

ORIGINAL

Complejidad del tratamiento de mantenimiento como predictor de deterioro a 30 días en exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en urgencias

Raúl Alonso Avilés^{1,2}, Carlos Del Pozo Vegas^{1,3}, José Eugenio Lozano Alonso⁴, Marina Jimeno Asensio¹, Alberto Gómez de Diego^{1,2}, Alberto Caballero García^{4,5}, José Ramón Casal Codesido⁶, Ramón Rodríguez Borrego^{7,8}, Carmen Peñalver Barrios⁹, Mónica De Diego Arnáiz¹⁰, Raúl López Izquierdo^{2,3,11,12}

Objetivos. Los patrones de tratamiento de mantenimiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden reflejar gravedad más allá de los indicadores habituales utilizados en servicios de urgencias hospitalarios (SUH). El objetivo de este estudio es evaluar si la complejidad del tratamiento predice deterioro clínico a 30 días.

Métodos. Cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes ≥ 40 años con exacerbación aguda de EPOC confirmada mediante espirometría ($FEV_1/FVC < 0,7$ posbroncodilatador) o clínicamente sospechada (sEPOC: ≥ 10 paquetes-año con síntomas respiratorios crónicos) atendidos en 14 SUH. La intensidad del tratamiento se categorizó como ninguno, mono, doble, triple o múltiple terapia (≥ 4 fármacos). La variable principal fue el evento combinado a 30 días (intensificación terapéutica, reconsulta, hospitalización o muerte). Se realizó una regresión logística multivariable con efectos mixtos ajustada por edad, sexo, comorbilidad (Índice de Charlson), capacidad funcional (Índice de Barthel) y gravedad, con intercepto aleatorio por hospital.

Resultados. La mediana de edad fue 75 años (RIC 67-81). El evento combinado ocurrió en 381 de los 1.179 pacientes incluidos (32,3%). Tras ajustar por edad, sexo, comorbilidad, capacidad funcional, gravedad de la exacerbación y centro hospitalario, la triple terapia (ORa 2,20; IC 95% 1,24-4,08; $p = 0,009$) y la terapia múltiple (ORa 2,34; IC 95% 1,32-4,34; $p = 0,005$) se asociaron con mayor riesgo de deterioro. El modelo multivariable presentó adecuada capacidad discriminativa (estadístico C = 0,71; IC 95% 0,67-0,75).

Conclusiones. La complejidad del tratamiento predijo deterioro a 30 días, probablemente reflejando gravedad no capturada más que efectos causales del tratamiento.

Palabras clave: Exacerbación de EPOC. Medicina de urgencias. Estratificación del riesgo. Intensidad del tratamiento. Pronóstico.

Complexity of Maintenance Treatment as a Predictor of 30-Day Deterioration in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Exacerbations in the Emergency Department

Objective. Maintenance treatment patterns in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may reflect disease severity beyond the usual indicators used in emergency departments (EDs). The objective of this study was to evaluate whether treatment complexity predicts 30-day clinical deterioration.

Methods. We conducted a prospective multicenter cohort study including patients aged ≥ 40 years presenting to 14 EDs with acute exacerbation of COPD confirmed by spirometry (post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$) or clinically suspected COPD (sCOPD: ≥ 10 pack-years with chronic respiratory symptoms). Treatment intensity was categorized as none, monotherapy, dual therapy, triple therapy, or multiple therapy (≥ 4 drugs). The primary endpoint was a 30-day composite of therapeutic intensification, ED revisit, hospitalization, or death. Multivariable mixed-effects logistic regression was performed, adjusting for age, sex, comorbidity (Charlson Comorbidity Index), functional status (Barthel Index), and exacerbation severity, with a random intercept for hospital.

Results. The median age was 75 years (IQR, 67–81). The composite endpoint occurred in 381 of the 1179 patients included (32.3%). After adjustment for age, sex, comorbidity, functional status, exacerbation severity, and hospital center, triple therapy (adjusted odds ratio [aOR], 2.20; 95% CI, 1.24–4.08; $P = .009$) and multiple therapy (aOR, 2.34; 95% CI, 1.32–4.34; $P = .005$) were associated with an increased risk of deterioration. The multivariable model showed adequate discriminative ability (C statistic = 0.71; 95% CI, 0.67–0.75).

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

²Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

³Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid (IBioVALL), Valladolid, España.

⁴Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León, Valladolid (ICSCYL), España.

⁵Departamento de Anatomía y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital El Bierzo, Ponferrada, España.

⁷Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

⁸Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, España.

(Continúa a pie de página)

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Raúl Alonso Avilés. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario. Avda. Ramón y Cajal, 3. 47003 Valladolid, España.

Correo electrónico:

ralonsoa@saludcastillayleon.es

Información del artículo:

Recibido: 27-11-2025

Aceptado: 2-2-2026

Online: 27-3-2026

Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé.

DOI:

10.55633/s3me/037.2026

⁹Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial Universitario de Segovia, España. ¹⁰Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España. ¹¹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ¹²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Conclusions. Treatment complexity predicted 30-day deterioration, likely reflecting underlying disease severity not captured by conventional measures rather than a causal effect of treatment.

Keywords: COPD exacerbation. Emergency medicine. Risk stratification. Treatment intensity. Prognosis.

DOI: 10.55633/s3me/037.2026

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa la tercera causa de muerte en el mundo¹⁻³. Las exacerbaciones agudas de EPOC (AEPOC) generan la mayoría de las consultas a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y hospitalizaciones no programadas². Los médicos de urgencias requieren marcadores de riesgo prácticos para guiar decisiones de alta e intensidad de seguimiento. El periodo posterior a una AEPOC representa una ventana crítica de vulnerabilidad clínica, asociada a mayor riesgo de nuevas exacerbaciones y mortalidad⁴, lo cual evidencia la importancia de identificar predictores accesibles de deterioro en el contexto de SUH. Adicionalmente, un metanálisis de Miravittles *et al.*⁵ mostró el beneficio de terapias combinadas antagonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y los agonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y triple terapia para reducción de exacerbaciones en EPOC estable. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado sistemáticamente si la complejidad del tratamiento de mantenimiento previo predice resultados adversos a corto plazo tras una AEPOC atendida en un SUH. Se requieren herramientas rápidas basadas en información fácilmente accesible en la historia clínica electrónica (HCE).

Las guías GesEPOC 2025 recomiendan una intensificación progresiva del tratamiento en función del riesgo exacerbador y la gravedad clínica⁶. Esta estrategia se ha asociado con mejoras en el control sintomático y reducción de eventos agudos en pacientes estables^{7,8}. Sin embargo, se desconoce si puede servir como marcador pronóstico de deterioro durante el periodo vulnerable tras una exacerbación aguda atendida en urgencias.

Los pacientes que reciben terapias complejas con dos o más compuestos frecuentemente presentan peores resultados; no porque las terapias sean perjudiciales, sino porque representan fenotipos de enfermedad avanzada^{7,8}. Aproximadamente una quinta parte de los pacientes con AEPOC atendidos en SUH españoles carecen de confirmación espirométrica⁹, generando incertidumbre diagnóstica¹⁰. Así, la investigación observacional en EPOC enfrenta un sesgo de confusión por indicación¹¹, porque se prescriben regímenes terapéuticos más intensivos a pacientes con enfermedad subyacente más grave o avanzada¹²⁻¹⁴, que se agrava en pacientes sin diagnóstico espirométrico de EPOC atendidos en SUH^{15,16}. El objetivo de este estudio fue determinar si la complejidad del tratamiento de mantenimiento previo a la consulta por AEPOC predice deterioro a 30 días tras ajustar por comorbilidad, estado funcional y gravedad actual, empleando modelos mixtos por agrupamiento hospitalario.

Método

Diseño de estudio y población

Este estudio se basa en un análisis del registro PREURG CyL (Pacientes con Reagudización EPOC en URgencias de Castilla y León). Se trata de un registro prospectivo, observacional, multicéntrico de cohortes con muestreo por oportunidad. Se asignaron turnos y guardias (principalmente mañana y tarde, cuando el volumen de pacientes y disponibilidad de investigadores era mayor) para la inclusión de los pacientes elegibles. Esto representó una cobertura temporal > 50% del total, generando una tasa de inclusión de 2-3 pacientes por día de turno activo por centro, coherente con la incidencia esperada de AEPOC en SUH españoles. La inclusión se realizó del 14 de noviembre de 2022 hasta el 14 de mayo de 2023 en los 14 SUH de la red sanitaria pública de Castilla y León (SACYL).

Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 40 años, clínica de AEPOC (empeoramiento agudo de disnea, tos o producción de esputo), y diagnóstico de EPOC según criterios GesEPOC 2025 (obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible, $FEV_1/FVC < 0,70$ posbroncodilatador documentada en HCE) o EPOC sospechada clínicamente (sEPOC) según criterios GOLD 2025: (1) exposición tabáquica ≥ 10 paquetes-año o exposición laboral a humos; (2) síntomas respiratorios crónicos (tos, expectoración o disnea); (3) disnea persistente, progresiva y que empeora con ejercicio; (4) uso habitual de inhaladores y (5) infecciones recurrentes de vías respiratorias. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: síntomas respiratorios atribuibles a otras patologías (asma, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, neumonía); rechazo a participar; y datos de seguimiento incompletos.

Variables independientes

Se incluyeron variables demográficas (edad, sexo), historial de EPOC (confirmado por espirometría versus clínicamente sospechado, exacerbaciones los 12 meses previos, consultas previas a SUH), carga de comorbilidad (Índice de Charlson, dicotomizado como grave [≥ 3 puntos] versus no grave [< 3 puntos]¹⁸), estado funcional (Índice de Barthel, dicotomizado como independiente [100 puntos] versus dependiente [< 100 puntos]¹⁹) y gravedad de la exacerbación actual²⁰.

La gravedad de la exacerbación índice se clasificó operativamente en el momento de la atención en SUH según criterios adaptados de GesEPOC 2025: leve (sin insuficiencia respiratoria aguda, $pH > 7,35$), moderada (hipoxemia o hipercapnia compensada, $pH 7,30-7,35$)

y grave (acidosis respiratoria $\text{pH} < 7,30$ o necesidad de ventilación mecánica). Esta clasificación se aplicó únicamente al episodio índice, pero no a eventos durante el seguimiento.

La complejidad del tratamiento de mantenimiento previo al episodio índice se definió mediante una variable derivada de cinco categorías mutuamente excluyentes, construida a partir de un algoritmo prespecificado que integró el número de moléculas farmacológicas inhaladas distintas, el número de dispositivos inhaladores y el tipo de triple terapia (cerrada versus abierta). Las categorías se definieron como: (1) sin tratamiento: ausencia de medicamentos inhalados regulares; (2) monoterapia: broncodilatador de acción prolongada único (LABA o LAMA); (3) doble terapia: combinación LABA+LAMA; (4) triple terapia: combinación de corticoides inhalados (ICS) +LABA+LAMA administrada en uno (triple cerrada) o varios dispositivos (triple abierta); (5) terapia múltiple: triple terapia asociada al menos un tratamiento adicional de mantenimiento o rescate crónico (broncodilatadores de acción corta, macrólidos, inhibidores de fosfodiesterasa-4, corticoides sistémicos u otros agentes).

Variables dependientes

La variable de resultado principal fue la variable evento combinado (compuesto) dentro de 30 días desde el alta hospitalaria, definido como ocurrencia de alguno de los siguientes: 1) intensificación del tratamiento (no durante la fase aguda en el SUH): escalada terapéutica prescrita por mal control persistente o empeoramiento clínico, incluyendo suma de nuevos broncodilatadores de acción prolongada, inicio o escalada de ICS o inicio de terapia múltiple; 2) reconsulta no programada en el SUH por cualquier causa; 3) hospitalización no planificada por cualquier causa; o 4) muerte por cualquier causa. Los estudios ECLIPSE²¹ y TRILOGY²² respaldan el uso de esta variable compuesta, al identificar el historial de eventos adversos previos como el mejor predictor de hospitalización, revisita a urgencias, nuevas AEPOC y mortalidad en los fenotipos de mayor riesgo²³.

Se realizó seguimiento a 30 días (tras alta de SUH o desde el alta hospitalaria en los casos en que el paciente ingresó) mediante revisión de la HCE y llamada telefónica.

Análisis estadístico

Las variables continuas se reportan como mediana (rango intercuartil [RIC]), las categóricas como número y porcentaje. Las características basales se describieron para la cohorte global y según la presencia de deterioro clínico a 30 días. La asociación entre la intensidad del tratamiento de mantenimiento y el deterioro se evaluó mediante modelos de regresión logística, crudos y ajustados. Se evaluó la colinealidad mediante factores de inflación de la varianza (FIV)²⁴⁻²⁶.

Se incluyó un intercepto aleatorio a nivel hospitalario para considerar la variabilidad entre centros. El mo-

delo se estimó mediante máxima verosimilitud restringida y se comparó con el modelo de efectos fijos mediante test de razón de verosimilitud ($\chi^2 = 3,41$; $p = 0,065$), lo que indicó un efecto de agrupación (*clustering*) marginal que se mantuvo en el modelo por criterio conservador.

El predictor principal fue la intensidad del tratamiento. El modelo se ajustó por edad (categórica: 65-74, ≥ 75 y ≥ 85 años), sexo (hombre/mujer), comorbilidad grave (Charlson ≥ 3 puntos), independencia funcional (Barthel = 100 puntos), gravedad de la exacerbación (leve, moderada, grave). Se empleó el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) para cuantificar la proporción de varianza atribuible a diferencias entre hospitales.

Se realizaron análisis estratificados exploratorios según el destino (alta versus ingreso) en el episodio índice y según la confirmación espirométrica (EPOC versus sEPOC). Se compararon las características basales mediante el test Ji cuadrado y el test U de Mann-Whitney. Se ajustaron modelos de regresión logística independientes en cada grupo con las covariables del modelo principal. La homogeneidad del efecto se evaluó mediante test de interacción (término producto tratamiento $\times$ subgrupo).

Se realizó un análisis de sensibilidad evaluando cada componente individual del compuesto por separado usando modelos multivariantes similares. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. Se reportaron *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La discriminación del modelo se evaluó usando estadístico C. Los análisis se realizaron con el programa R versión 4.5.1 (R Foundation for Statistical Computing).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (PI 22-2657), al que se adhirieron el resto de centros participantes. El estudio se redactó según directrices STROBE¹⁷. Los pacientes o sus representantes legales otorgaron consentimiento informado por escrito.

Resultados

De los 4.991 pacientes elegibles, 1.179 fueron incluidos en el estudio (Figura 1). La edad mediana fue 75 años (RIC 67-81) y el 74,1% eran varones. La confirmación espirométrica documentada se obtuvo en 931 pacientes (79%). La variable derivada de complejidad del tratamiento clasificó a los pacientes en cinco categorías: 98 pacientes (8,3%) sin tratamiento, 53 (4,5%) con monoterapia, 240 (20,4%) con doble terapia, 390 (33,1%) con triple terapia y 398 (33,8%) terapia múltiple.

El evento compuesto a 30 días ocurrió en 381 pacientes (32,3%), principalmente por hospitalización

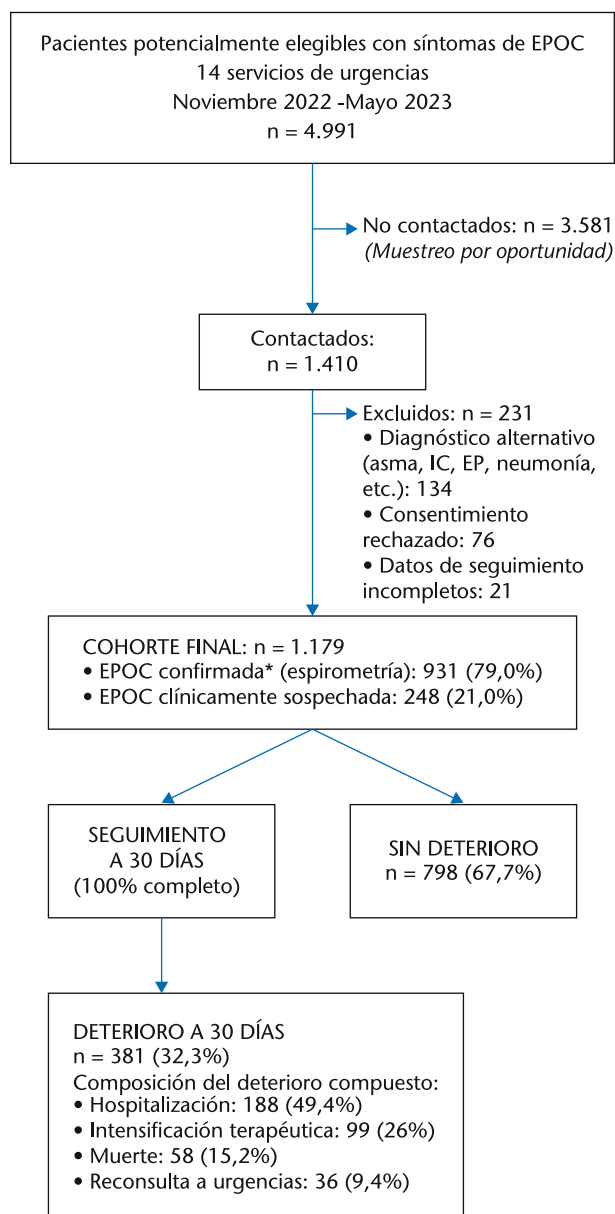


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio (STROBE).

*Confirmación espirométrica documentada ($FEV_1/FVC < 0,70$).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardíaca; EP: embolia pulmonar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada. Seguimiento: 100% completo a 30 días mediante revisión de historia clínica electrónica y llamada telefónica estructurada.

(188; 49,4%) e intensificación terapéutica (99; 26,0%), seguido de fallecimiento (58; 15,2%) y reconsulta a urgencias (36; 9,4%). En comparación con los pacientes sin deterioro, estos presentaron mayor edad en el análisis descriptivo (mediana 76 [RIC 68-82] vs. 74 [67-81] años; $p = 0,023$), aunque tras el ajuste multivariable y la categorización de la edad, esta no se comportó como predictor independiente (todos $p > 0,05$ para todas las categorías de edad). También presentaron mayor utilización previa de recursos sanitarios (4 [2-8] vs. 2 [1-5]; $p < 0,001$), mayor comorbilidad grave (51,4% vs.

Tabla 1. Características basales de los pacientes según presencia de deterioro a 30 días

Característica	Total N = 1.179 n (%)	Sin deterioro (n = 798) n (%)	Con deterioro (n = 381) n (%)
Edad (años), [mediana (RIC)]	75 (67-81)	74 (67,0-81)	76 (68-82)
Sexo hombre	874 (74,1)	575 (72,1)	299 (78,5)
EPOC confirmado espirométricamente*	931 (79)	609 (76,3)	322 (84,5)
Exacerbaciones previas (12 meses) + consultas SUH, [mediana (RIC)]†	–	2 [1-5]	4 [2-8]
Comorbilidad (Índice de Charlson) ≥ 3	460 (39)	264 (33,1)	196 (51,4)
Independencia funcional (Índice de Barthel)	779 (66,1)	583 (73,1)	196 (51,4)
Gravedad de la exacerbación índice‡			
Leve	278 (23,6)	216 (27,1)	62 (16,2)
Moderada	383 (32,5)	243 (30,5)	140 (36,8)
Grave	518 (43,9)	339 (42,4)	179 (47)
Intensidad del tratamiento de mantenimiento			
Sin terapia	98 (8,3)	81 (10,2)	17 (4,5)
Monoterapia	53 (4,5)	39 (4,8)	14 (3,7)
Doble terapia	240 (20,3)	180 (22,5)	60 (15,7)
Triple terapia	390 (33,1)	255 (32,0)	135 (35,4)
Terapia múltiple	398 (33,8)	243 (30,5)	155 (40,7)

RIC: rango intercuartil; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SUH: servicios de urgencias hospitalarios.

*Confirmación espirométrica documentada ($FEV_1/FVC < 0,70$ posbroncodilatador).

†Dato mencionado en texto de Resultados ($p < 0,001$), calculado como suma de exacerbaciones previas en 12 meses más visitas previas a SUH.

‡Clasificación según GesEPOC 2025: leve ($pH > 7,35$), moderada ($pH 7,30-7,35$), grave ($pH < 7,30$ o ventilación mecánica).

§Un paciente con dato perdido del Índice de Barthel (subgrupo sin deterioro) no se incluyó en el análisis de esta variable ($n = 1.178$).

33,1%; $p < 0,001$), mayor dependencia funcional (48,6% vs. 26,8%; $p < 0,001$) y mayor gravedad de la AEPOC (Tabla 1). Se asoció significativamente con la triple terapia (ORa 2,20; IC 95% 1,24-4,08; $p = 0,009$) y con la terapia múltiple (ORa 2,34; IC 95% 1,32-4,34; $p = 0,005$). Ninguno de los componentes individuales mostró asociaciones significativas, incluyendo mortalidad, intensificación terapéutica, hospitalización o reconsulta a urgencias (todos $p > 0,05$).

La evaluación de colinealidad mediante FIV mostró valores < 3 para todas las variables (rango 1,23-2,87), confirmando ausencia de multicolinealidad problemática.

La Tabla 2 muestra la asociación entre intensidad del tratamiento de mantenimiento y evento compuesto a 30 días. El análisis crudo mostró riesgo escalonado: triple terapia OR 2,52 (IC 95% 1,47-4,56; $p = 0,001$) y múltiple terapia OR 3,04 (IC 95% 1,78-5,48; $p < 0,001$). Tras ajuste, las asociaciones persistieron: triple ORa 2,20 (IC 95% 1,24-4,08; $p = 0,009$) y múltiple ORa 2,34 (IC 95% 1,32-4,34; $p = 0,005$).

La Tabla 3 presenta el modelo multivariable completo. Los predictores independientes de deterioro fueron: múltiple terapia (ORa 2,34, IC 95% 1,32-4,34,

Tabla 2. Asociación entre intensidad del tratamiento de mantenimiento y evento compuesto a 30 días

Categoría de tratamiento	n	Deterioro n (%)	OR crudo	ORa*	Valor P
Sin terapia	98	17 (17,3)	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)	—
Monoterapia	53	14 (26,4)	1,71	2,01 (0,86-4,65)	0,102
Doble terapia	240	60 (25,0)	1,59	1,47 (0,80-2,83)	0,230
Triple terapia	390	135 (34,6)	2,52	2,20 (1,24-4,08)	0,009
Terapia múltiple	398	155 (38,9)	3,04	2,34 (1,32-4,34)	0,005

*ORa: Odds ratio ajustada por edad, sexo, comorbilidad (Índice de Charlson), independencia funcional (Índice de Barthel), gravedad de la exacerbación y centro hospitalario.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

$p = 0,005$), triple terapia (ORa 2,20, IC 95% 1,24-4,08, $p = 0,009$), AEPOC grave (ORa 2,33, IC 95% 1,59-3,46, $p < 0,001$), comorbilidad grave (ORa 1,69, IC 95% 1,29-2,21, $p < 0,001$) e independencia funcional, que fue una variable protectora (ORa 0,45, IC 95% 0,34-0,60, $p < 0,001$). La edad no se asoció significativamente cuando se analizó categóricamente (todos $p > 0,05$) y el sexo femenino tampoco (ORa 0,75, IC 95% 0,55-1,03, $p = 0,076$).

La ausencia de asociación significativa en monoterapia y doble terapia debe interpretarse con cautela por el reducido tamaño de la muestra y la consiguiente imprecisión de las estimaciones. El modelo multivariable incluyó 8 variables predictoras con 381 eventos de deterioro y mostró una capacidad discriminativa adecuada (estadístico C 0,71; IC 95% 0,67-0,75), consistente en el modelo de efectos mixtos.

El CCI fue 0,0028 (0,28%), con efecto de diseño 1,227 e inflación del error estándar de 10,7%, indicando mínima variabilidad entre hospitales.

Discusión

La complejidad del tratamiento de mantenimiento previo predijo de forma independiente el deterioro clínico a 30 días tras una AEPOC atendida en el SUH, incluso tras ajustar por edad, comorbilidad, estado funcional y gravedad de la exacerbación. Los pacientes en triple o terapia múltiple presentaron aproximadamente el doble de riesgo de deterioro compuesto respecto a los no tratados, con asociaciones que persistieron tras el ajuste multivariable.

La interpretación más plausible es que la complejidad terapéutica actúa como un marcador de gravedad subyacente no completamente capturada por los parámetros habitualmente disponibles en SUH. Estos pacientes probablemente representan fenotipos de EPOC más avanzada, con mayor carga de síntomas, exacerbaciones previas y deterioro funcional, que motivan la intensificación terapéutica previa según las guías GesEPOC⁶. La reducción de las estimaciones tras el ajuste sugiere una confusión sustancial por comorbilidad y estado funcional, mientras que la gravedad del episodio índice puede actuar tanto como confusor como mediador. En este contexto, el objetivo del estudio no fue establecer causalidad, sino determinar si la información

Tabla 3. Predictores independientes de deterioro a 30 días (modelo multivariable completo)

Variable	ORa	IC 95%	Valor P
Tratamiento (ref.: sin terapia)			
Monoterapia	2,01	0,86-4,65	0,102
Doble terapia	1,47	0,80-2,83	0,230
Triple terapia	2,20	1,24-4,08	0,009
Múltiple terapia	2,34	1,32-4,34	0,005
Edad (ref.: < 65 años)			
65-74 años	1,15	0,77-1,72	0,496
≥ 75 años	0,89	0,59-1,35	0,574
≥ 85 años	0,92	0,57-1,48	0,723
Sexo hombre	0,75	0,55-1,03	0,076
Índice de Charlson ≥ 3	1,69	1,29-2,21	< 0,001
Índice de Barthel = 100	0,45	0,34-0,60	< 0,001
Gravedad de la exacerbación (ref.: leve)			
Moderada	1,32	0,87-2,00	0,193
Grave	2,33	1,59-3,46	< 0,001

ORa: Odds ratio ajustada. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. Modelo de regresión logística de efectos mixtos ajustado por todas las variables presentadas en la tabla, con intercepto aleatorio a nivel hospitalario. Categorías de referencia: sin terapia (tratamiento), < 65 años (edad), leve (gravedad de exacerbación).

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

terapéutica, accesible desde el triaje, aporta valor pronóstico incremental para identificar pacientes de alto riesgo, independientemente de los mecanismos subyacentes. En conjunto, estos hallazgos apoyan que la intensidad del tratamiento funciona como un indicador indirecto de gravedad no medida, incluyendo FEV₁, eosinófilos, carga sintomática, disnea y adherencia, más que como un factor de riesgo independiente¹⁵, reforzando su utilidad clínica como marcador pronóstico temprano.

El modelo multivariable mostró una capacidad discriminativa aceptable, comparable a escalas pronósticas validadas en EPOC como DECAF²⁷ y PEARL²⁸, con la ventaja de basarse en información inmediatamente disponible en la HCE, sin necesidad de pruebas complementarias o escalas complejas. Estos hallazgos complementan otras estrategias de estratificación de riesgo desarrolladas en el registro PREURG CyL, como el modelo REPOCUR²⁹, que integra variables clínicas tradicionales (sexo, gravedad del episodio, número de exacerbaciones y consultas previas a urgencias) para predecir deterioro a 30 días. Este estudio amplía esta evidencia al demostrar que la complejidad del tratamiento de mantenimiento aporta información pronóstica adicional y de naturaleza diferente³⁰⁻³². La integración de marcadores terapéuticos con variables clínico-demográficas podría mejorar la identificación temprana de pacientes de alto riesgo en urgencias, y permitiría anticipar decisiones sobre el nivel asistencial, la necesidad de valoración especializada o la planificación del seguimiento tras el alta³³. Su principal ventaja radica en su disponibilidad inmediata en la HCE, sin requerir gasometría (DECAF)²⁷, analítica (BAP-65)³⁴ o cuestionarios extensos (CAT)³⁵.

Se observó un claro gradiente de riesgo, con un salto relevante en los pacientes tratados con triple o múltiple terapia, lo que sugiere que estos regímenes identifi-

can fenotipos de EPOC más avanzada y vulnerable¹³. Los análisis estratificados exploratorios mostraron una dirección de efecto consistente según destino del episodio índice y confirmación espirométrica, sin interacciones significativas, aunque con intervalos de confianza amplios por el tamaño de la muestra. En conjunto, estos hallazgos apoyan la aplicabilidad general del modelo y justifican estudios futuros diseñados específicamente para evaluar heterogeneidad de efecto en subgrupos clínicamente relevantes.

La inclusión de pacientes con sEPOC refleja la realidad asistencial de los SUH españoles, donde una proporción sustancial de pacientes presenta clínica compatible con AEPOC sin confirmación espirométrica previa, debido a accesibilidad limitada, retrasos diagnósticos o ausencia de seguimiento por neumología^{36,37}. Esta heterogeneidad diagnóstica es una limitación reconocida, aunque el análisis estratificado mostró dirección de efecto consistente en ambos grupos, sugiriendo que la complejidad terapéutica refleja gravedad clínica independientemente de la confirmación espirométrica.

El evento compuesto merece consideración crítica. La heterogeneidad de sus componentes limita la interpretabilidad clínica inmediata, ya que eventos con distinta relevancia pronóstica se agrupan en una métrica única. El análisis de sensibilidad reveló que ningún componente individual alcanzó significación estadística por separado, indicando que la significación del compuesto deriva de la acumulación de efectos individuales pequeños. Futuros estudios deberían validar la asociación para resultados individuales, especialmente hospitalización y mortalidad, que tienen mayor relevancia clínica y menor susceptibilidad a sesgo de medición que intensificación terapéutica o reconsulta a urgencias.

Los pacientes con múltiple terapia, pese a tener escaso margen para intensificación adicional (sesgo conservador hacia la nulidad), mantuvieron asociación significativa con deterioro, sugiriendo que la asociación no depende exclusivamente del componente de intensificación terapéutica, sino que refleja una vulnerabilidad basal más amplia.

La gravedad del episodio índice podría influir en decisiones posteriores de intensificación terapéutica durante el seguimiento. Sin embargo, varios elementos mitigan esta posibilidad. Primero, la intensificación medida ocurrió durante el periodo 0-30 días post-alta, no durante el episodio agudo, reflejando mal control persistente más que respuesta inmediata a la gravedad aguda. Segundo, el análisis de sensibilidad evaluando componentes individuales mostró que la intensificación no fue el componente dominante. Tercero, los otros tres componentes (hospitalización, muerte y revisita) no están determinados directamente por la gravedad del episodio índice del mismo modo que la intensificación. Y cuarto, la asociación entre complejidad terapéutica y deterioro persistió en el análisis de sensibilidad evaluando componentes con menor dependencia de decisiones médicas subjetivas.

Finalmente, la comorbilidad y el tratamiento concomitante observadas en esta cohorte refleja la naturaleza

multisistémica de la EPOC³⁹. Estos pacientes representan fenotipos frágiles, con regímenes terapéuticos intensivos y mayor deterioro funcional y respiratorio⁴⁰. El Índice de Barthel emergió como un potente predictor pronóstico, probablemente captando dimensiones de vulnerabilidad no reflejadas por la gravedad respiratoria aislada.

Este estudio tiene fortalezas relevantes, incluyendo un diseño multicéntrico prospectivo con seguimiento completo a 30 días, inclusión de la red completa de SUH de una comunidad autónoma y un ajuste exhaustivo por confusión medida, incorporando comorbilidad y estado funcional mediante modelos mixtos que consideran la agrupación hospitalaria. Además, la variable de exposición (complejidad terapéutica de mantenimiento) es fácilmente accesible en HCE sin requerir cálculos adicionales ni pruebas diagnósticas específicas.

No obstante, el estudio presenta limitaciones. La primera, un posible sesgo de selección por muestreo por oportunidad, aunque, las características basales fueron comparables a registros nacionales como AUDIPOC⁴¹. La ausencia de variables directas de gravedad no disponibles de forma sistemática (FEV₁, eosinófilos, adherencia) puede implicar la existencia también de confusión residual y no se registró el manejo agudo en el SUH. Tampoco se recogieron oxigenoterapia domiciliaria ni medicación cardiovascular crónica, marcadores de hipoxemia y fragilidad. El evento combinado incluyó componentes de distinta relevancia clínica, así como el ámbito regional y el seguimiento a 30 días limitan de los resultados. Finalmente, sería conveniente una validación externa.

En conclusión, la complejidad del tratamiento de mantenimiento actúa como un marcador pronóstico de deterioro a 30 días tras una AEPOC atendida en SUH, probablemente reflejando gravedad subyacente no capturada por marcadores tradicionales. Esta información, fácilmente accesible en la HCE, podría complementar herramientas de estratificación de riesgo para identificar pacientes vulnerables que requieren seguimiento estrecho tras el alta.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (PI 22-2657).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimientos: A todo el personal sanitario (médico y de enfermería), a los investigadores principales y colaboradores por su decisiva contribución a la recogida de datos, la inclusión de participantes y el seguimiento clínico de los pacientes incluidos en el estudio que forma parte del Proyecto EPOC URG CyL. Extendemos nuestro reconocimiento al Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León (ICSCYL) por su invaluable apoyo logístico y operativo al proyecto, así como por su papel en la difusión y divulgación de los resultados a través de la red de centros hospitalarios del Sistema de Sanidad de Castilla y León (SACYL).

Bibliografía

- López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21:14-23.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2025 Report. (Consultado 15 Diciembre 2025). Disponible en: www.goldcopd.org
- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:819-37.
- Rhodes K, Patel D, Duong ML, Haughney J, Make BJ, Marshall J, et al. Future exacerbations and mortality rates among patients experiencing COPD exacerbations: a meta-analysis of results from the EXACOS/AVOIDEX programme. *BMJ Open*. 2025;15:e097006.
- Miravittles M, Kawayama T, Dreher M. LABA/LAMA as First-Line Therapy for COPD: A Summary of the Evidence and Guideline Recommendations. *J Clin Med*. 2022;11:6623.
- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2025;61:766-82.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-80.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076-84.
- Alonso Avilés R, Pozo Vegas CD, de Santos Castro PÁ, Guerrero Tejada R, Torres Gutiérrez RP, López Izquierdo R; Proyecto EPOC URG CyL. Characteristics of emergency department patients with confirmed diagnoses of chronic obstructive pulmonary disease vs patients with respiratory symptoms and a suspected diagnosis. *Emergencias*. 2025;37:31-8.
- Hernán MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:578-86.
- Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:749-54.
- Guecamburu M, Klein E, Verdy G, Nocent-Ejnaini C, Macey J, Portel L, et al. Factors associated with undiagnosed COPD in patients hospitalised for severe COPD exacerbation. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11:e002620.
- Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35-48.
- González-González MA, Pedrosa-Naudín MA, Fernández-Lázaro D, Gómez-Simón I, Caballero-García A, Córdova-Martínez A. Single-versus multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD in Spain: a retrospective cohort study comparing adherence, persistence, risk of exacerbations and economic outcomes. *Front Pharmacol*. 2025;16:1642470.
- Mannino D, Bogart M, Wu B, Germain G, Laliberté F, MacKnight SD, et al. Adherence and persistence to once-daily single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the USA: a real-world study. *Respir Med*. 2022;197:106807.
- Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Miravittles M, Sicras-Mainar A. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest*. 2022;162:1017-29.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-7.
- 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;40:373-83.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
- Celli BR, Fabbri LM, Criner GJ, Papi A, Torres A, Agustí A. The ROME COPD Exacerbation Proposal Works! Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 Oct 14. doi: 10.1164/rccm.202505-1162VP.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
- Wedzicha JA, Vestbo J, Fabbri LM, Rocha-Vieira E, Petruzzelli S, Rodrigo C, et al. Triple combined therapy versus dual therapy in patients with COPD (TRILOGY): a 52-week, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1919-29.
- Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006;73:311-7.
- O'Brien R. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Quality & Quantity*. 2007;41:673-90.
- Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. Nueva York: John Wiley & Sons; 1980.
- Zuur AF, Ieno EN, Elphick CS. A working guide to boosted regression trees. *Methods Ecol Evol*. 2010;1:3-14.
- Huang Q, He C, Xiong H, Shuai T, Zhang C, Zhang M, et al. DECAF score as a mortality predictor for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e037923.
- Echevarría C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. The PEARL score predicts 90-day readmission or death after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2017;72:686-93.
- Alonso Avilés R, del Pozo Vegas C, López Izquierdo R, Lozano Alonso JE, Jimeno Asensio M, Rodríguez Borrego R, et al. REPOCUR: modelo de riesgo a 30 días en los pacientes adultos con exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) dados de alta de urgencias. *Emergencias*. 2025;37:251-8.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomised, controlled trial comparing procyclonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9-19.
- Wu CT, Li GH, Huang CT, Cheng YC, Chen CH, Chien JY, et al. Acute Exacerbation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prediction System Using Wearable Device Data, Machine Learning, and Deep Learning: Development and Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9:e22591.
- Jang JG, Kim Y, Shin SH, Min KH, Jung KS, Kim YI, et al. The role of FEV1/FVC in the prediction of acute exacerbation of COPD. *Respir Med*. 2024;234:107780.
- Ginel Mendoza L, González Rey J, Trigueros Carrero JA, Piñera Salmerón P. Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tras agudización en urgencias. *Semergen*. 2023;49:101998.
- Shiroshita A, Kimura Y, Shiba H, Shirakawa C, Sato K, Matsushita S, et al. Predicting in-hospital death in pneumonic COPD exacerbation via BAP-65, CURB-65 and machine learning. *ERJ Open Res*. 2022;8:00452-2021.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
- García Castillo E, Alonso Pérez T, Peláez A, Pérez González P, Soriano JB, Ancochea J. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an Urban Area. Changes in COPD Ten Years on. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2431-41.
- López-Campos JL, Alcázar Navarrete B. COPD Diagnosis in EPI-SCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:234.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435-42.
- Aaron SD, Montes de Oca M, Celli B, Bhatt SP, Bourbeau J, Criner GJ, et al. Early Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Costs and Benefits of Case Finding. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209:928-37.
- Lian H, Kou L, Han X, Rui Z, Dong S, Zhang X, et al. Comprehensive comorbidity assessment for the ECOPD: a long-term multi-centre retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2024;24:487.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al; AUDIPOC Study Group. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.