



ORIGINAL

Incidencia de exacerbación grave en pacientes codiagnosticados de diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: estudio de cohorte



María Teresa Castañ-Abad^{a,*}, Pere Godoy^b, Sandra Bertran^c,
Josep Montserrat-Capdevila^d y Marta Ortega^{e,*}

^a Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), España, Institut Català de la Salut (ICS), Centre d'Atenció Primària Eixample, Lleida, España, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^b Servicio de Epidemiología de Lleida, Agencia de Salud Pública de Cataluña, Lleida, España Ciber de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP), Madrid, España, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, IRBLleida, España, Universitat de Lleida, Lleida, España

^c Universitat de Lleida (UdL), Lleida, España

^d Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), España, Institut Català de la Salut (ICS), Consultori Local de Bellvis-Els Arcs (UGA Terres de l'Urgell), Lleida, España, Universitat de Lleida (UdL), Lleida, España, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^e Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

Recibido el 16 de septiembre de 2020; aceptado el 16 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 23 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Exacerbación grave

Resumen

Objetivo: Estimar en una cohorte de pacientes diagnosticados de EPOC y diabetes la incidencia de hospitalizaciones por exacerbación grave de la EPOC y sus factores asociados.

Diseño: Estudio prospectivo de cohorte.

Emplazamiento: Centros de Atención Primaria de Lleida ciudad (en total 7 centros).

Participantes: Se estudiaron 761 pacientes codiagnosticados de EPOC y diabetes. Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos, igual o mayores de 40 años, residentes en el área geográfica de Lleida ciudad, con el diagnóstico de EPOC según los criterios de la guía GOLD, con espirometría reciente y una fracción FEV₁/FVC < 0,7; diagnosticados de DM2 según la guía de la *International Diabetes Federation*. Los criterios de exclusión fueron padecer alguna enfermedad física o psíquica grave.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: castanmaite1989@gmail.com (M. T. Castañ-Abad), mortega.lleida.ics@gencat.cat (M. Ortega).

Mediciones principales: Las variables del estudio fueron: el sexo, la edad, su área básica de salud en Lleida, índice de masa corporal, perímetro de cintura, hábito tabáquico y enólico, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica, FEV₁, FEV₁/FVC, categorización GOLD, HbA1c. Se registró la vacuna antigripal y antineumocócica. La variable dependiente fue la exacerbación grave. En el análisis estadístico la asociación de la variable dependiente con las variables independientes se determinó mediante el cálculo de la hazard ratio (HR) con el intervalo de confianza del 95%. La HR se estimó de forma ajustada mediante modelos de regresión de Cox no condicional.

Resultados: La incidencia de hospitalización por exacerbación grave de la EPOC fue del 9,98%; se objetivó un aumento del riesgo de exacerbación grave en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (HR = 2,27; p = 0,002), y con una menor fracción de FEV₁/FVC. La vacuna antigripal y antineumocócica presentaron un papel protector débil sin ser estadísticamente significativa.

Conclusión: Se documenta una incidencia de exacerbaciones elevada en los pacientes codiagnosticados de EPOC y DM2. La insuficiencia cardiaca y una menor fracción FEV₁/FVC podrían aumentar el riesgo de exacerbación.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Chronic obstructive
pulmonary disease;
Severe exacerbation

Incidence of severe exacerbation in patients diagnosed with diabetes and chronic obstructive pulmonary disease: Cohort study

Abstract

Objective: To estimate the incidence of hospitalizations for severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its associated factors in a cohort of patients diagnosed with COPD and diabetes type 2.

Design: Prospective cohort study.

Site: Primary care centres of Lleida city (7 centres totally).

Participants: Based on a sample of 716 patients diagnosed by COPD and diabetes. The inclusion criteria was carried out by patients of both genders, equal to or older than 40 years, ordinarily residents in the geographical area of Lleida city, with the diagnosis of COPD according to GOLD guideline, with recent spirometry and FEV₁/FVC ratio <0.7; diagnosed with diabetes type 2 according to the guidelines of the International Diabetes Federation. The exclusion criteria were suffering from a serious physical or mental illness.

Main measurements: The study variables were comprised by gender, age, primary care centre of Lleida, body mass index, waist circumference, smoking and enolic habit, blood pressure, heart failure, chronic renal failure, FEV₁, FEV₁/FVC, GOLD categorization, glycosylated haemoglobin (HbA1c). There were registered by influenza and pneumococcal vaccine. The dependent variable was severe exacerbation. In statistical analysis, the association of the dependent variable with the independent variables was determined by calculating the Hazard ratio (HR) with the 95% confidence interval. HR was estimated in an adjusted way by using unconditional Cox regression model.

Results: The incidence for severe exacerbation of COPD was 9.98%; that means that an increased risk of severe exacerbation was registered in patients diagnosed with heart failure (HR = 2.27; p = .002), and with lower FEV₁/FVC ratio. The influenza and pneumococcal vaccines provided weak protection to prevent exacerbations, however it was not statistically significant.

Conclusion: It documents a significant incidence of exacerbation in patients diagnosed with DM2 and COPD. Heart failure and a lower FEV₁/FVC could increase the exacerbation risk.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías más frecuentes en el mundo. Su prevalencia aumenta con la edad, el sexo masculino y con el consumo de tabaco¹. Se estima que en el año 2020 será la tercera

causa de muerte^{2,3}. Las comorbilidades que se le asocian influyen en el manejo individual de los pacientes y juegan un papel importante en el pronóstico de la enfermedad y en su coste económico⁴.

La diabetes tipos II (DM2) es una comorbilidad común en el paciente EPOC, y está relacionada probablemente con

el componente inflamatorio que ambas enfermedades comparten y con el tratamiento corticoideo concomitante, que eleva la glucemia^{4,5}. Los pacientes EPOC y diabéticos sufren una progresión más rápida de la EPOC, registran mayor número de hospitalizaciones y tienen un pronóstico clínico peor^{1,6}. También se ha observado que los pacientes EPOC y diabéticos tienen mayor mortalidad que los no diabéticos⁵.

La DM2 conlleva mayor riesgo de sufrir infecciones respiratorias en los pacientes con EPOC, lo que incrementa la morbimortalidad en este colectivo⁷. Algunos estudios describen que haber tenido exacerbaciones previas implica un mayor riesgo de sufrir nuevas exacerbaciones en un futuro⁸. Otros estudios detectan la presencia del virus de la gripe en los enfermos con exacerbaciones, pudiendo ser esta la causa de su hospitalización⁷. También, los pacientes diagnosticados de DM2 tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de sufrir una complicación grave (incluida la muerte) a causa del virus de la gripe, en comparación con aquellos que no tienen diabetes⁹.

La Organización Mundial de la Salud y las guías Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recomiendan la inmunización contra el virus de la gripe en los pacientes EPOC en periodo gripal¹⁰⁻¹². La vacuna antigripal ha demostrado reducir el número de exacerbaciones y muertes en pacientes EPOC¹³. Estudios recientes realizados en España sugieren que la administración de la vacuna antigripal reduce significativamente la hospitalización en los pacientes que sufren una EPOC grave^{10,14}. La administración de la vacuna antineumocócica también podría disminuir la incidencia de neumonía causada por neumococo¹¹ y mejorar la calidad de vida en los pacientes EPOC¹⁵. La cobertura vacunal de la gripe en España es de alrededor del 60% en mayores de 65 años¹⁰.

Las exacerbaciones son una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario en los pacientes EPOC, alrededor de un 10% requieren ingreso cada año y representan más del 70% de los costes directos de la enfermedad¹⁶. Hurst et al. estimaron que el predictor más fiable de sufrir exacerbaciones era la historia de exacerbaciones previa, en todos los estadios GOLD¹⁷.

El objetivo principal del estudio fue estimar en una cohorte de enfermos diagnosticados de EPOC y diabetes la incidencia de hospitalizaciones por exacerbaciones graves de la enfermedad en la temporada de actividad gripal 2018/2019 y analizar los factores asociados.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte en pacientes EPOC y con DM2 del área geográfica de Lleida ciudad durante la temporada gripal 2018-2019, desde el 1 de noviembre de 2018 hasta 30 de abril de 2019.

En todos los pacientes de la cohorte se registró si recibían o no la vacunación antigripal y posteriormente se registraron aquellos pacientes que habían requerido ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad para estimar la efectividad de la vacunación durante el periodo gripal.

Los casos de EPOC y DM2 se identificaron a través del registro de diagnósticos de la historia clínica informatizada de atención primaria (E-CAP) a través de la *Unitat d'Avaluació del Institut Català de la Salut (ICS)*.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron pacientes de ambos sexos, igual o mayores de 40 años, residentes en el área geográfica de Lleida ciudad, con el diagnóstico de EPOC según los criterios de la guía GOLD¹⁸, con una espirometría reciente, realizada en el último año (en el caso de no tenerla registrada se citó al paciente para realizarla y se comprobó el diagnóstico de EPOC), y una fracción FEV₁/FVC < 0,7; y diagnosticados de DM2 según la guía de la *International Diabetes Federation*. Los criterios de exclusión aplicados fueron padecer alguna enfermedad física o psíquica grave.

Se registraron variables de interés para cada paciente: el sexo, la edad (en años), su área básica de salud en Lleida ciudad (*Bordeta-Magraners, Rambla Ferran, Primer de Maig, Eixample, Balàfia-Pardinyes, Cappon y Onze de Setembre*), índice de masa corporal (IMC en kg/m²) (categorizado en rangos: normopeso IMC entre 18 y 24,9, sobrepeso IMC 25-29,9, obesidad IMC ≥ 30), perímetro de cintura, hábito tabáquico (fumador, no fumador o exfumador), hábito enólico (abstemio, bajo riesgo, de riesgo), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, prueba de función respiratoria (FEV₁, FEV₁/FVC, categorización GOLD), parámetros analíticos (HbA1c). Se registró la administración de vacuna antineumocócica (vacuna Pn23 v o Pnc13) y de la vacuna antigripal durante la campaña iniciada en octubre de 2018 y que finalizó en marzo de 2019.

La variable dependiente fue la exacerbación grave, definida como paciente con EPOC y DM2 ingresado en el hospital a causa de una agudización de la EPOC como mínimo durante 24 h según criterios de Hurt et al.¹⁷.

Análisis de los datos

Para las variables cuantitativas se estimaron la media y la desviación estándar o la mediana (rango intercuartil) con una distribución normal o no normal, respectivamente, mientras que las frecuencias absolutas y relativas se usaron para las variables cualitativas. La distribución normal se analizó mediante la prueba de Shapiro-Wilks.

Para el análisis bivalente se utilizó el test de la t Student para comparar medias de las variables continuas entre los dos grupos. Para comparar variables categóricas se realizaron tablas de contingencia donde se utilizó la prueba de chi cuadrado para muestras grandes y la prueba exacta de Fisher para muestras pequeñas.

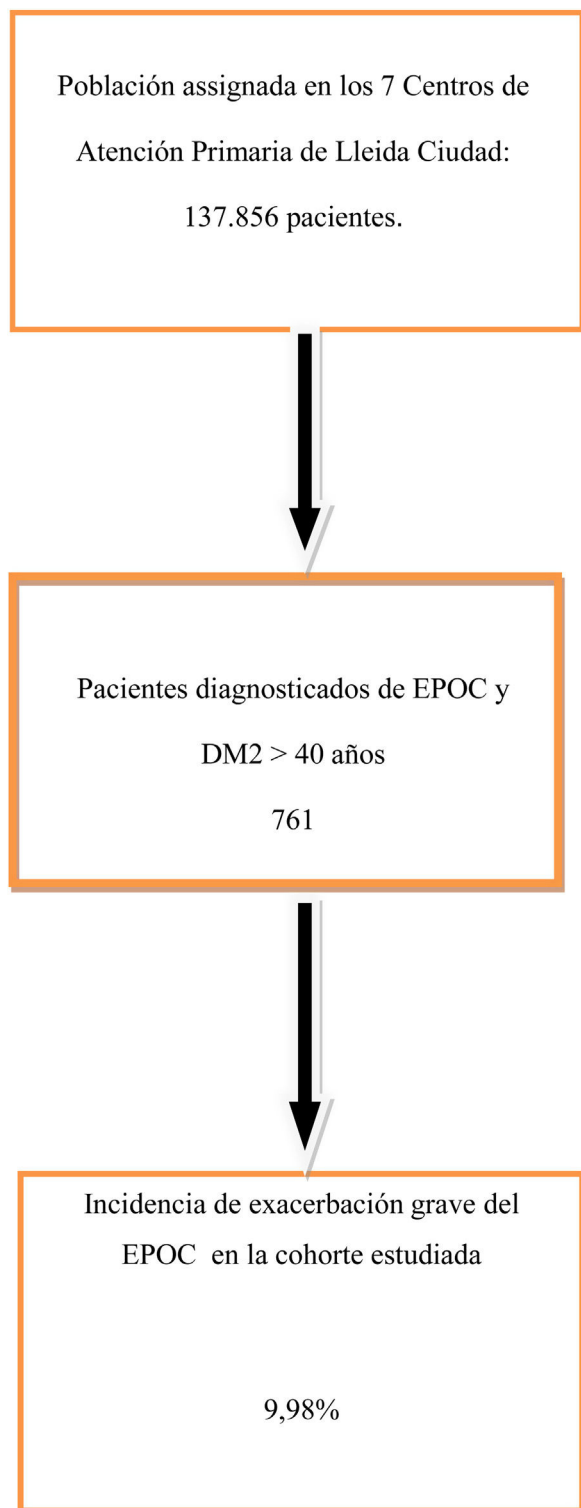
Todas las pruebas fueron bilaterales y los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el software estadístico R, versión 3.5.2 (Proyecto R para cálculo estadístico) para todos los análisis.

La asociación de la variable dependiente, exacerbación grave, con las variables independientes se determinó mediante el cálculo de la hazard ratio (HR) con el IC del 95%. La HR se estimó de forma ajustada mediante modelos de regresión de Cox no condicional. La efectividad de la vacuna antigripal y antineumocócica para evitar exacerbación grave se calculó mediante la fórmula de efectividad = (1-HR) x100.

Consideraciones éticas y confidencialidad de los datos

El estudio se ha realizado siguiendo las normas nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki y Tokio)

sobre aspectos éticos y las normas de buena práctica en investigación. El proyecto fue aprobado por el *Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol*, con el código P18/163.



Esquema del estudio. Estudio de la incidencia de exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una cohorte de pacientes codiagnosticados de EPOC y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Resultados

El estudio incluyó a 761 pacientes diagnosticados de EPOC y DM2, procedentes de consultas de atención primaria de todos los centros de salud de Lleida ciudad. La edad media de los pacientes se situó en 74 años, siendo el 77,4% hombres. La media del índice de masa corporal (IMC) fue de 29,3 kg/m². La prevalencia de pacientes fumadores y exfumadores fue más de la mitad del total (57,8%), siendo el 42,2% no fumadores. Un 56,8% de los pacientes resultaron ser abstemios, y un 40,9% registraron un bajo riesgo de hábito enólico. La prevalencia de pacientes con insuficiencia cardiaca fue de 14,2%, de insuficiencia renal fue del 22,7%, y un 75,4% de los pacientes resultaron ser hipertensos. La cobertura de la vacuna antigripal fue del 64,5%. La cobertura de la vacuna antineumocócica fue del 85,4%. El valor medio del parámetro analítico de la hemoglobina glicosilada fue 6,6% (tabla 1).

La incidencia acumulada de hospitalización por exacerbación grave de la EPOC fue del 9,98% (76/761), para los 6 meses del estudio.

En el análisis bivariante se objetivó un aumento del riesgo de ingreso por exacerbación grave con la edad siendo el 84,2% de los ingresados mayores de 65 años. También se observó un aumento de exacerbación en aquellos pacientes con sobrepeso y obesidad (HR de 1,88, $p=0,113$), respecto a los que tenían normopeso (fig. 1). Los pacientes con DM2 y EPOC fumadores y exfumadores (54,8%) presentaron mayor incidencia de hospitalización respecto a los no fumadores (45,2%). La gravedad de la EPOC fue superior en el grupo de pacientes con exacerbación grave respecto al grupo de no exacerbadores, con un valor medio de FEV₁ de 59,7 y de 63,8 respectivamente (HR=0,99; $p=0,034$). Lo mismo ocurrió con el FEV₁/FVC, con un valor medio de 0,60 en pacientes hospitalizados por exacerbación, y 0,63 en pacientes sin exacerbación grave, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). También se observó un aumento de la incidencia de hospitalización a medida que aumentó el GOLD, siendo mayor en los pacientes GOLD II y GOLD III-IV (fig. 2). En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular se objetivó un aumento del riesgo de exacerbación grave en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (HR = 2,27; $p=0,002$); también se observó un aumento del riesgo en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) (HR = 1,50; $p=0,107$). Los pacientes EPOC y diabéticos que sufrieron exacerbación grave mostraron una cobertura menor de la vacuna antigripal (59%) (tabla 2).

Como se puede observar en la tabla 3, en el análisis multivariante realizado, las variables asociadas a la hospitalización por exacerbación grave fueron la insuficiencia cardiaca (HR = 2,19; IC95% 1,30-3,69; $p=0,002$) y el cociente FEV₁/FVC (HR = 0,01; IC95% 0-0,24; $p=0,002$). La vacuna antigripal y antineumocócica mostraron un papel protector débil, con una HR = 0,83 y HR = 0,92 respectivamente, que no fueron estadísticamente significativas (tabla 3).

Discusión

El presente estudio, que incluye una cohorte compuesta por 761 individuos de 40 o más años, proporciona información

Tabla 1 Características de una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica codiagnosticados de diabetes

Variables	Total (N = 761)	N
Sexo		761
Mujer	172 (22,6%)	
Hombre	589 (77,4%)	
Edad	74,0 [66,0; 82]	761
[40,65)	163 (21,5%)	
[65,75)	236 (31,1%)	
> = 75	362 (47,5%)	
Área Básica de Salud (ABS)		761
ABS Lleida 1- Centre Històric-R. Ferran	102 (13,4%)	
ABS Lleida 2- Primer de Maig	157 (20,6%)	
ABS Lleida 3- Eixample	109 (14,3%)	
ABS Lleida 4- Balàfia-Pardinyes	173 (22,7%)	
ABS Lleida 5- Cappont	92 (12,1%)	
ABS Lleida 6- Bordeta-Magraners	53 (6,96%)	
ABS Lleida 7- Onze de Setembre	75 (9,86%)	
Índice de masa corporal	29,3 [26,5;33,6]	679
Normopeso	110 (16,2%)	
Sobrepeso + obesidad	569 (83,8%)	
Hábito tabáquico		729
No fumador	308 (42,2%)	
Fumador + exfumador	421 (57,8%)	
Hipertensión arterial		759
No	187 (24,6%)	
Sí	572 (75,4%)	
Insuficiencia cardiaca		759
No	651 (85,8%)	
Sí	108 (14,2%)	
Insuficiencia renal crónica		759
No	587 (77,3%)	
Sí	172(22,7%)	
FEV1	65,0 [53,0;75,0]	761
FEV1.FVC	0,65 [0,60;0,68]	761
GOLD		761
Gold 1	110 (14,5%)	
Gold 2	487 (64,0%)	
Gold 3	148 (19,4%)	
Gold 4	16 (2,10%)	
Hábito enólico		711
Abstemio	404 (56,8%)	
Alto riesgo	16 (2,25%)	
Bajo riesgo	291 (40,9%)	
HbA1c	6,60 [6,00;7,40]	657
Vacuna antigripal		761
No	270 (35,5%)	
Sí	491 (64,5%)	
Vacuna antineumocócica		761
No	111 (14,6%)	
Sí	650 (85,4%)	
Incidencia exacerbación grave acumulada	9,98%	76

actualizada sobre la incidencia de hospitalizaciones de pacientes EPOC y DM2 por exacerbación grave.

Se constató una incidencia de hospitalización por exacerbación grave del 9,98% (76/761) en los pacientes codiagnosticados de EPOC y DM2 en la ciudad de Lleida. Esta incidencia fue superior a la de otro estudio realizado en la

misma área geográfica que registró una incidencia de ingresos por exacerbación del 8,2%, en pacientes diagnosticados inicialmente de EPOC¹⁹.

Nuestros datos muestran un riesgo mayor de hospitalización por exacerbación de la EPOC en pacientes diagnosticados de IC y de HTA; del mismo modo Montserrat

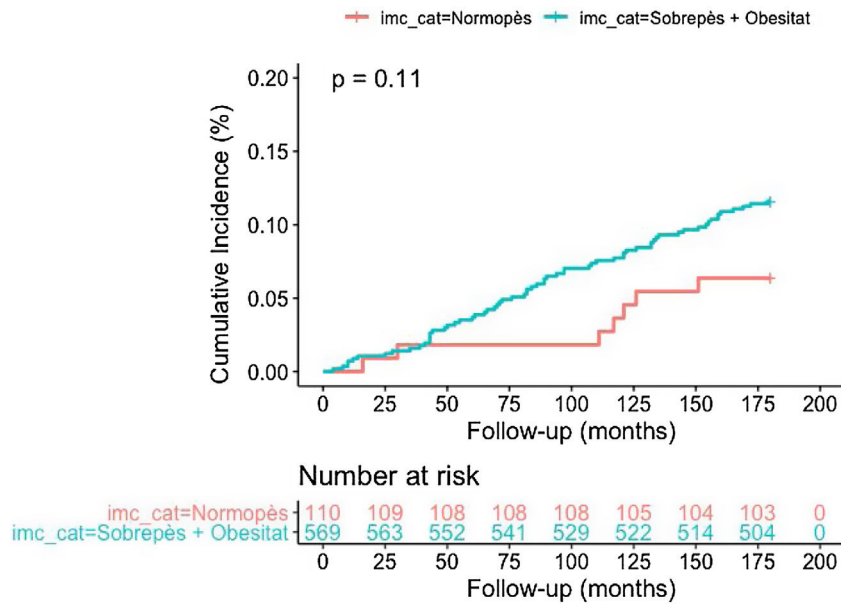


Figura 1 Incidencia acumulada de hospitalización en pacientes con normopeso y pacientes con sobrepeso y obesidad.

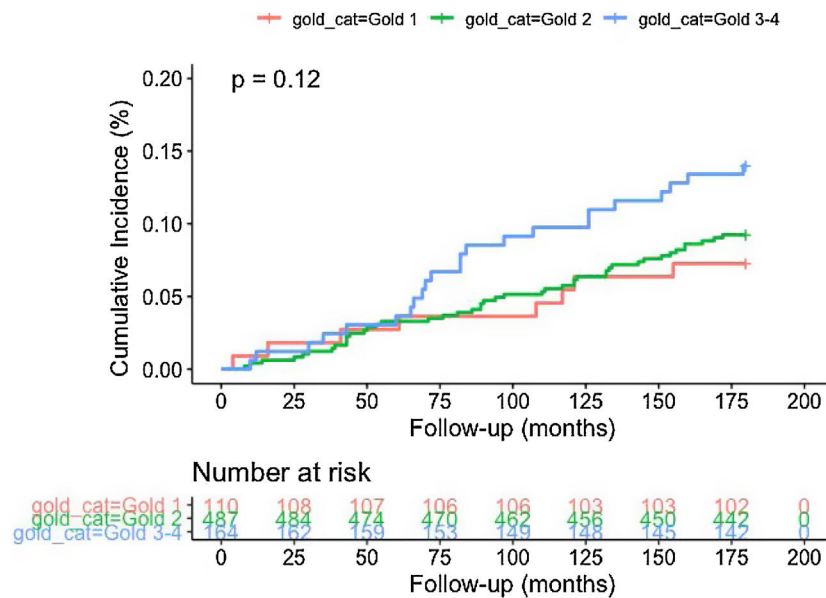


Figura 2 Incidencia acumulada de hospitalización por exacerbación en los diferentes estadios Gold.

et al. demostraron una relación directa con el Índice de comorbilidad de Charlson, que resultó ser mayor en aquellos pacientes que ingresaban en el hospital por exacerbación¹⁹. En una revisión realizada por de Miguel Díez et al., también se relacionó la IC con la EPOC, siendo su prevalencia mayor del 20% en estos pacientes²⁰. Ambas enfermedades comparten algunos factores de riesgo como el tabaco, la edad avanzada y la inflamación sistémica.

Se objetivó que más de la mitad de los pacientes que sufrieron exacerbación grave eran fumadores y exfumadores (54,8%); del mismo modo, un estudio reciente posiciona el tabaco como uno de los mayores factores de riesgo de exacerbación en los pacientes EPOC²¹. Anthonisen et al. observaron en un estudio multicéntrico que el abandono del

hábito tabáquico disminuía la hospitalización y mortalidad en los pacientes EPOC²².

En otro estudio realizado hace cuatro años en un área geográfica similar, en el que se estudió la prevalencia de fumadores en una población de 512 pacientes diagnosticados de EPOC, se objetivó que el 33,2% de pacientes EPOC nunca habían sido fumadores. En el mismo estudio también se observó que los pacientes no fumadores presentaron menor prevalencia de diabetes respecto los fumadores/exfumadores³.

En nuestra cohorte la edad se asoció a un mayor riesgo de ingreso por exacerbación de EPOC. El 84,2% de pacientes diagnosticados de DM2 y EPOC que ingresaron fueron mayores de 65 años. Un estudio realizado en Corea del Sur

Tabla 2 Factores asociados a exacerbación grave de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una cohorte codiagnosticada de diabetes. Análisis bivariante

VARIABLES	No	Sí	HR	P. overall
	685	76		
Sexo				0,147
Mujer	160 (23,4%)	12 (15,8%)	Ref.	
Hombre	525 (76,6%)	66 (84,2%)	1,57 [0,85;2,91]	
Edad	73,4 (10,7)	74,4 (9,54)	1,01 [0,99;1,03]	0,424
Edad				0,446
[40,65)	151 (22,1%)	12 (15,8%)	Ref.	
[65,75)	211 (30,9%)	25 (32,9%)	1,46 [0,74;2,92]	
> = 75	323 (47,1%)	39 (51,3%)	1,50 [0,79;2,86]	
Índice de masa corporal	30,4 (7,25)	32,1 (8,20)	1,02 [1,00;1,05]	0,055
Índice de masa corporal				0,157
Normopeso	103 (17,0%)	7 (9,59%)	Ref.	
Sobrepeso + obesidad	503 (83,0%)	66 (90,4%)	1,88 [0,86;4,09]	
Hábito tabáquico				0,568
No fumador	275 (41,9%)	33 (45,2%)	Ref.	
Fumador + exfumador	381 (58,1%)	40 (54,8%)	0,87 [0,52;1,40]	
Hipertensión arterial				0,064
No	175 (25,6%)	12 (15,8%)	Ref.	
Sí	508 (74,4%)	64 (84,2%)	1,78 [0,96;3,29]	
FEV1	63,8 (16,0)	59,7 (16,8)	0,99 [0,97;1,00]	0,034
FEV1.FVC	0,63 (0,07)	0,60 (0,08)	0,02 [0,00;0,21]	0,002
GOLD				0,195
Gold 1	102 (14,9%)	8 (10,5%)	Ref.	
Gold 2	442 (64,5%)	45 (59,2%)	1,27 [0,60;2,70]	
Gold 3-4	141 (20,6%)	23 (30,3%)	1,99 [0,89;4,45]	
Hábito enólico				0,885
Abstemio	365 (56,9%)	39 (56,5%)	Ref.	
Alto riesgo	15 (2,34%)	1 (1,45%)	0,64 [0,09;4,64]	
Bajo riesgo	262 (40,8%)	29 (42,0%)	1,04 [0,64;1,68]	
Insuficiencia cardiaca				0,001
No	595 (87,1%)	56 (73,7%)	Ref.	
Sí	88 (12,9%)	20 (26,3%)	2,27 [1,36;3,79]	
Insuficiencia renal				0,105
No	534 (78,2%)	53 (69,7%)	Ref.	
Sí	149 (21,8%)	23 (30,3%)	1,50 [0,92;2,44]	
HbA1c	6,88 (1,24)	7,01 (1,48)	1,09 [0,91;1,30]	0,375
Vacuna antigripal	65% (0,48)	59% (0,49)	0,78 [0,49;1,23]	0,286
Vacuna antineumocócica	86% (0,35)	84% (0,37)	0,90 [0,49;1,67]	0,737

Tabla 3 Factores asociados a exacerbación grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis multivariante

VARIABLE	HR (95% CI)	P value
Sexo	1,50 (0,80-2,82)	0,197
Hipertensión arterial (sí)	1,73 (0,92-3,22)	0,084
Insuficiencia cardiaca (sí)	2,19 (1,30-3,69)	0,002
FEV1/FVC	0,01 (0-0,24)	0,002
Vacuna antigripal	0,83 (0,51-1,35)	0,459
Vacuna antineumocócica	0,92 (0,48-1,77)	0,817

también mostró que los pacientes EPOC de edad avanzada y síndrome metabólico, sufrían mayores ingresos por exacerbación de la EPOC²³. El estudio europeo ECLIPSE en el año 2015 mostró una relación directa entre la edad avanzada y el aumento de ingresos por exacerbación de la EPOC²⁴.

El IMC en nuestra investigación parece ser una variable con un valor clínico importante, aumentado el riesgo de hospitalización por exacerbación hasta 1,8 veces en los pacientes con sobrepeso u obesidad, pero sin mostrar significación estadística. Otro estudio también mostró una

asociación directa entre el IMC del paciente y el aumento en el riesgo de sufrir exacerbación²⁵.

Los pacientes EPOC y DM2 que tuvieron que ingresar por exacerbación de la enfermedad fueron los clasificados en estadios GOLD II y GOLD III-IV, sin ser las diferencias estadísticamente significativas pero aumentando el riesgo hasta 2 veces en el caso de los estadios GOLD III-IV. Otros estudios mostraron resultados similares. En 2015 un estudio realizado en pacientes EPOC en la provincia de Lleida mostró durante el primer año de seguimiento un 13,3% de exacerbaciones en pacientes GOLD III-IV, frente a un 3,6% en pacientes GOLD I¹⁹. Estos resultados son congruentes con el mayor riesgo de exacerbación grave en pacientes con valores inferiores de la fracción FEV₁/FVC (HR=0,01). Este mayor riesgo de exacerbación con la reducción de la fracción FEV₁/FVC también se ha observado en otros estudios. Así Hurst et al.¹⁷ en un estudio con 2138 pacientes observa una relación del riesgo de exacerbación con el descenso de la fracción FEV₁/FVC (OR=1,03 IC95% 1,02-1,04) en un año de seguimiento y Montserrat et al. observaron más exacerbación en pacientes en grados Gold III y IV medido con esta fracción¹⁹.

El estudio presentó una cobertura de la vacuna antigripal del 64,5%, otros estudios presentaron resultados similares. Garrastazu et al. realizaron un estudio en 2012, en el que la cobertura fue parecida, del 62,7%¹⁴. En cambio en otro estudio realizado en España entre el año 2010 y el 2016, se objetivó que la cobertura antigripal en pacientes EPOC mayores de 65 años era mucho menor, del 41,6%²⁶.

La vacunación antigripal y antineumocócica mostraron un papel protector débil para evitar exacerbaciones graves de EPOC. En el análisis multivariante se objetivó que la vacuna antigripal protegía en un 17% y la antineumocócica en un 8%, sin tener significación estadística. Este hecho podría ser conyuntural para esta temporada (2018-2019) antigripal, en función de los virus en circulación y del perfil de paciente al que se administró la vacuna. Otros estudios recientes muestran cómo la vacunación antigripal comporta una disminución en la incidencia de hospitalización y muerte por exacerbación en los pacientes EPOC^{27,28}. No obstante, en una revisión realizada en el año 2007 se observó una eficacia subóptima de la vacunación antigripal en pacientes EPOC, especialmente en aquellos pacientes mayores considerados de riesgo por las enfermedades de base que ya sufrían aparte de la EPOC²⁹. Cabe destacar que en un estudio realizado en España en los últimos años se demostró que la vacunación antigripal reducía la gravedad de la gripe, aun en los casos en que no podía evitar la hospitalización provocada por el virus de la gripe²⁶.

El estudio presenta algunas limitaciones. Se debe considerar que en el estudio han sido incluidos todos los pacientes que en su historia clínica informatizada constaba el diagnóstico de EPOC y DM2, con el posible sesgo de selección para aquellos que también lo fueran y no les constara el registro de EPOC o DM2. Por otro lado, se consideró paciente vacunado de la gripe a aquel que tuviera registrada la vacunación en la historia clínica informatizada y podría haber pacientes vacunados en el sector privado que no constaran en el registro y ello podría subestimar la efectividad de la vacuna. También podría existir variabilidad en el criterio médico seguido a la hora de determinar qué pacientes con agudización de la EPOC requirieron ingreso hospitalario y qué pacientes fueron tratados ambulatoriamente.

El estudio también presenta puntos fuertes. Se trata de un estudio prospectivo de cohorte en el que el seguimiento fue exhaustivo durante toda la temporada gripal 2018/2019. Por otro lado, es un estudio que posee una muestra de pacientes elevada, lo que permite obtener una buena precisión en los estimadores y reducir los errores de tipo II.

En conclusión, la incidencia de exacerbaciones en los pacientes codiagnosticados de EPOC y DM2 es elevada. La insuficiencia cardiaca y la menor fracción FEV₁/FVC podrían aumentar el riesgo de exacerbación. Se precisan más estudios para entender el papel de la vacuna antigripal y antineumocócica en la exacerbación de la EPOC en pacientes codiagnosticados de EPOC y DM2.

Lo conocido sobre el tema

La diabetes tipos II es una de las comorbilidades más frecuentes en el paciente EPOC. Algunos estudios muestran una progresión más rápida de la EPOC en los pacientes que son diabéticos y sufren a su vez enfermedad pulmonar obstructiva crónica, registrando mayor número de hospitalizaciones y con un pronóstico clínico peor. No obstante se han realizado pocos estudios acerca de la incidencia de exacerbación en pacientes codiagnosticados de las dos enfermedades, sin conocer otros factores asociados, que podría ser de interés en la práctica clínica.

Qué aporta este estudio

Nuevas evidencias de las características de los enfermos diagnosticados de EPOC y diabetes tipo II procedentes de consultas de atención primaria de una zona geográfica de estudio concreta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Grabicki M, Karwat K, Maskey-Warzechowska M, Batura-Gabryel H, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a national multicenter research project. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:319–24.
2. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé-Illa F. Risk factors for mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aten primaria.* 2015;47:498–504.
3. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Ortega M, Barbé F, Castañ MT, et al. Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Aten primaria.* 2019;51:602–9.
4. Ho T-W, Huang C-T, Tsai Y-J, Lien AS-Y, Lai F, Yu C-J. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2019;20:69.

5. Rambaran K, Bhagan B, Ali A, Ali F, Toolsie S, Lobin R, et al. High prevalence of diabetes mellitus in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in trinidad West Indies. *Turkish Thorac J*. 2019;20:12–7.
6. Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, Barrio I, Aburto M, García-Loizaga A, et al. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:605–13.
7. Huang H-H, Chen S-J, Chao T-F, Liu C-J, Chen T-J, Chou P, et al. Influenza vaccination and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based case-cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;52:22–9.
8. Annavarapu S, Goldfarb S, Gelb M, Moretz C, Renda A, Kaila S. Development and validation of a predictive model to identify patients at risk of severe COPD exacerbations using administrative claims data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2121–30.
9. Gläser S, Krüger S, Merkel M, Bramlage P, Herth FJF. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015;89:253–64.
10. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017;17:79.
11. Ozlu T, Bulbul Y, Aydin D, Tatar D, Kuyucu T, Erboy F, et al. Immunization status in chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter study from Turkey. *Ann Thorac Med*. 2019;14(1):75–82.
12. Bacurau AG, de M, Francisco PMSB. Prevalence of influenza vaccination in adults and elderly with chronic respiratory diseases. *Cad Saude Publica*. 2018;34:e00194717.
13. Wang C-S, Wang S-T, Lai C-T, Lin L-J, Chou P. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* [Internet]. 2007;25:1196–203. Disponibl en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097773>.
14. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Prevalence of influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients and impact on the risk of severe exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:88–95.
15. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;24:CD001390.
16. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F. Predictive model of hospital admission for COPD exacerbation. *Respir Care*. 2015;60:1288–94.
17. 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;363:1128–38, 16.
18. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global initiative for chronic obstructive lung disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11:e4985.
19. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:389–95.
20. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305–12.
21. Byng D, Lutter JI, Wacker ME, Jörres RA, Liu X, Karrasch S, et al. Determinants of healthcare utilization and costs in COPD patients: first longitudinal results from the German COPD cohort COSYCONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1423–39.
22. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233–9.
23. Choi HS, Rhee CK, Park YB, Yoo KH, Lim SY. Metabolic Syndrome in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Gender Differences and Impact on Exacerbation and Medical Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2873–83.
24. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147:999–1007.
25. Goto T, Hirayama A, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Obesity and severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:184–91.
26. Godoy P, Romero A, Soldevila N, Torner N, Jané M, Martínez A, et al. Influenza vaccine effectiveness in reducing severe outcomes over six influenza seasons, a case-case analysis, Spain, 2010/11 to 2015/16. *Euro Surveill*. 2018;23(43.).
27. Hsu DJ, North CM, Brode SK, Celli BR. Identification of Barriers to Influenza Vaccination in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analysis of the 2012 Behavioral Risk Factors Surveillance System. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami Fla)*. 2016;3:620–7.
28. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:1853–66.
29. Hovden A-O, Cox RJ, Haaheim LR. Influenza: the virus and prophylaxis with inactivated influenza vaccine in ‘at risk’ groups, including COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:229–40.