallecidos.

La regla de predicción clínica se presenta como una tabla de riesgo que precisa una tarjeta u otro tipo de soporte físico para recordar la forma de calcularla o, en su lugar, una aplicación informática dentro o fuera de la aplicación de historia clínica electrónica. Como se muestra en la figura 13, se ha intentado desarrollar un sistema de puntuación fácil de recordar, en el que se definieran unos puntos de corte en cada variable predictiva y se asignara una puntuación para los valores comprendidos entre cada uno de esos puntos de corte. Sin embargo, el mejor sistema de puntuación obtenido tampoco era fácil de memorizar y producía predicciones menos precisas que el modelo original, por lo que se desestimó su uso.

Debido a que solo el 16% de las personas estudiadas eran mujeres, solamente se observaron 2 fallecimientos entre las personas de dicho sexo. Este número tan bajo de eventos entre este grupo podría reducir la capacidad predictiva de la regla en mujeres. La manera de confirmarlo sería mediante estudios que incluyeran un mayor número de eventos en mujeres. Esta escasa proporción de mujeres es debida a que solamente entre el 22 y el 29% de las personas con EPOC pertenecen a ese sexo, según los estudios de prevalencia realizados en España.(5,6)

## FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este estudio únicamente deriva la regla de predicción clínica. Por tanto, solamente permite sacar conclusiones en los pacientes incluidos en el propio estudio. Como se ha explicado en la introducción de este trabajo, son necesarios al menos un estudio de validación externa y un estudio del impacto que tendría en comparación con la práctica clínica habitual.

La validación externa ideal habría que realizarla en pacientes diferentes de aquellos en los que se ha validado, extraídos de ubicaciones geográficas diferentes de aquellas en las que se ha desarrollado el estudio de derivación y examinados por médicos distintos de aquellos que observaron a los pacientes en este estudio. Esto podría garantizarse con un estudio que se realizara en toda España, exceptuando la comunidad autónoma de Castilla y León. Se podrían utilizar para tal fin grupos de médicos de familia especialmente motivados y familiarizados con la metodología investigadora, como las redes de médicos centinela o los grupos de investigación de sociedades científicas de Atención Primaria como la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. En este estudio de validación sería también muy interesante recoger las variables que forman parte de otras reglas de predicción clínica que se han derivado en el ámbito hospitalario. Esto permitiría conocer cuál es la RPC que mejor rendimiento tiene para estos pacientes cuando se les atiende en Atención Primaria o, si fuera necesario, realizar las modificaciones pertinentes en alguna de ellas para llegar a tal fin.(242)

Una vez que se conociera cuál es la mejor de las RPC para predecir la gravedad de una exacerbación aguda de EPOC atendida en Atención Primaria, se podría estudiar el impacto sobre los resultados en salud de aplicar esta regla en comparación con la práctica habitual. El diseño ideal de este estudio sería el de un ensayo clínico en el que se compararan unos centros en los que se utilizara la regla de predicción clínica con otros centros en los que no se utilizara. Las variables de resultado deberían estar orientadas al paciente, como por ejemplo, mortalidad a corto plazo o calidad de vida después de la exacerbación; aunque también podrían utilizarse variables de resultado orientadas a la enfermedad o a la utilización de recursos, como por ejemplo, proporción de derivaciones a urgencias hospitalarias o días de estancia hospitalaria.(137,141,142,145)

De la misma manera que criticamos que muchos modelos predictivos derivados y validados en el ámbito hospitalario se utilicen en Atención Primaria sin haber

sido validados en este ámbito, tampoco podemos asumir que la RPC derivada en este trabajo pueda aplicarse en la Atención Hospitalaria. La Atención Primaria es un entorno de baja prevalencia de enfermedad, donde la probabilidad preprueba de que un paciente padezca una exacerbación grave de su EPOC es menor que la que tendría un paciente atendido en Urgencias Hospitalarias. Por lo tanto, los valores predictivos de la RPC probablemente sean significativamente diferentes de los observados en este estudio y el rendimiento del modelo podría verse afectado. Sería por tanto necesario validar esta regla de predicción clínica en el medio hospitalario antes de considerar su utilización en él.(145,166–168)

Como valoración del impacto que podría tener la regla de decisión se planteó la posibilidad de estimar la reducción de las derivaciones a Urgencias Hospitalarias, asumiendo que las derivaciones realizadas en pacientes de bajo riesgo no deberían haberse realizado si se hubiese dispuesto de la regla de decisión. Sin embargo, entre las variables recogidas en el estudio no se encontraba el análisis de los motivos por los que se derivó a los pacientes a Urgencias Hospitalarias y resulta aventurado pensar que todas las derivaciones se hicieron por motivos puramente biológicos. En la decisión de ingresar a cualquier paciente influyen de manera decisiva otras características del propio paciente, como su capacidad para seguir el tratamiento en casa, la cual a su vez está determinada por su edad, su estado mental, su nivel sociocultural y la cantidad de ayudas de las que disponga. También influyen en la toma de decisiones condicionantes del médico que la toma, como sus conocimientos, habilidades y experiencias previas con pacientes similares. Asimismo, influyen condicionantes del sistema social y sanitario, como la accesibilidad y capacidad de la Atención Primaria.(1,75,78,178,243,244)

## CONCLUSIONES

1. Es posible predecir con precisión la probabilidad de morir en los próximos 30 días que tiene una persona atendida en Atención Primaria por una exacerbación aguda de EPOC.
2. Esta predicción puede llevarse a cabo sin necesidad de instrumentos complejos: tan solo conociendo la edad de la persona, su frecuencia cardiaca y las exacerbaciones que ha sufrido en los últimos 12 meses.
3. Se propone una regla para ayudar a los médicos a tomar decisiones en relación con el ámbito asistencial en que se atiende a estas personas. Esta regla estratifica a los pacientes en tres categorías de riesgo en función de los cocientes de probabilidad.
4. La regla propuesta recomienda tratar en Atención Primaria a los pacientes de bajo riesgo y derivar a Urgencias Hospitalarias a los pacientes de alto riesgo. En los pacientes de riesgo intermedio recomienda un seguimiento estrecho si se decide tratarlo en Atención Primaria.
5. La probabilidad de fallecimiento en los próximos 30 días en estas personas es del 1%. Se consideran de riesgo bajo las personas con una probabilidad menor o igual al 0,5% y de riesgo alto las personas con una probabilidad mayor del 1,5%.
6. Para identificar esta regla en la bibliografía médica y para facilitar su memorización a los clínicos, se propone el acrónimo EXAGGERATE, el cual se forma por la unión de elementos de las variables predictivas del modelo en inglés: *EX*Acerbations, *AGE* y *heart RATE*.
7. Son necesarios más trabajos que realicen una validación externa del modelo predictivo y estudien el impacto de implantar la regla de decisión propuesta en la atención habitual de las personas con exacerbación aguda de EPOC.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2017 report). Fontana (WI): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2017.
2. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Pérez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
4. 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. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
5. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García Río F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):522-30.
6. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-9.
7. Casado Vicente V, Álvarez Hodel AE, Benítez Bartolomé S, Marcos Sánchez B, Navarro Contreras SM, Spaans Fernández N. ¿Los estudios de prevalencia de zona básica de salud tienen sentido en medicina familiar y comunitaria? A propósito de un caso: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Aten Primaria*. 2015;47(9):581-8.
8. Bruscas Alijarde MJ, Naberan Toña K, Lambán Sánchez MT, Bello Dronda S. Estudio ARAPOC: prevalencia de síntomas respiratorios y enfermedad obstructiva crónica en población general. *Aten Primaria*. 2015;47(6):336-43.
9. Jaén Díaz JI, de Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y ex fumadores. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):554-8.
10. Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo C, Marín A. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Cataluña. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(3):122-8.
11. Brotons B. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol*. 1994;30(3):149-52.
12. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
13. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
14. Institute for Health Metrics and Evaluation. Spain [Internet]. Seattle: University of Washington; 2017 [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/spain>



15. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [Internet]. Seattle: University of Washington; 2016 [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/>
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/Informe.aspx?IdNoDo=17600>
17. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
18. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):72-9.
19. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2015 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2016 [citado 3 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176778&menu=resultados&idp=1254735573175](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=resultados&idp=1254735573175)
20. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *CHEST*. 2003;123(3):784-91.
21. García A, Leiva F, Martos F, Montesinos A, Prados D, Sánchez F. Utilización de recursos y costes directos sanitarios de la EPOC en Atención Primaria de Salud (Estudio EPOC-AP). *Rev Esp Econ Salud*. 2003;2(3):176-81.
22. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009;4(1):435-59.
23. Picado Valles C, Agustí García-Navarro A, Rodríguez-Roisin R, de Gracia Roldán J. Enfermedades de las vías aéreas. En: Rozman C, Cardellach López F, editores. *Farreras Rozman Medicina Interna*. 18.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 659-87.
24. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1633-9.
25. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
26. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1016-23.
27. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355-60.
28. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):350-5.
29. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial. *Lung*. 1992;170(2):109-24.
30. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
31. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.

32. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(6):622-9.
33. Hall JE. Respiratory Insufficiency - Pathophysiology, Diagnosis, Oxygen Therapy. En: Hall JE, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 13.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 549-57.
34. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest.* 2008;134(4):808-14.
35. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376-84.
36. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15:122.
37. Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsirikia S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2013;41(4):815-23.
38. Rutten EPA, Calverley PMA, Casaburi R, Agustí A, Bakke P, Celli B, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab.* 2013;63(3):239-47.
39. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
40. de Castro del Pozo S. Consecuencias de la insuficiencia respiratoria: anoxia, cianosis, hipercapnia. En: de Castro del Pozo S, editor. *Manual de patología general: etiología, fisiopatología, semiología, síndromes.* 5.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 109-14.
41. Casado Vicente V. La exploración física en Medicina Familiar y Comunitaria. En: Casado Vicente V, Cerdón Granados F, García Velasco G, editores. *Manual de exploración física.* Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2012. p. 1-6.
42. Dixon T. Diagnostic testing: The problem of prevalence. *Can Fam Physician.* 1988;34:243-8.
43. Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med.* 1966;274(21):1171-3.
44. Ottery F. Patient generated-subjective global assessment. En: McCallum PD, Polisena CG, editores. *The clinical guide to oncology nutrition.* Chicago: American Dietetic Association; 2000. p. 11-23.
45. Abaurrea P, Morales Á. Cianosis. *AMF.* 2008;4(3):163-6.
46. McGee SR. Inspection of the chest. En: McGee SR, editor. *Evidence-based physical diagnosis.* 4.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 239-48.
47. Standring S. Thorax: overview and surface anatomy. En: Standring S, editor. *Gray's Anatomy.* 41.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 895-904.
48. Casado Vicente V. Examen del aspecto físico general. Signos vitales. La piel. Los ganglios. En: Casado Vicente V, Cerdón Granados F, García Velasco G, editores. *Manual de exploración física.* Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2012. p. 31-40.

49. de Castro del Pozo S. Trastornos del control de la respiración. Disnea. En: de Castro del Pozo S, editor. Manual de patología general: etiología, fisiopatología, semiología, síndromes. 5.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 115-20.
50. Casado Vicente V. Examen físico del aparato respiratorio. En: Casado Vicente V, Cerdón Granados F, García Velasco G, editores. Manual de exploración física. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2012. p. 76-90.
51. Pallarés-Sanmartín A, Leiro-Fernández V, Lourido T, Botana-Rial M, Fernández-Villar A. Validity and reliability of the Schamroth sign for the diagnosis of clubbing. *JAMA*. 2010;304(2):159-61.
52. Curley GF, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and hypercapnia. En: Broaddus VC, Mason RJ, Nadel JA, editores. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1527-46.
53. Hamzaoui O, Monnet X, Teboul JL. Pulsus paradoxus. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1696-705.
54. Grau Martín A. Mi paciente tiene... enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Casado Vicente V, Cerdón Granados F, García Velasco G, editores. Manual de exploración física. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2012. p. 423-7.
55. de Castro del Pozo S. Estudio de otros síndromes de la patología pulmonar: enfisema, atelectasia, condensación y afectación intersticial. En: de Castro del Pozo S, editor. Manual de patología general: etiología, fisiopatología, semiología, síndromes. 5.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 135-42.
56. Solem CT, Sun SX, Sudharshan L, Macahilig C, Katyal M, Gao X. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:641-52.
57. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010;7(3):214-28.
58. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, España PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med*. 2009;103(8):1201-8.
59. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):332-8.
60. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
61. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.
62. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):358-64.
63. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5):1418-22.
64. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696-704.

65. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl C-G, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations. *Chest*. 2006;130(1):133-42.
66. Doll H, Miravittles M. Health-related QOL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *PharmacoEconomics*. 2005;23(4):345-63.
67. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(5):698-702.
68. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacaín R, Álvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387-95.
69. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58(7):589-93.
70. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121(5):1449-55.
71. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4):959-67.
72. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e42156.
73. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
74. Junta de Castilla y León. Población de Tarjeta Sanitaria de Castilla y León. Diciembre 2016 [Internet]. Valladolid (ES): Junta de Castilla y León; 2017 [citado 7 de noviembre de 2017] p. 109. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/sanidadencifras/informes-estadisticos/ordenacion-tematica/usuarios-sistema-sanitario/poblacion-tarjeta-sanitaria.ficheros/979179-Poblacion%20de%20Tarjeta%20Sanitaria%20de%20Castilla%20y%20Le%C3%B3n.%20Diciembre%202016.pdf>
75. Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) - Guía española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 1):2-58.
76. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Mortalidad por causa de muerte [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/Cubo.aspx?IdNodo=5002>
77. Miravittles M, García-Polo C, Domenech A, Villegas G, Conget F, de la Roza C. Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2013;191(5):523-30.
78. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2004;23(6):932-46.
79. Dhamane AD, Moretz C, Zhou Y, Burslem K, Saverno K, Jain G, et al. COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2609-18.

80. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ, Valera-Hernández L, Montoya-Rangel C, Badenes D, et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. *Respir Med.* 2016;117:237-42.
81. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2016;71(2):133-40.
82. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, et al. Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2014;14:151.
83. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JEA, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Chest.* 2016;150(2):320-8.
84. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax.* 2014;69(7):609-15.
85. Esteban C, Arostegui I, García-Gutiérrez S, González N, Lafuente I, Bare M, et al. A decision tree to assess short-term mortality after an emergency department visit for an exacerbation of COPD: a cohort study. *Respir Res.* 2015;16:151.
86. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(11):970-6.
87. Genao L, Durheim MT, Mi X, Todd JL, Whitson HE, Curtis LH. Early and long-term outcomes of older adults after acute care encounters for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1805-12.
88. Asiimwe AC, Brims FJH, Andrews NP, Prytherch DR, Higgins BR, Kilburn SA, et al. Routine laboratory tests can predict in-hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Lung.* 2011;189(3):225-32.
89. Aburto M, Esteban C, Moraza FJ, Aguirre U, Egurola M, Capelastegui A. Exacerbación de EPOC: factores predictores de mortalidad en una unidad de cuidados respiratorios intermedios. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(2):79-84.
90. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(2):137-41.
91. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2011;140(5):1177.
92. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Marco J, Plaza S, Rosado C, et al. The impact of weekends on outcome for acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2012;39(1):46-50.
93. Roche N, Chavaillon J-M, Maurer C, Zureik M, Piquet J. A clinical in-hospital prognostic score for acute exacerbations of COPD. *Respir Res.* 2014;15:99.
94. Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC, Mills GD, Mclachlan JD, Hancox RJ. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology.* 2011;16(1):146-51.
95. Edwards L, Perrin K, Wijesinghe M, Weatherall M, Beasley R, Travers J. The value of the CRB65 score to predict mortality in exacerbations of COPD requiring hospital admission. *Respirol Carlton Vic.* 2011;16(4):625-9.



96. Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(4):946-55.
97. Tabak YP, Sun X, Johannes RS, Hyde L, Shorr AF, Lindenauer PK. Development and validation of a mortality risk-adjustment model for patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Care*. 2013;51(7):597-605.
98. Tabak YP, Sun X, Johannes RS, Gupta V, Shorr AF. Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1595-602.
99. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of  $\beta$  blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63(4):301-5.
100. Ruiz-González A, Lacasta D, Ibarz M, Martínez-Alonso M, Falguera M, Porcel JM. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2008;13(7):1028-33.
101. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgillo A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):909-13.
102. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D, the Urgence BPCO (COPD Emergency) scientific committee and investigators. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*. 2008;32(4):953-61.
103. de la Iglesia F, Díaz JL, Pita S, Nicolás R, Ramos V, Pellicer C, et al. Peak expiratory flow rate as predictor of inpatient death in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *South Med J*. 2005;98(3):266-72.
104. Bustamante-Fermosel A, Miguel-Yanes JMD, Duffort-Falcó M, Muñoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am J Emerg Med*. 2007;25(5):515-22.
105. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of copd. *Chest*. 2007;132(6):1748-55.
106. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(4):284-9.
107. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):234-41.
108. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-67.
109. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1180-6.
110. Fuso L, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1995;98(3):272-7.
111. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax*. 1992;47(1):34-40.

112. Martin TR, Lewis SW, Albert RK. The prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease after hospitalization for acute respiratory failure. *Chest*. 1982;82(3):310-4.
113. Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M, et al. Auditoría clínica de los pacientes que ingresan en el hospital por agudización de EPOC. Estudio MAG-1. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(10):483-9.
114. Matkovic Z, Huerta A, Soler N, Domingo R, Gabarrús A, Torres A, et al. Predictors of adverse outcome in patients hospitalised for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(1):17-26.
115. Quintana JM, Esteban C, Unzurrunzaga A, García-Gutiérrez S, González N, Barrio I, et al. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments. *BMC Med*. 2014;12:66.
116. Agabiti N, Belleudi V, Davoli M, Forastiere F, Faustini A, Pistelli R, et al. Profiling hospital performance to monitor the quality of care: the case of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(5):1031-8.
117. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, Molen T van der, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:597-611.
118. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. EOLO Group. Estudio Observacional de la Limitación Obstructiva al flujo aéreo. *Respir Med*. 1999;93(3):173-9.
119. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam A, Molyneaux PL, Johnston SL, Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:555-69.
120. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Keadze T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):734-42.
121. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114-21.
122. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58(1):37-42.
123. Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest*. 2006;130(4):1203-10.
124. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13(4):844-9.
125. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.
126. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations · 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164-8.
127. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-13.

128. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:245-51.
129. Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(5):446-52.
130. García-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1002-7.
131. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38.
132. El pronóstico. En: Juramento Ley Sobre la ciencia médica Sobre la medicina antigua Sobre el médico Sobre la decencia Aforismos Preceptos El pronóstico Sobre la dieta en las enfermedades agudas Sobre la enfermedad sagrada. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Gredos; 1983. (García Gual C. Tratados hipocráticos).
133. Laín Entralgo P. La Medicina hipocrática. Madrid: Alianza; 1987. 456 p.
134. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med.* 1985;313(13):793-9.
135. Predicciones II. En: Sobre los aires, aguas y lugares Sobre los humores Sobre los flatos Predicciones I Predicciones II Prenociones de Cos. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Gredos; 1983. (García Gual C. Tratados hipocráticos).
136. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic factor research. *PLOS Med.* 2013;10(2):e1001380.
137. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic model research. *PLOS Med.* 2013;10(2):e1001381.
138. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
139. Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, Nair RC, McDowell I, Worthington JR. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *Ann Emerg Med.* 1992;21(4):384-90.
140. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-7.
141. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: Impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):201.
142. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS, et al. Users' guides to the medical literature: XXII: How to use articles about clinical decision rules. *JAMA.* 2000;284(1):79-84.
143. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000;19(4):453-73.
144. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules: A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA.* 1997;277(6):488-94.



145. Toll DB, Janssen KJM, Vergouwe Y, Moons KGM. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: A review. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(11):1085-94.
146. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ.* 2009;338:b604.
147. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ.* 2009;338:b375.
148. Steyerberg EW. Overfitting and optimism in prediction models. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating.* New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 83-100. (Statistics for biology and health).
149. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-87.
150. Steyerberg EW. Restrictions on candidate predictors. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating.* New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 175-89. (Statistics for biology and health).
151. Cordón Granados F. La medicina basada en la evidencia como instrumento de gestión de la exploración física. En: Casado Vicente V, Cordón Granados F, García Velasco G, editores. *Manual de exploración física.* Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2012. p. 31-40.
152. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. El examen clínico. En: *Epidemiología clínica: ciencia básica para la medicina clínica.* 2.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1994. p. 34-61.
153. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
154. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(06):501-7.
155. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Medidas del rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(09):788-94.
156. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: A framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010;21(1):128-38.
157. Steyerberg EW. Evaluation of performance. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating.* New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 231-42. (Statistics for biology and health).
158. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240(4857):1285-93.
159. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
160. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Interpretación de los datos diagnósticos. En: *Epidemiología clínica: ciencia básica para la medicina clínica.* 2.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1994. p. 79-157.
161. Sánchez JA, Menárguez JF. ¡Por fin entiendo los números de la evidencia! *AMF.* 2015;11(6):324-32.
162. Hinton PR, McMurray I, Brownlow C. Bootstrapping. En: *SPSS explained.* 2.<sup>a</sup> ed. Devon: Routledge; 2014. p. 113-6.

163. Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, Guttman O, Elliott P, King M, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ*. 2015;351:h3868.
164. Harrell FE. Multivariable modelling strategies. En: *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2015. p. 63-102.
165. Steyerberg EW. Modern estimation methods. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 231-42. (Statistics for biology and health).
166. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009;338:b606.
167. Knottnerus JA. Between iatrotropic stimulus and interiatric referral: the domain of primary care research. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(12):1201-6.
168. Justice AC. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):515.
169. Casado Vicente V, Cerdón Granados F, García Velasco G. *Manual de exploración física: basado en la persona, en el síntoma y en la evidencia*. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2012.
170. *The rational clinical examination: evidence-based clinical diagnosis*. New York: McGraw-Hill; 2009. 744 p.
171. McGee SR. *Evidence-based physical diagnosis*. St. Louis (MO): Saunders/Elsevier; 2007.
172. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the “5S” evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med*. 2006;11(6):162-4.
173. EBSCO Information Services. DynaMed Plus [Internet]. Record No. 116563, Acute exacerbation of COPD. 2017 [citado 2 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116563/Acute-exacerbation-of-COPD>
174. Rochester CL, Martinello RA. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. En: *Best Practice* [Internet]. Londres: BMJ Publishing Group Limited; 2016 [citado 8 de abril de 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/8/highlights/summary.html>
175. Stoller JK. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. En: Basow DS, editor. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [citado 2 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-exacerbations-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease>
176. Costa C, Castiñeira C, Penín S. Exacerbaciones agudas de la EPOC [Internet]. 2016 [citado 1 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/exacerbaciones-agudas-epoc/>
177. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (updated 2016)*. Fontana (WI): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
178. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management*. Londres; 2010.
179. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. Bloomington (MN): ICSI; 2011.
180. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113-8.

181. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Londres: NICE; 2010.
182. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.
183. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Madrid: Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Report No.: Guías de práctica clínica en el SNS: UETS N° 2011/6.
184. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Vancouver (WA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2008.
185. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT; 2009.
186. Smith MA. Chronic obstructive lung disease (acute exacerbation). En: Smith MA, Ferenchick G, Ebell MH, editores. Essential Evidence Plus [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc.; 2016 [citado 9 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.essentialevidenceplus.com/content/eee/858>
187. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(2):81-9.
188. Lindenauer PK, Grosso LM, Wang C, Wang Y, Krishnan JA, Lee TA, et al. Development, validation, and results of a risk-standardized measure of hospital 30-day mortality for patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Hosp Med.* 2013;8(8):428-35.
189. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Ortiz B, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. *Chest.* 2012;142(5):1126-33.
190. Murphy SA, Haja Mydin H, Fatah S, Antunes G. Predicting end-of-life in patients with an exacerbation of COPD by routine clinical assessment. *Respir Med.* 2010;104(11):1668-74.
191. Mohan A, Bhatt SP, Mohan C, Arora S, Luqman-Arafath TK, Guleria R. Derivation of a prognostic equation to predict in-hospital mortality and requirement of invasive mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2008;50(4):335-42.
192. Chandra D, Guntupalli KK, Guleria R. Hypotension is a predictor of mortality in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2007;49(1):13-8.
193. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011;66(9):764-8.
194. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:157-69.
195. Martins CS, Rodrigues MJO, Miranda VP, Nunes JPL. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *Neth J Med.* 2009;67(10):341-9.

196. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol Carlton Vic.* 2009;14(7):969-74.
197. Stolz D. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest.* 2008;134(2):263.
198. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-82.
199. Lacasta JD. Estudio de la proteína C reactiva y otras variables como marcadores asociados al pronóstico de pacientes hospitalizados por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [tesis doctoral]. [Lérida (ES)]: Universidad de Lérida; 2008.
200. Hummers-Pradier E, Beyer M, Chevalier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, et al. Research Agenda for General Practice / Family Medicine and Primary Health Care in Europe. Maastricht: European General Practice Research Network (EGPRN); 2009.
201. Junta de Castilla y León. IV Plan de Salud de Castilla y León. Perspectiva 2020. [Internet]. Valladolid (ES): Junta de Castilla y León; 2016 [citado 8 de abril de 2017] p. 192. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/planes-estrategias/iv-plan-salud-castilla-leon.ficheros/706616-IV%20plan%20de%20salud%20.pdf>
202. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
203. Grupo de Cartera de servicios de Atención Primaria. Cartera de servicios de Atención Primaria [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2011 [citado 30 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/transfronteriza/pacientes-asegurados-miembros-union-europea-asistencia-sani/informacion-general/oferta-asistencial-cartera-servicios.ficheros/406864->
204. Argimon JM, Jiménez J. Tamaño de la muestra. En: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica.* 4.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2013. p. 142-54.
205. Lusignan S de, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform.* 2015;22(3):368-73.
206. Garson GD. *Missing values analysis and data imputation.* 2.ª ed. Asheboro (NC): Statistical Publishing Associates; 2015. 125 p.
207. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1355-60.
208. Graham JW. Missing data analysis: Making it work in the real world. *Annu Rev Psychol.* 2009;60(1):549-76.
209. Van Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med.* 1990;9(11):1303-25.
210. Decreto 101/2005, de 22 de diciembre, por el que se regula la historia clínica. *Boletín Oficial de Castilla y León,* 274 dic 28, 2005.
211. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado,* 249 may 16, 2003.
212. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado,* 298 ene 14, 2000.

213. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, 102 may 19, 1986.
214. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
215. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL, Bass E, Brill-Edwards P, Browman G, et al. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test: A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1994;271(5):389-91.
216. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FME, Gläser S, Holle R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;195(2):189-97.
217. Harrell FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Springer; 2015. 582 p. (Springer series in statistics).
218. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer; 2009. 497 p. (Statistics for biology and health).
219. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3.<sup>a</sup> ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2013. 500 p. (Wiley series in probability and statistics).
220. Harrell FE. Missing data. En: *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2015. p. 45-61.
221. Steyerberg EW. Dealing with missing values. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 115-37. (Statistics for biology and health).
222. Quintana JM, Esteban C, Barrio I, García-Gutiérrez S, González N, Arostegui I, et al. The IRYSS-COPD appropriateness study: objectives, methodology, and description of the prospective cohort. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):322.
223. Fedorov V, Mannino F, Zhang R. Consequences of dichotomization. *Pharm Stat*. 2009;8(1):50-61.
224. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ*. 2006;332(7549):1080.
225. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*. 2006;25(1):127-41.
226. Steyerberg EW. Statistical models for prediction. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 53-82. (Statistics for biology and health).
227. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(11):1225-31.
228. Harrell FE. Binary logistic regression. En: *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2015. p. 219-74.
229. Tukey JW. *Exploratory data analysis*. Reading (MA): Addison-Wesley Pub. Co; 1977. 688 p. (Addison-Wesley series in behavioral science).
230. Box GEP, Tidwell PW. Transformation of the independent variables. *Technometrics*. 1962;4(4):531.



231. Steyerberg EW. Selection of main effects. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 231-42. (Statistics for biology and health).
232. Field AP. Logistic regression. En: *Discovering statistics using SPSS: and sex, drugs and rock «n» roll*. 3.<sup>a</sup> ed. Los Angeles: SAGE Publications; 2009. p. 264-315.
233. Steyerberg EW. Assumptions in regression models: additivity and linearity. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 213-30. (Statistics for biology and health).
234. Mark DB, Wong JB. Decision-making in clinical medicine. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison's principles of internal medicine*. 19.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
235. Madias NE, Adrogué HJ. Respiratory acid-base disorders. En: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, editores. *Seldin and Giebisch's The Kidney Physiology and pathophysiology*. 5.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 2113-38.
236. Cullen DJ, Eger EI. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1974;41(4):345-8.
237. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the fit of the model. En: *Applied logistic regression*. 3.<sup>a</sup> ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2013. p. 153-225. (Wiley series in probability and statistics).
238. Ambler G, Brady AR, Royston P. Simplifying a prognostic model: a simulation study based on clinical data. *Stat Med*. 2002;21(24):3803-22.
239. Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Harrell FE, Habbema JDF. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med*. 2000;19(8):1059-79.
240. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci*. 2007;8(3):206-13.
241. García García S, Carazo Fernández L, Juan García J, Naveiro Rilo JC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: los pacientes en la vida real. *Estudio LEONPOC. Aten Primaria*. 2017;49(10):603-10.
242. Steyerberg EW. Updating for a new setting. En: *Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer Science & Business Media; 2009. p. 361-89. (Statistics for biology and health).
243. Zhong N, Moon HS, Lee KH, Mahayiddin AA, Boonsawat W, Isidro MGD, et al. Tiotropium Safety and Performance In Respimat® (TIOSPIR™): Analysis of Asian cohort of COPD patients. *Respirology*. 2016;21(8):1397-403.
244. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891-908.



## ANEXO I. PUBLICACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Publicación en *npj Primary Care Respiratory Medicine* en 2016  
(Journal Citation Report: factor de impacto: 2,793; Q1 en la categoría *Primary Health Care*; Q2 en la categoría *Respiratory System*)

PROTOCOL OPEN

## Predictors for mortality due to acute exacerbation of COPD in primary care: protocol for the derivation of a clinical prediction rule

César Alameda<sup>1</sup>, Ángel Carlos Matía<sup>2</sup> and Verónica Casado<sup>3,4</sup>*npj Primary Care Respiratory Medicine* (2016) **26**, 16070; doi:10.1038/npjpcrm.2016.70; published online 20 October 2016**BACKGROUND**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth most common cause of death worldwide.<sup>1</sup> It is expected that this situation will continue to worsen in the coming decades, mainly due to increased tobacco consumption in low- and middle-income countries.<sup>2</sup> In countries such as Spain, where there has been a decline in smoking, there is already a notable decline in premature mortality and hospitalisations associated with COPD.<sup>3,4</sup> Throughout the life of an individual living with COPD, frequent exacerbations impair lung function and quality of life, as well as worsen prognosis and raise the associated costs.<sup>5–14</sup>

One area requiring further research in the 'Research Agenda for General Practice / Family Medicine and Primary Health Care in Europe' is the predictive value of history taking and simple clinical examination.<sup>15</sup> Although some severity score systems have been published, they have been developed in hospital settings and most contain variables that cannot be collected in the context of primary care.<sup>16–20</sup> We consider it a top priority to define the signs and symptoms that may better predict the severity of an acute exacerbation of COPD (AECOPD), so that we can deliver optimal diagnostic and therapeutic services to our patients.

**AIMS**

To derive a clinical prediction rule (CPR) for short-term death following an acute exacerbation of COPD (AECOPD).

**METHODS****Study design**

A prospective cohort study in primary care (PC).

**Setting**

All health centres (HC) of the Spanish provinces of Burgos, Salamanca, Soria, Valladolid and Zamora, totalling 736,183 inhabitants aged between 40 and 79 years.<sup>21</sup>

**Inclusion criteria**

All persons  $\geq 40$  years (to exclude patients with potential asthma) attending a HC of the provinces included in the study between December 2013 and December 2014 who were diagnosed with AECOPD (ICD-9-CM code 491.21) will be included.

**Exclusion criteria**

Those without a postbronchodilator ratio between forced expiratory volume in one second and forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC)  $< 0.7$  in a previous spirometry and those treated for another exacerbation in the past 4 weeks will be excluded. Such cases are classified as 'treatment failure' or 'relapse' and, therefore, are considered a part of the same episode of AECOPD.<sup>22</sup>

**Outcome criteria**

Details of the outcome criteria are shown in Table 1.

**Sample size estimation**

In studies of predictive models, it is customary to include 10 events for each predictor variable in addition to the dependent variable. On the basis of epidemiological studies, the probability of death by AECOPD is 1.2% in our setting. Therefore, to study 16 possible predictor variables with the prevalence of events set out above, and assuming a 15% loss, it will be necessary to include 16,292 instances of AECOPD.

**Data extraction**

All doctors working in the provinces defined by the study will receive a letter describing the study and requesting their cooperation through an improvement in the collection of clinical data. The data extraction will be carried out through a query to MedoraCyL, the electronic health record of Castile-Leon. The diagnoses made by general practitioners (GPs) will not be reviewed; AECOPD is a clinical diagnosis, and this is a real-world research study. Our objective is to determine the prognosis of what the GPs diagnose as AECOPD with the available resources at the moment of patient care. There will be conditions erroneously diagnosed as AECOPD in the same way that there will be AECOPD erroneously diagnosed as other conditions.

To study the prognosis of the entire AECOPD episode and not the prognosis of each visit to the GP that these patients may perform during the same episode, we will consider visits made 4 weeks after a visit for AECOPD as part of the same episode of AECOPD.<sup>22</sup> In patients showing multiple values for the same determination during their episode of AECOPD, we will select the one in which the doctor determined that the patient showed the

<sup>1</sup>Department of Healthcare Resources, Castile-Leon Regional Health Authority, Valladolid, Spain; <sup>2</sup>Los Comuneros Health Centre, Burgos Primary Care Authority, Burgos, Spain; <sup>3</sup>Parqueol Health Centre, West Valladolid Primary Care Authority, Valladolid, Spain and <sup>4</sup>Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, University of Valladolid, Valladolid, Spain.

Correspondence: C. Alameda (calameda@saludcastilyleon.es)

Received 22 April 2016; revised 27 July 2016; accepted 2 August 2016





## ANEXO II. PASOS EN LA DERIVACIÓN DEL MODELO FINAL

| Paso | Variable eliminada         | Estadístico de ajuste* | Grados de libertad | R <sup>2</sup> de Nagelkerke |
|------|----------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------|
| 1    | -                          | 139,296                | 12                 | 0,279                        |
| 2    | Disnea grado 4 (mMRC)      | 141,510                | 11                 | 0,267                        |
| 3    | Confusión                  | 142,219                | 10                 | 0,263                        |
| 4    | Inmovilizado               | 142,535                | 9                  | 0,262                        |
| 5    | Sexo                       | 142,571                | 8                  | 0,261                        |
| 6    | Índice de Charlson > 1     | 142,608                | 7                  | 0,261                        |
| 7    | Índice de masa corporal    | 146,365                | 6                  | 0,241                        |
| 8    | Presión arterial sistólica | 151,189                | 5                  | 0,215                        |
| 9    | Enfermedad cardiovascular  | 154,92                 | 4                  | 0,195                        |
| 10   | SpO <sub>2</sub>           | 168,928                | 3                  | 0,118                        |

\*El estadístico de ajuste es el logaritmo del cociente de verosimilitudes del modelo; mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council; SpO<sub>2</sub>: saturación arterial periférica de oxígeno



### ANEXO III. FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO

Este trabajo ha sido financiado por una beca Isabel Fernández 2013 de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y por una ayuda a la investigación en Biomedicina 2014 de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (número de expediente, GRS 1009/B/14).