

Factores asociados a estancia prolongada en una población de pacientes con exacerbación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en un hospital de referencia del Nororiente Colombiano

Autores: Santamaria Alza Yeison, Romero Marín Mónica P., Romero Rondón Silvia K., Herrera Herrera Milena, Robayo-Sánchez Kelly Johana, Bautista-Granados Diana

Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander - Bucaramanga - Santander

Resumen

La estancia hospitalaria prolongada durante un episodio de exacerbación en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica representa una condición que aumenta el riesgo de complicaciones médicas asociadas.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados a una estancia hospitalaria prolongada en exacerbaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, a través de un modelo de predicción.

Materiales y métodos: En un estudio de tipo corte transversal recopilamos los datos de los registros médicos en un hospital localizado en la región oriente de Colombia, entre los años 2012-2014. Se realizó análisis descriptivo, bivariado y multivariado

Resultados: Un total de 212 pacientes fueron incluidos en este estudio, 61.32% presentaron estancia hospitalaria prolongada. Encontramos asociación estadística significativa entre estancia hospitalaria prolongada y las variables independientes producto del análisis bivariado: disnea (OR: 2.87 $p = 0.04$), fiebre (OR: 2; $p = 0.02$), oxígeno hospitalario (OR: 2.34, $p = 0.003$), anticolinérgicos hospitalarios (OR: 2.91, $p = 0.002$), antibiótico hospitalario (OR: 2.25, $p = 0.004$), segmentados (OR: 1.02, $p = 0.01$) y linfocitos (OR: 0.95, $p = 0.003$). El modelo predictivo tenía un valor de p de 0.4950 en el análisis de bondad (prueba de Pearson) y un valor de p de 0.2689 en el test de bondad de ajuste (prueba de Hosmer-Lemeshow) indicando adecuado ajuste. Además, el modelo presentó un área bajo la curva de 0.6588.

Conclusiones: Nuestro modelo de predicción incluyó las variables: edad, anticolinérgicos y segmentados, por su asociación significativa. Tiene adecuado ajuste y con un buen patrón de predicción.

Palabras claves: EPOC, Estancia hospitalaria, Infección, Modelo estadístico, Prevención

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es definida como una enfermedad común, prevenible y tratable caracterizada por la persistencia de sintomatología respiratoria y limitación de la vía aérea, debido a anormalidades de la vía aérea o alveolares, usualmente causadas por una exposición significativa a gases y partículas nocivas¹. Su prevalencia en la ciudad de Bucaramanga, Santander diagnosticada por espirometría es del 7.9% según datos obtenidos en el estudio PREPOCOL². Del total de pacientes, cerca del 80% presentan agudizaciones periódicas de sus síntomas respiratorios en algún momento durante el curso de la enfermedad. Estos suelen aumentar progresivamente en frecuencia e intensidad determinando una mala calidad de vida^{3, 4}. Estas agudizaciones son definidas como exacerbaciones, las

Recibido: 15/02/2019 - Aceptado: 08/08/2019

Correspondencia: Diana Patricia Bautista Granados. Correo electrónico: bautistadiana32@gmail.com. - Dirección: Calle 35 # 27-79 Edificio Olivara 1205

cuales, son episodios de empeoramiento de síntomas respiratorios que requieren cambio en el manejo de la enfermedad y son clasificadas en leve, moderadas y severas. Son estas últimas clasificadas como severa, las cuales, están asociadas a hospitalizaciones o consultas al servicio de urgencias¹.

La duración de la estancia hospitalaria en el caso de un episodio de exacerbación de EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) está condicionada no solo por las características de esta, sino también está relacionada a otros factores tales como: las comorbilidades, factores individuales, socio-demográficos y clínicos de cada paciente, si bien en la literatura se han estudiado la asociación de estos factores⁵⁻⁹, son poco los estudios los cuales ha estudiado los factores asociados a estancia prolongada^{10,11}.

La estancia hospitalaria en pacientes con EPOC aumenta el riesgo de padecer complicaciones asociadas como trombosis venosa profunda, alteraciones hidroelectrolíticas e infecciones por gérmenes nosocomiales¹²⁻¹⁶. De la misma manera el costo de la enfermedad se incrementa de manera significativa con relación al número de exacerbaciones y el número de días de hospitalización¹⁷. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a tener una estancia hospitalaria prolongada, con la intención de poder identificar tempranamente los sujetos a riesgo de requerir hospitalizaciones más largas, de tal manera que en el futuro se pueda intervenir oportunamente a los sujetos con EPOC.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio de corte transversal, que se realizó en el Hospital Universitario de Santander, entre los años 2012 a 2014. Incluyó pacientes con diagnóstico establecido de EPOC (criterio espirométrico + criterio clínico y uso de terapia inhalatoria). Los datos fueron obtenidos de registros médicos, manteniendo la privacidad de los pacientes mediante la asignación de códigos. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Santander y la Universidad Industrial de Santander, según las normas vigentes.

Pacientes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de EPOC, mayores de 18 años, que consultaron al servicio de urgencias con diagnóstico de exacerbación de EPOC definida como aumento en alguno de los siguientes síntomas: disnea, volumen del esputo o cambio en las características del esputo (purulencia). Se excluyeron pacientes con presencia de alguna otra enfermedad respiratoria crónica (asma, secuelas de tuberculosis, neoplasia respiratoria)

Variables independientes

Para la evaluación de los pacientes con exacerbación de EPOC se tuvieron en cuenta variables de caracterización general (edad, sexo), comorbilidades asociadas (Falla cardiaca, diabetes mellitus tipo 2, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial y antecedentes de exacerbaciones), exposiciones respiratorias (tabaquismo y exposición a humo de leña), uso de medicamentos inhalatorios ambulatorios (anticolinérgicos inhalados, beta dos agonistas inhalados, corticoides inhalados, oxígeno domiciliario), síntomas al ingreso (disnea, tos, aumento del esputo, fiebre, dolor torácico, cianosis), signos al ingreso (alteraciones en la auscultación respiratoria, signos vitales al ingreso), medicamentos usados de manera intrahospitalaria (oxígeno, corticoides sistémicos, corticoides inhalados, anticolinérgicos inhalados, beta dos agonistas inhalados o antibióticos) y laboratorios al ingreso (hemograma, proteína C reactiva).

Desenlace

El desenlace primario evaluado fue la presencia de estancia hospitalaria prolongada, definida como número de días desde el ingreso al hospital hasta el egreso de la institución mayor a 5 días.

Análisis estadístico

El análisis de los datos recolectados se realizó usando el software Stata 12.0, se procesaron las variables cuantitativas a las que se les determinó medidas de tendencia central y dispersión (medias y medianas; desviación estándar y rango intercuartílico). Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias absolutas y porcentajes. Posteriormente se evaluó la asociación entre cada una de las variables independientes y el desenlace empleando Chi2 o Fisher para variables cualitativas y T de student o Wilcoxon para variables cuantitativas. Se escogieron las variables con mayor asociación, definida por una $p < 0.20$ se realizó un análisis de correlación por Spearman para determinar las variables finales a incluir en el análisis de regresión logística que predijera la presencia de estancia hospitalaria prolongada. Se utilizó la metodología Backward hasta obtener un modelo que tuviera significancia estadística ($p < 0.05$). Posteriormente se ejecutó análisis de bondad de ajuste, capacidad discriminativa, sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC del modelo.

Resultados

Características de los pacientes

Un total de 258 pacientes fueron incluidos en este estudio tomado de los registros médicos desde el año 2012-2014 de ellos 46 no cumplieron con criterios de inclusión, por lo tanto, el número total final de sujetos incluidos al estudio fue de 212.

La edad promedio de los sujetos estudiados fue de 73.52 ± 12.35 años, la media de estancia hospitalaria fue de 12.27 ± 18.59 días con un valor mínimo de 1 día y un valor máximo de 86 días. El 57.55% correspondieron al sexo masculino, el 61.32% presentaron estancia hospitalaria prolongada (mayor a 5 días). Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron: hipertensión arterial (31.13%), falla cardíaca (25%), enfermedad arterial coronaria (15.09%) y diabetes mellitus (12.74%).

Los sujetos estudiados presentan antecedente de tabaquismo previo y exposición al humo de leña en 51.42% y 37.74% respectivamente, mientras que el 22.17% de los individuos reportaron exacerbaciones previas.

Al ingreso hospitalario los síntomas más frecuentemente encontrados fueron: disnea (92.45%), tos (69.81%), aumento del volumen del esputo (51.89%) y fiebre (36.32%). Al examen respiratorio lo más frecuente encontrado fue disminución de ruidos respiratorios (58.49%) y presencia de estertores (44.34%). En cuanto al porcentaje de segmentados se encontró un promedio de $78.57\% \pm 15.01$.

Los medicamentos indicados al ingreso hospitalario fueron anticolinérgicos inhalados (80.19%), oxígeno (65.57%), beta dos agonistas inhalados (60.38%), antibióticos (46.23%), corticoides sistémicos (38.21%) y corticoides inhalados (35.38%). Demás variables de caracterización de pacientes se resumen en la **Tabla 1**.

Análisis bivariado

Como resultado del análisis bivariado encontramos asociación estadística significativa entre estancia hospitalaria prolongada y las variables independientes: disnea (OR: 2.87 $p = 0.04$), fiebre (OR: 2; $p = 0.02$), frecuencia cardíaca (OR: 1.01; $p = 0.03$), frecuencia respiratoria (OR: 1.05, $p = 0.02$), oxígeno hospitalario (OR: 2.34, $p = 0.003$), anticolinérgicos hospitalarios (OR: 2.91, $p = 0.002$), antibiótico hospitalario (OR: 2.25, $p = 0.004$), segmentados (OR: 1.02, $p = 0.01$) y linfocitos (OR: 0.95, $p = 0.003$). En la **Tabla 2** se muestran los resultados del análisis bivariado. Usando la metodología Backward, se realizó modelamiento para encontrar un modelo de predicción, en el que se obtuvieron las variables edad, requerimiento de anticolinérgicos de manera intrahospitalaria y porcentaje de segmentados en el hemograma de ingreso:

$$\text{Tener estancia hospitalaria prolongada} = 0.6 - (\text{Edad}) * 0.03 + (\text{Anticolinérgicos hospitalarios}) * 0.91 + (\text{segmentados}) * 0.02$$

Posteriormente se realiza el análisis de bondad de ajuste mediante la prueba de Pearson, muestra un valor de p de 0.4950 por lo que los valores predichos no son estadísticamente diferentes. También

TABLA 1. Características de pacientes hospitalizados con exacerbación de EPOC

Variable	Medición
Edad (X, DS)	73.53 (12.35)
Sexo (n, %)	
Hombre	122 (57.55)
Mujer	90 (42.45)
Hipertensión arterial (n, %)	66 (31.13)
Falla cardiaca (n, %)	53 (25.00)
Enfermedad Arterial Coronaria (n, %)	32 (15.09)
Diabetes Mellitus (n, %)	27 (12.74)
Accidente cerebrovascular (n, %)	14 (6.60)
Corticoides ambulatorios (n, %)	58 (27.36)
Anticolinérgicos ambulatorios (n, %)	44 (20.75)
Beta dos agonistas ambulatorios (n, %)	42 (19.81)
Oxígeno ambulatorio (n, %)	21 (9.91)
Exacerbaciones previas (n, %)	47 (22.17)
Disnea (n, %)	196 (92.45)
Aumento de esputo (n, %)	110 (51.89)
Fiebre (n, %)	77 (36.32)
Dolor torácico (n, %)	53 (25.00)
Cianosis (n, %)	25 (11.79)
Hemoptisis (n, %)	9 (4.25)
Presión arterial sistólica (mmHg) (X, DS)	123.75 (24.45)
Presión arterial diastólica (mmHg) (X, DS)	74.22 (14.91)
Frecuencia cardíaca (LPM) (X, DS)	94.36 (19.54)
Frecuencia respiratoria (RPM) (X, DS)	24.25 (5.90)
Leucocitos (cel/mm ³) (X, DS)	12.996 (8177)
Segmentados (%) (X, DS)	78.57 (15.01)
Linfocitos (%) (X, DS)	13.49 (12.68)
Hemoglobina (g/dl) (X, DS)	10.10 (2.66)
Hematocrito (%) (X, DS)	40.12 (40.12)
Proteína C reactiva (X, DS)	115.06 (116.4)
Saturación de Oxígeno (X, DS)	91.91 (7.67)
Anticolinérgico hospitalario (n, %)	170 (80.19)
Oxígeno hospitalario (n, %)	139 (65.57)
Beta dos agonistas hospitalarios (n, %)	128 (60.38)
Antibiótico hospitalario (n, %)	98 (46.23)
Corticoide sistémico hospitalario (n, %)	81 (38.21)
Estancia Hospitalaria (X, DS) (n, %)	12.27 (18.59)

se realizó la prueba de Hosmer-Lemeshow calculando una p de 0.2689 con lo que se concluye que el modelo ajusta adecuadamente.

Las estadísticas de clasificación calculadas fueron: sensibilidad de 96.64%, especificidad de 16.33%, valor predictivo positivo 73.72%, valor predictivo negativo 66.67% y correcta clasificación 73.21%. (Figura 1). Encontramos un área bajo la curva de 0.6588 producto de construcción de una curva de ROC. (Figura 2).

TABLA 2. Análisis bivariado

Variable	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Edad	0.99	0.97-1.01	0.6961
Sexo	0.79	0.45-1.39	0.4217
Accidente cerebrovascular	2.43	0.65-9.00	0.1538
HTA	0.66	0.36-1.19	0.1752
Exposición a humo de leña	1.53	0.85-2.73	0.1483
Anticolinérgico ambulatorio	0.62	0.31-1.22	0.1697
2 agonistas ambulatorios	0.63	0.31-1.24	0.1876
Corticoides ambulatorios	0.57	0.31-1.06	0.0803
Disnea	2.87	1.001-8.22	0.0452
Fiebre	2	1.09-3.64	0.0211
Frecuencia cardiaca	1.01	1.001-1.03	0.0334
Frecuencia respiratoria	1.05	1.001-1.11	0.227
Roncus	1.52	0.81-2.87	0.1841
Oxígeno hospitalario	2.34	1.31-4.19	0.0039
Corticoide inhalado hospitalario	0.59	0.33-1.06	0.0784
Anticolinérgico hospitalario	2.91	1.45-5.83	0.0022
Antibiótico hospitalario	2.25	1.26-3.98	0.0048
Segmentados	1.02	1.001-1.05	0.0113
Linfocitos	0.95	0.93-0.98	0.0030
Proteína C reactiva	1.01	0.99-1.01	0.1226

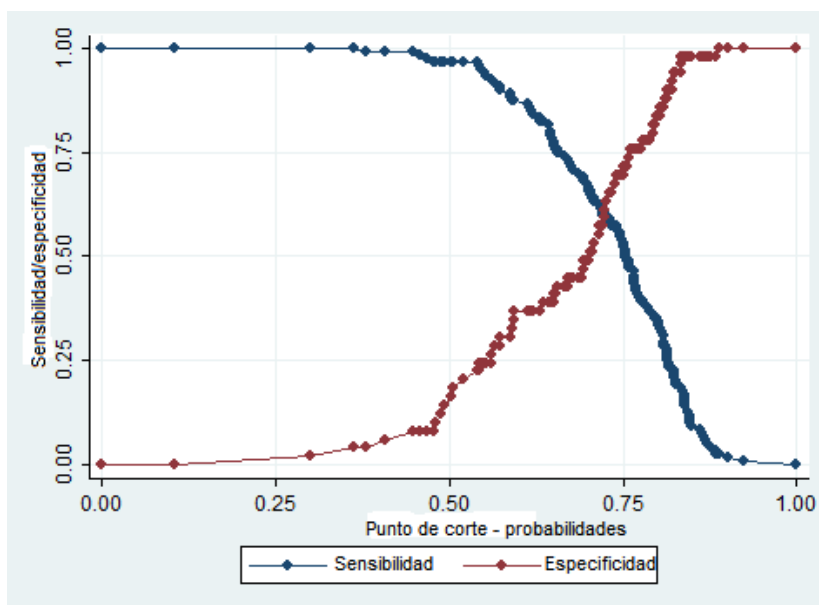


Figura 1. Sensibilidad y especificidad del modelo de predicción

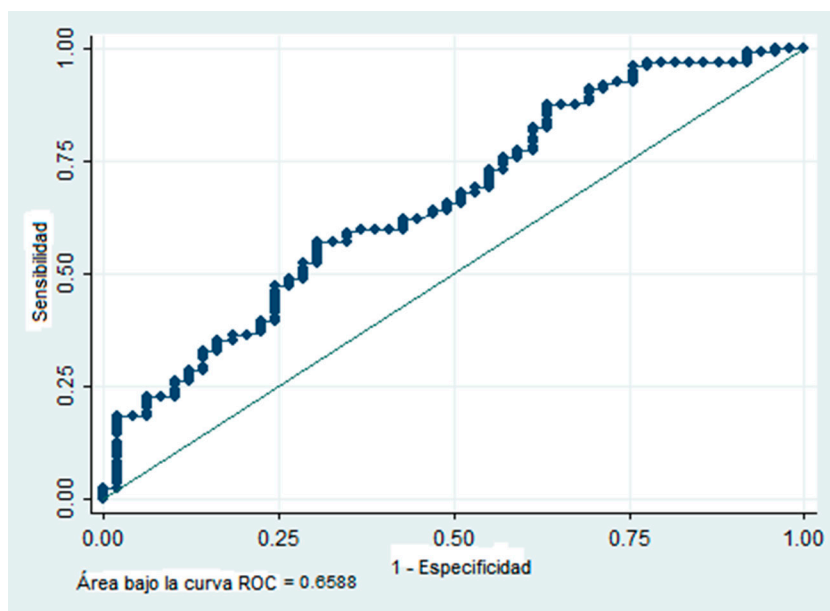


Figura 2. Curva ROC modelo de predicción

Discusión

Dentro de los hallazgos relevantes encontrados en nuestro estudio, la edad promedio de los sujetos estudiados fue 73 años, este dato es similar al encontrado en otros estudios^{9,18,19}. Encontramos asociación positiva entre la edad y duración de la estancia hospitalaria, lo cual, en estudios previos también ha sido relacionado^{7,9}. La mayoría de los individuos estudiados pertenecen al sexo masculino (57.55%), lo cual es un hallazgo similar en otros estudios que ha evaluado factores de riesgo asociados a hospitalización por EPOC^{18,19}.

Cabe resaltar que la estancia hospitalaria en este estudio fue de 12.27 ± 18.59 días, este hallazgo es muy similar al encontrado por C, Terzano, quien durante el seguimiento realizado en su estudio a una cohorte retrospectiva encontró que la duración media de la hospitalización es de 12.25 días⁷.

En nuestro estudio las comorbilidades asociadas más frecuentemente encontradas en los pacientes estudiados fueron la Hipertensión arterial, Falla cardíaca, Enfermedad arterial coronaria y Diabetes mellitus. En el estudio realizado por Manino, se encontró mayor relación entre estancia hospitalaria prolongada e hipertensión arterial²⁰. De igual forma otro estudio realizado por C, Terzano encontró que los pacientes con exacerbaciones de EPOC presentan al menos una comorbilidad durante la hospitalización⁷. Las comorbilidades como enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 son las más asociadas en pacientes hospitalizados por EPOC²⁰ y es el aumento de la concentración de los niveles de glucosa la condición que aumenta la duración de la estancia hospitalaria en exacerbaciones agudas de EPOC²¹. No obstante, en nuestro estudio no fue posible determinar esta asociación, posiblemente debido al tamaño de muestra usado.

Dentro de los síntomas más prevalentes en pacientes con exacerbaciones de EPOC en nuestro estudio encontramos la disnea en el 92.45% de los sujetos estudiados, así como aumento del riesgo de presentar estancia hospitalaria prolongada, en la literatura encontramos estudios previos donde se correlaciona la disnea medida por la escala de mMRC asociada con estancia hospitalaria prolongada, como fue descrito por Angeliki M. Tsimogianni²². Otros estudios como el realizado por Quintana y colaboradores, encuentran peores puntuaciones del grado de disnea durante una exacerbación medida en este caso por la escala de mMRC, son un factor predictivo de una hospitalización prolongada²³.

Otros de los síntomas encontrados con alta frecuencia en nuestro estudio fue la tos y el aumento del volumen del esputo con una frecuencia de (69.81%) y (51.89%) respectivamente, en la literatura encontramos estudios previos que han demostrado la relación positiva entre tos productiva y riesgo

alto de exacerbaciones²⁴, de forma similar en el caso del aumento de volumen del esputo, este síntoma se relaciona con aumento de exacerbaciones moderadas y graves, así como el número de exacerbaciones²⁵. Es relevante mencionar que en nuestro estudio la presencia de fiebre al ingreso hospitalario se relaciona con estancias hospitalarias mayores a 5 días, dato que no había sido reportado previamente en la literatura.

El 22.17% de los individuos reportaron al ingreso haber presentado exacerbaciones previas, lo cual, es una condición que se encuentra asociada con aumento del riesgo de futuras hospitalizaciones^{5,26,28}. En nuestro estudio no se logró determinar la presencia de asociación con esta variable, se requerirán posteriores estudios con mayor tamaño de muestra para definir si en la población colombiana existe riesgo de estancia hospitalaria prolongada en aquellos pacientes con exacerbaciones recurrentes.

Los anticolinérgicos inhalados fueron el medicamento mayormente indicado al ingreso hospitalario (80.19%), en la literatura encontramos que la administración de este medicamento puede reducir las exacerbaciones graves y la mortalidad²⁹. En nuestro estudio el uso de inhaloterapia ambulatoria tuvo tendencia a mostrarse con disminución del riesgo de tener estancias hospitalarias prolongadas, no obstante, no se logró la significancia estadística. Por otro lado, el uso de anticolinérgicos intrahospitalarios se asoció con aumento en la probabilidad de presentar estancia hospitalaria prolongada, sin embargo, consideramos que no es un efecto del medicamento, si no que aquellos pacientes con requerimientos de anticolinérgicos probablemente tengan un peor estado clínico, que requiera mayor tiempo para una adecuada estabilización de la enfermedad y por lo tanto conlleve a estancias hospitalarias prolongadas.

En análisis bivariado encontramos asociación positiva entre el valor de segmentados y estancia hospitalaria prolongada, un hallazgo similar al hallado en otros estudios donde también han encontrado asociación entre niveles elevados de segmentados como factor de riesgo para hospitalizaciones respiratorias en pacientes con diagnóstico de EPOC⁴.

En la literatura encontramos que previamente se han intentado también realizar modelos estadísticos predictores de estancia prolongada posterior a una exacerbación aguda previa, como el modelo realizado por Ying Wang, Knut Stavem, sin embargo, en este estudio se encontró que el modelo estadístico no fue significativo por lo cual no permitía establecer un modelo predictorio¹⁰.

Otros autores ha creado escalas de puntuación que intentan predecir estancias hospitalarias prolongada durante una hospitalización actual, como es el caso de Filia Diamantea MD y asociados quienes diseñaron una escala de puntuación basados en 7 parámetros (AECOPD): tipo de exacerbación de Antonisen, número de exacerbaciones en el año anterior, índice de comorbilidades de Charlson, oxigenación, presión parcial de la PaCO₂ en la gasometría arterial, disnea según la escala de disnea de Borg e historial de insuficiencia respiratoria crónica, puntaje con resultados positivos y considerando que el puntaje, puede ser útil en la práctica clínica³⁰.

En contraste en nuestro modelo de predicción se determinó asociación con la edad, uso de anticolinérgicos de uso intrahospitalario y el número de segmentados en el hemograma de ingreso. Con nuestro modelo se determina una forma sencilla y rápida de determinar aquellos pacientes que van a tener estancias hospitalarias mayores a 5 días. El modelo encontrado, tiene un adecuado ajuste y con un buen patrón de predicción.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentran ser el primer estudio de la región en donde se evalúa la estancia hospitalaria prolongada, lo cual tiene impacto importante en el sistema de salud. Al determinar un modelo de predicción de estancia hospitalaria prolongada, se pueden identificar a priori pacientes que más probablemente pueden tener el desenlace. Se aportan datos importantes, relevantes y propios de los pacientes colombianos, con los que se pueden tomar conductas más idóneas.

En relación con las desventajas del trabajo se menciona el hecho de ser un trabajo retrospectivo, por lo que hay sesgos inherentes, los cuales se intentaron mitigar con la medición más precisa posible de las variables. Adicionalmente la interpretación de los datos debe realizarse con precaución, ya que el estudio fue realizado en una institución de tercer nivel, donde los pacientes presentan mayor grado de complejidad.

Financiación: No se tuvo financiamiento para la realización del presente estudio.

Bibliografía

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2018.
2. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008; 133(2): 343-9.
3. Calle M, Morales B, Rodríguez J. Exacerbación Aguda de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(7): 21-5.
4. Veljanovski J, Ouellette DR. Risk factors for respiratory hospitalizations in a population of patients with a clinical diagnosis of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1061-9.
5. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015; 147(4): 999-1007.
6. Rubinsztajn R, Chazan R. An analysis of the causes of mortality and co-morbidities in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease Analiza przyczyn zgonów i chorób współistniejących u hospitalizowanych chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011; 79(5): 343-6.
7. Terzano C, Colamesta V, Unim B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation: impact of comorbidities on length and costs during hospitalization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21: 3680-9.
8. De la Iglesia F, Valino P, Pita S, et al. Factors predicting a hospital stay of over 3 days in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med*. 2002; 251(6): 500-7.
9. Agboado G, Peters J, Donkin L. Factors influencing the length of hospital stay among patients resident in Blackpool admitted with COPD: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2012; 2(5): 1-10.
10. Wang Y, Stavem K, Dahl F, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 99-105.
11. De Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, et al. Readmissions following an initial hospitalization by COPD exacerbation in Spain from 2006 to 2012. *Respirology*. 2016; 21(3): 489-96.
12. Chen C, Liao K. The Incidence of Deep Vein Thrombosis in Asian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(44): 1-6.
13. Köhler D, Schönhöfer B. Prevalence of Deep-Vein Thrombosis of the Leg in Patients with Acute Exacerbation of Chronic. *Respiration*. 1998; 65: 173-7.
14. Terzano C, Stefano F Di, Conti V, et al. Mixed Acid-Base Disorders, Hydroelectrolyte Imbalance and Lactate Production in Hypercapnic Respiratory Failure: The Role of Noninvasive Ventilation. *PLoS One*. 2012; 7(4): 1-9.
15. Rouzéa A, Cottereau A, Nseir S. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20(5): 525-31.
16. Nseir S, Pompeo C Di, Soubrier S, et al. Impact of Ventilator-Associated Pneumonia on Outcome in Patients With COPD *. *Chest*. 2005; 128: 1650-6.
17. Li F, Sun Z, Li H, Yang T, Shi Z. Factors associated with hospitalisation costs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(4): 458-63.
18. Chan FW, Wong FY, Yam CH, et al. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD in Hong Kong population: Analysis of hospital admission records. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11: 186.
19. Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, et al. Factores asociados a la hospitalización por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(3): 70-6.
20. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32(4): 962-9.
21. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2013; 43(6): 721-4.
22. Tsimogianni AM, Papiris SA, Stathopoulos GT, Manali ED, Roussos C, Kotanidou A. Predictors of outcome after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2009; 24(9): 1043-8.
23. Quintana JM, Unzurrunzaga A, Garcia-Gutierrez S, et al. Predictors of Hospital Length of Stay in Patients with Exacerbations of COPD: A Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2015; 30(6): 824-31.
24. Lindberg A, Sawalha S, Hedman L, Larsson LG, Lundbäck B, Rönmark E. Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death. *Respir Med*. 2015; 109(1): 88-95.
25. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009; 135: 975-82.
26. Sadatsafavi M, Xie H, Etminan M, Johnson K, FitzGerald JM. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One*. 2018; 13(1): 1-11.
27. Wei X, Ma Z, Yu N, et al. Risk factors predict frequent hospitalization in patients with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 13: 121-9.
28. Molinari N, Briand C, Vachier I, et al. Hospitalizations for COPD exacerbations: Trends and determinants of death. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015; 12(6): 621-7.
29. Salpeter S, Buckley N, Salpeter E. Meta-analysis: Anticholinergics, but not b-agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006; 21: 1011-9.
30. Diamantea F, Kostikas K, Bartziokas K, et al. Prediction of Hospitalization Stay in COPD Exacerbations: The AECOPD-F Score. *Respir Care*. 2014; 59(11): 1679-86.