

Niveles de marcadores inflamatorios séricos en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019

Investigadores:

María Lucía Brieva Hoyos
Carolina Díaz Blanco
Julián Santiago Guzmán Rosario
Carlos José Mendoza Mateus
Julianna Margarita Suárez Páez

Asesor de contenido:

Dr. Jorge Luis Quintero

Asesor metodológico:

Dr. Jorge Luis Acosta Reyes



UNIVERSIDAD DEL NORTE
FACULTAD DE MEDICINA
BARRANQUILLA, COLOMBIA
MAYO DEL 2021

PÁGINA DE ACEPTACIÓN

Asesor de contenido

Asesor de contenido

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradecemos a Dios por darnos la vida y a nuestros padres por impulsarnos y apoyarnos incondicionalmente.

Agradecemos al doctor Jorge Acosta, nuestro asesor, por su invaluable colaboración en este proyecto, su ayuda fue pieza clave para el desarrollo del mismo.

A la doctora Tania Acosta por sus recomendaciones y sugerencias.

A el doctor Jorge Quintero por su respaldo y asesoría a lo largo del proyecto.

A nuestra alma mater, la Fundación Universidad del Norte y a el Hospital Universidad del Norte permitirnos realizar este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	9
1. CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	12
2. CAPÍTULO II: DISEÑO METODOLÓGICO	18
2.1 Tipo de estudio	18
2.2 Población de estudio	18
2.3 Muestra	18
2.4 Variables	19
2.5 Recolección de datos	19
2.6 Aspectos Éticos	19
2.7 Procesamiento de datos	20
2.8 Presentación de datos	21
2.9 Análisis de datos	21
3. CAPÍTULO III: RESULTADOS	22
4. CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	27
5. CAPÍTULO V: CONCLUSIONES	30
6. CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES	31
7. CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA	32
8. CAPÍTULO VIII: ANEXOS	35

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Criterios de hospitalización e ingreso a UCR/UCI pág. 15
- Tabla 2.** Indicaciones para VMNI Y VMIpág. 16
- Tabla 3.** Características sociodemográficas de los pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019 pág. 23
- Tabla 4.** Relación entre elevación de biomarcadores séricos y requerimiento de VMNI, VMI y muerte en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019..... pág. 24
- Tabla 5.** Relación entre elevación de biomarcadores inflamatorios séricos con el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019 pág. 25
- Tabla 6.** Relación entre días de estancia hospitalaria y el requerimiento de VMNI, VMI y muerte en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019 pág. 25
- Tabla 7.** Relación entre elevación de biomarcadores séricos y tiempo de evolución del EPOC en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019 pág. 26
- Tabla 8.** Relación entre elevación de biomarcadores séricos y edad en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019pág. 26

LISTA DE GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Flujograma del proceso de selección de muestrapág. 22

LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1.** Cuestionario pág. 35

GLOSARIO

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por la persistencia de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo debido a anomalías de vías aéreas y/o alvéolos usualmente causada por exposición a partículas nocivas o gases.

Biomarcador: cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda ser medido en el cuerpo o que sus productos o influencias puedan predecir el resultado de una enfermedad.

Proteína C reactiva (PCR): proteína plasmática que aumenta su cantidad en la circulación durante inflamación y después de daño a tejidos.

Procalcitonina (PCT): pro hormona peptídica precursora de la calcitonina que normalmente se encuentra en niveles bajos pero es liberada a la circulación en respuesta a la inflamación e infección bacteriana, es un marcador diagnóstico de bacteriemia.

Velocidad de sedimentación globular (VSG): análisis de sangre que revela actividad inflamatoria en el cuerpo.

Glóbulos blancos: tipo de célula sanguínea parte del sistema inmunitario encargadas de defender al organismo de infecciones y ayudar a eliminar residuos y desechos de los tejidos dentro de la cuales se encuentran granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) monocitos y linfocitos.

Ventilación mecánica invasiva (VMI): técnica de administración de respiración artificial mediante al cual se conecta un respirador al paciente mediante un tubo endotraqueal o una traqueostomía.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): técnica de administración de respiración artificial sin la necesidad de intubación endotraqueal.

Índice de comorbilidad de Charlson: sistema de evaluación de la esperanza de vida a los días años, dependiente de la edad y de las comorbilidades del sujeto.

Índice paquete año (IPA): índice resultado de multiplicar el número de cigarrillos que una persona fuma cada día por el número de años que ha estado fumando.

Exposición a Biomasa: exposición a partículas de humo de biocombustibles y contaminantes ambientales.

RESUMEN

Introducción:

Las exacerbaciones del EPOC es el empeoramiento de los síntomas respiratorios que presenta la patología, añadiendo un desenlace variable y múltiples desencadenantes. Los biomarcadores séricos de inflamación (VSG, procalcitonina, glóbulos blancos y PCR) pueden estar asociados a estos aspectos de la enfermedad, así como también a la mortalidad y evolución clínica de la misma. Por tal motivo, se busca describir los niveles de biomarcadores séricos de inflamación en pacientes que presentaron exacerbación de EPOC con requerimiento de VMI, VMNI o fallecidos en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

Metodología:

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo de fuente secundaria (historias clínicas). La población de estudio estuvo representada por pacientes con diagnóstico de EPOC hospitalizados por exacerbación de su patología de base en el Hospital Universidad del Norte durante el año 2019. Las variables a estudiar están agrupadas en macrovariables de las cuales hacen parte: características demográficas, tiempo de evolución del EPOC, antecedentes personales patológicos, antecedente de tabaquismo, biomarcadores séricos en estudio y el desenlace clínico. Se utilizaron tablas de frecuencia para la presentación de resultados y pruebas de significancia estadística para posterior descripción de estos.

Resultados:

La muestra de historias clínicas fue de 85 pacientes, donde la mayoría fue de sexo masculino con un 59%. El antecedente patológico más relacionado con la enfermedad de estudio fue la hipertensión arterial estando presente en un 64% de los pacientes. En cuanto a la relación entre la elevación de los Biomarcadores séricos y el requerimiento de

ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva (VMI) y muerte de los pacientes se encontró que la elevación de la PCR a valores > 6 mg/dl se vio relacionada con la necesidad de VMNI en un 66.7% y de VMI en un 80%. La elevación de los niveles de glóbulos blancos mayor a 10.000 también se vio relacionada con estos desenlaces, presentándose la necesidad de VMNI en un 63.6%, VMI en 80%. Para ambos grupos de variables se encontró un valor p mayor a 0.05 lo que significa que no se evidencian diferencias estadísticamente significativas

Conclusiones:

La exacerbación de EPOC se reporta con mayor frecuencia en pacientes masculinos con edad de 75 años.

Los biomarcadores séricos PCR y glóbulos blancos se elevan en pacientes con exacerbación de EPOC pero su utilidad para caracterizar la enfermedad es controversial.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define como “una enfermedad común, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debido a anormalidades en la vía aérea y/o en los alvéolos” (1). Con respecto a cifras globales, esta se encuentra como la tercera causa de muerte en el mundo, el EPOC provocó 3,2 millones de fallecidos en 2017 y se tiene un estimado de 4.4 millones de muertes para el año 2040 (2), según el estudio PLATINO se encontró una prevalencia del 14.3% en Latinoamérica (3), afectando a personas de todas las clases sociales causando un aumento de los años de vida perdidos de un 13.2% entre 2007 y 2017 (2). En Colombia, el estudio PREPOCOL, realizado en el año 2005, planteó que a nivel nacional la prevalencia de EPOC era del 8.9% en personas mayores de 40 años. Entre los hallazgos se encontró que Medellín era la ciudad con mayor porcentaje de EPOC con un 13.5%, seguida de Bogotá y Cali (8.5%), Bucaramanga (7.9%) y Barranquilla (6.2%) (4).

Los pacientes con EPOC pueden presentar exacerbaciones durante el curso clínico de su enfermedad que se caracterizan por un empeoramiento de los síntomas respiratorios definido como un cambio en la disnea o clase funcional de base del paciente, tos y/o esputo que lleva a la necesidad de utilizar terapia adicional (5), clasificándose en leve, moderada y severa basado en el tratamiento requerido por el paciente, como broncodilatadores, antibióticos, corticoesteroides orales y ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o ventilación mecánica invasiva (VMI) (1). Su causa puede ser de origen infeccioso (bacteriano o viral) o ambiental, siendo más común el origen infeccioso. Las exacerbaciones en el EPOC se relacionan con una mayor mortalidad, mayor deterioro de la función pulmonar y un claro deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (6,7).

Hay múltiples aspectos de la fisiopatología que deben ser tomados en cuenta, como el potencial de acidosis respiratoria aguda, el broncoespasmo, la inflamación e hipersecreción de moco, lo que resulta en un estrechamiento de las vías respiratorias. El trabajo respiratorio aumenta durante una exacerbación como resultado de una mayor resistencia de las vías respiratorias, este aumento crea una mayor demanda de oxígeno lo que va a conllevar a un mayor esfuerzo de los músculos respiratorios, lo que contribuye aún más al estrés fisiológico del paciente. La limitación en el flujo de aire espiratorio no aumenta significativamente durante las exacerbaciones agudas, y la mayoría de las manifestaciones fisiopatológicas son el resultado de un desajuste en la ventilación-perfusión (8).

Una investigación publicada en el American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, estudió la capacidad de 36 biomarcadores para identificar una exacerbación del EPOC y concluyeron que las tres moléculas con mejor rendimiento eran la proteína c-reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor inhibidor progenitor mieloide-1 (FIPM-1). Donde la PCR fue el más selectivo y el que mejor rendimiento mostró para el diagnóstico, con una sensibilidad del 40% y una especificidad del 90% para un punto de corte de 27,6 mg/l, así mismo también llegaron a la conclusión que ninguno de los biomarcadores de forma aislada podría proporcionar un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con la presencia de síntomas importantes del EPOC (disnea, volumen del esputo, purulencia del esputo) (9).

El recuento de glóbulos blancos, específicamente de eosinófilos (≥ 300 células/uL) se relaciona con un mayor riesgo de presentar exacerbaciones de EPOC siendo un 20% de estas de moderada a severa afectación y se propone como criterio para utilizar diferentes tratamientos farmacológicos en esta población (10).

Otro biomarcador sérico que puede ser evaluado es la procalcitonina (PCT) la cual se eleva en caso de infecciones bacterianas y es utilizada para establecer el uso de antibioticoterapia aunque su utilidad aún no está totalmente aprobada (11), se sigue estudiando debido a la tasa de multirresistencia presente en los últimos años, polifarmacia y los costos de esta terapia razón por la cual no se recomienda el uso de antibióticos en pacientes de la población en general (4).

Otro estudio publicado en el año 2019 en BMJ Open Respiratory Research donde se buscaba comprobar si en pacientes con EPOC en estado moderado (FEV1 entre 50 y 70%) existe alguna relación entre el aumento de los niveles séricos de diferentes proteínas, la disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la presencia de exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad, en los resultados, encontró que muchas de las asociaciones no se encontraban claras, y solo se logró concluir que el aumento de la

PCR y el fibrinógeno está asociado con un mayor riesgo de muerte en pacientes con EPOC (12).

Estos pacientes presentan una necesidad de instauración de ventilación mecánica para lograr un descanso de la musculatura del paciente mientras que se trata la causa subyacente de la exacerbación, primeramente se debe instaurar VMNI la cual ha demostrado una disminución en la tasa de intubaciones y de la estancia en UCI, y si está fracasada, es decir si hay un empeoramiento clínico del paciente, al cabo de una hora se debe iniciar VMI (13).

Con el desarrollo de este proyecto se busca proporcionar evidencia clínica de las mediciones de marcadores inflamatorios séricos tales como VSG, procalcitonina, glóbulos blancos y PCR en tres desenlaces clínicos intrahospitalarios específicos en las exacerbaciones de EPOC como los son la muerte y el requerimiento de ventilación mecánica no invasiva e invasiva, con el fin de detectar precozmente pacientes que cursen con exacerbaciones de EPOC basándonos en la medición de los biomarcadores séricos inflamatorios, además de generar conocimiento para establecer líneas de manejo oportunas, eficaces e individualizadas de esta patología de alta prevalencia tanto a nivel mundial como local, mejorando el impacto negativo en quienes la padecen y a su vez contribuyendo a la optimización de recursos médicos disponibles. Esto se busca lograr a través de la descripción de los niveles de biomarcadores séricos de inflamación (VSG, PCT, glóbulos blancos y PCR), la descripción de las características sociodemográficas y enfermedades asociadas en la población de estudio, la identificación de la elevación de biomarcadores séricos inflamatorios según los requerimientos de VMI, VMNI y muerte, la identificación del tiempo de estancia hospitalaria según los requerimientos de VMI, VMNI y muerte, la descripción de las diferencias de la elevación de biomarcadores séricos inflamatorios según el tiempo de evolución del EPOC, edad y tiempo de estancia hospitalaria.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

Definición del evento

Acorde a lo establecido por la guía Gold, EPOC se define como “una enfermedad que se caracteriza por persistencia de síntomas respiratorios, limitación del flujo aéreo debido a una anomalía en la vía aérea y/o alveolo usualmente causada por exposiciones significativas a partículas nocivas o a gases” (1), siempre haciendo énfasis en que es una entidad prevenible y tratable.

Al hacer referencia al término exacerbación, se habla propiamente de una agudización de la patología de base, atribuyendo así la clasificación de su severidad a la escala Anthonisen, “la más usada y aceptada, pues señala la presencia de uno o más de los siguientes criterios: incremento en el volumen de la expectoración, cambio de color (purulencia) en el esputo y empeoramiento de la disnea” (14). Igualmente esta puede clasificarse en leve, moderada o severa teniendo en cuenta cambios en tratamiento basal.

Descripción conceptual de las causas del evento

Las exacerbaciones del EPOC se manifiestan frecuentemente a lo largo del curso de esta enfermedad, su presentación se relaciona a diferentes etiologías, principalmente de origen ambiental o infeccioso.

Las infecciones respiratorias pueden tener un origen viral o bacteriano. Un estudio llevado a cabo en el 2013 con el fin de identificar los principales etiologías de las exacerbaciones se encontró que a nivel viral “el patógeno más común aislado fue *P. aeruginosa* (28.7%), seguido de *H. influenzae* (19.7%), *S. pneumoniae* (16.5%) y *M. catarrhalis* (15.4%). Otros menos comunes son *S. Aureus* y *S. pseudopneumoniae*” (15), durante la exacerbación se

producen diferentes factores como la endotelina I y estrés oxidativo que agravan el estado basal del paciente y se asocian a un aumento significativo de marcadores inflamatorios.

Con respecto a la contaminación del aire, se desconoce el mecanismo fisiopatológico sin embargo, una hipótesis apunta a que la contaminación puede aumentar la susceptibilidad a infecciones virales, las cuales se relacionan firmemente a las exacerbaciones “se muestra que la inhalación de partículas lleva consigo un riesgo relativo de 1.27 en las admisiones hospitalarias por EPOC” (16).

El EPOC causa un deterioro en la función pulmonar como consecuencia de la destrucción y remodelación de las vías respiratorias por la inflamación crónica que es el resultado de una serie de interacciones entre los desencadenantes inhalados en el medio ambiente, el microbioma pulmonar y la respuesta inmune del paciente. Tanto los cambios inflamatorios como el deterioro de la función pulmonar empeoran con cada exacerbación. “La afección patológica temprana se produce por inflamación en los bronquiolos de menos de 2 mm de diámetro, seguida de la remodelación parenquimatosa, las paredes de las vías respiratorias centrales están infiltradas con linfocitos CD8 + que producen un engrosamiento de la pared bronquial”, también se desarrolla necrosis y apoptosis de las células epiteliales y endoteliales, al igual que ocurre la activación de los linfocitos T CD4. A medida que evoluciona la enfermedad, los neutrófilos aumentan de tamaño y liberan elastasa, lo que conlleva a la destrucción del parénquima. “La lesión persistente de las vías respiratorias produce metaplasia escamosa con pérdida de la función ciliar en los segmentos bronquiales afectados. La enfermedad de las vías respiratorias grandes y pequeñas contribuye a la obstrucción del flujo aéreo y a la heterogeneidad de la ventilación”. A lo largo que transcurre la enfermedad se caracteriza por una mayor producción de mucina en las vías respiratorias. Concomitantemente puede desarrollarse hipertensión pulmonar como consecuencia de la pérdida del lecho capilar pulmonar. “La hipoxia crónica produce vasoconstricción, que conduce a cambios estructurales fijos que empeoran la hipertensión pulmonar. A medida que la enfermedad progresa, las exacerbaciones frecuentes de la EPOC contribuyen aún más al aumento de la inflamación pulmonar y la pérdida persistente de la función pulmonar” (17).

Otro aspecto importante de la fisiopatología de la exacerbación es “el potencial de acidosis respiratoria aguda. Pues al administrarse altos niveles de oxígeno inspirado durante el tratamiento de una exacerbación de la EPOC, se revierte la vasoconstricción que normalmente desvía la sangre de las áreas con ventilación inadecuada” produciendo un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión y dando como resultado un aumento agudo en la concentración de CO₂ arterial (8).

El resultado común para una exacerbación, independientemente del estímulo inicial, es una respuesta inflamatoria que se caracteriza por la hipersecreción de moco y constricción del músculo liso y la inflamación de las vías respiratorias combinándose y de esta forma produciendo la tríada clásica de disnea, tos y esputo (18).

Debido a la fisiopatología de la enfermedad durante los últimos años se han planteado los diferentes biomarcadores relacionados con las personas que padecen de EPOC, en los episodios de las exacerbaciones algunos de estos biomarcadores se pueden utilizar para el pronóstico de los pacientes, uno de ellos es la proteína c reactiva (PCR) que comúnmente funciona como biomarcador inflamatorio sistémico y se ha demostrado que esta proteína mantiene una discreta asociación con la severidad de los episodios de exacerbación dando así una ayuda para establecer el pronóstico del paciente (19).

Además de este, otro biomarcador relacionado con el pronóstico en las exacerbaciones del EPOC es la procalcitonina que es una proteína que aumenta marcadamente en procesos de infección bacteriana dando así una posible causa del evento, añadiéndole algún grado de severidad al episodio (20).

Asimismo el recuento de glóbulos blancos es catalogado por algunos estudios un gran predictor de episodios de exacerbación, ya que un recuento de eosinófilos ≥ 300 células/uL que es la célula que mayormente destaca debido a la fisiopatología de la enfermedad, representa un aumento en el riesgo de aparición de uno o más exacerbaciones al año, lo que aportaría un factor adicional para establecer el pronóstico de los episodios (10).

Toda esta fisiopatología mencionada anteriormente nos lleva a la necesidad de instaurar el concepto de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) que no es más que cualquier forma de soporte ventilatorio administrado al paciente sin necesidad de intubación endotraqueal. Este durante los últimos años ha jugado un papel importante en el pronóstico de pacientes que cursan con episodios de exacerbaciones moderadas o severas. Así lo demuestra un estudio publicado en el año 2010 donde pacientes tras un episodio de exacerbación severo o moderado tratados con VMNI son un grupo de mal pronóstico debido a que presentan una alta mortalidad y necesidad de re hospitalización en el año siguiente al alta. En los resultados de este trabajo la probabilidad de supervivencia al año fue de 0,695 (IC95%; 0,589-0,778) (21).

Tratamiento para exacerbación de EPOC

Tomando como referencia la guía GOLD 2019 (Global initiative for chronic obstructive lung disease) Actualmente están disponibles estrategias terapéuticas cuyo objetivo es “minimizar el impacto negativo de la exacerbación y prevenir la presencia de futuros episodios” (1), el tratamiento administrado depende de la clasificación de la exacerbación (leve, moderada y severa) y/o de la severidad de la enfermedad subyacente causante de esta.

Según los diferentes niveles de severidad el tratamiento es el siguiente:

Leve: Broncodilatadores de acción corta

Moderada: Broncodilatadores de acción corta más antibióticos o corticoesteroides orales)

Severa: Hospitalización o visita al servicio de urgencias

Primeramente se le administra oxígeno al paciente, posteriormente se debe establecer si la exacerbación pone en riesgo la vida del paciente o es una exacerbación severa que no representa riesgo inminente, para así poder determinar si es necesario ingresar al paciente a una unidad de cuidados respiratorios (UCR) / críticos (UCI) o si puede ser manejada en el departamento de urgencias o en hospitalización **ver tabla 1.**

Además se debe establecer basado en los criterios si es necesaria la instauración de ventilación mecánica invasiva o no invasiva siendo esta última la primera opción de tratamiento **ver tabla 2.**

Tabla 1. Criterios de hospitalización e ingreso a UCR/UCI.

Criterios de hospitalización	Criterios de ingreso a UCR/UCI
Síntomas severos como: empeoramiento de la disnea, aumento de frecuencia respiratoria, disminución de saturación de oxígeno y confusión y somnolencia.	Disnea severa con respuesta inadecuada a tratamiento inicial
Falla respiratoria aguda.	Cambios en estado mental (confusión, letargia o coma).
Signos físicos de inicio agudo como: cianosis y edema periférico.	Hipoxemia persistente o empeoramiento ($PaO_2 < 40$ mmHg) y/o acidosis respiratoria severa ($pH < 7.25$) a pesar de oxígeno suplementario y ventilación no invasiva.
Falla de respuesta a tratamiento inicial.	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

Presencia de comorbilidades severas como: falla cardíaca, arritmias agudas, etc.	Inestabilidad hemodinámica con necesidad de vasopresores.
Soporte en casa insuficiente.	

Fuente: Global initiative for chronic obstructive lung disease 2019.

Tabla 2. Indicaciones para VMNI y VMI.

Indicaciones para ventilación mecánica no invasiva (VMNI)	Indicaciones para ventilación mecánica invasiva (VMI)
Acidosis respiratoria ($PCO_2 \geq 45$ mmHg y pH arterial ≤ 7.35).	No tolerancia de VMNI o falla de esta.
Disnea severa con signos clínicos sugestivos de fatiga de músculos respiratorios, aumento del trabajo respiratorio o ambas como el uso de músculos accesorios, movimiento paradójico abdominal o retracción de espacios intercostales.	Estatus posterior a parada respiratoria o cardíaca.
Hipoxemia persistente a pesar de oxígeno suplementario.	Disminución de conciencia, agitación psicomotora no controlada con sedación.
	Agitación masiva o vómitos persistentes.
	Inhabilidad persistente para remoción de secreciones respiratorias.
	Inestabilidad hemodinámica severa sin respuesta a líquidos o medicamentos vasoactivos.
	Arritmias supraventriculares o ventriculares severas.
	Hipoxemia que pone en riesgo la vida en pacientes inestables incapaces de tolerar VMNI.

Fuente: Global initiative for chronic obstructive lung disease 2019.

El manejo de las exacerbaciones que no presentan un riesgo inminente para la vida del paciente tienen un manejo diferente el cual consiste en: determinar la severidad de los síntomas mediante paraclínicos como gases arteriales y radiografía de tórax, administrar oxígeno suplementario, obtener serie gases arteriales, gases venosos y tomar oximetría de pulso, se debe monitorizar el balance de fluidos del paciente y establecer la presencia de patologías asociadas como: falla cardíaca, arritmias y tromboembolismo pulmonar.

Se recomienda el aumento de dosis o frecuencia de administración de broncodilatadores de acción corta o la combinación de agonistas B2 de acción corta y anticolinérgicos teniendo en cuenta el uso de espaciadores o nebulizadores cuando este sea apropiado.

La recomendación para el uso de broncodilatadores de larga acción está dada cuando el paciente se encuentra estable.

Otras estrategias mencionadas son el uso de corticoesteroides orales, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular como tromboprolifaxis y antibióticos, estos últimos cuando hay signos de una infección bacteriana (1).

Estado del arte

En el año 2003 en Estados Unidos se realizó un estudio cuyo objetivo fue evaluar de manera estimada la mortalidad intrahospitalaria luego de presentar exacerbaciones en pacientes diagnosticados con EPOC y su relación con diversos factores sociodemográficos. Con respecto a la mortalidad, se encontró que en los hospitales a nivel nacional es del 2,5%, y como factores de riesgo independientes asociadas a esta, se encontraron la edad avanzada, el sexo masculino, las pocas fuentes de ingreso y los pacientes con comorbilidades (22).

En el año 2017 en Tailandia se realizó una investigación cuyo fin era demostrar si se podría encontrar algún tipo de asociación entre el aumento de los biomarcadores séricos inflamatorios y los resultados clínicos en los episodios de exacerbaciones causado por los diferentes patógenos infecciosos. Se compararon los resultados de los pacientes con una estancia en el hospital mayor o igual a 7 días en con aquellos que tuvieron una estancia menor a 7 días, encontrándose que solo se observó de manera clara un aumento de la procalcitonina sérica en los primeros (0,38 ng/ml frente a 0,1 ng/ml; P = 0,035), lo que llevó a concluir que existía una asociación entre estos aspectos (5).

En el año 2019 en BMJ Open Respiratory Research publica un artículo, en el cual se buscaba comprobar si en pacientes con EPOC en estado moderado (FEV1 entre 50 y 70%) existe alguna relación entre el aumento de los niveles séricos de diferentes proteínas y la disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo, las exacerbaciones, las hospitalizaciones y mortalidad. Con respecto a los resultados, se encontró que muchas de las asociaciones no se encontraban claras, y solo se logró concluir que el aumento de la proteína C reactiva y el fibrinógeno está asociado a un mayor riesgo de muerte en pacientes con EPOC (12).

En marzo del presente año el National Institute for Health Research publica un estudio en el cual aplican una POCT (point-of-care testing), que consiste en una prueba de atención rápida utilizando un biomarcador inflamatorio como la PCR que permite determinar cuándo es más probable que se necesiten antibióticos y de esta manera guiar la decisión del tratamiento a seguir. Se obtiene como resultado que los pacientes que cursan con una exacerbación de EPOC y un valor de PCR bajo tienen menos probabilidades de beneficiarse de los antibióticos (23).

En el análisis de dos estudios de cohortes, COPDGene y ECLIPSE se encontró que la combinación de biomarcadores mejoraba el valor predictivo de los desenlaces del EPOC comparado con el uso de variantes clínicas y biomarcadores individuales (24).

CAPÍTULO II

DISEÑO METODOLÓGICO

1. Tipo de estudio:

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo de fuente secundaria dado que la información se obtendrá de historias clínicas y no directamente del paciente.

2. Población de estudio:

2.1 Población Diana: pacientes con diagnóstico de EPOC que consultaron a la urgencia y requirieron hospitalización.

2.2 Población accesible: pacientes con diagnóstico de EPOC hospitalizados por exacerbación de su patología de base en el Hospital Universidad del Norte durante el año 2019.

2.3 Población elegible: de acuerdo a los criterios de selección y exclusión definidos por los investigadores las características de la población elegible es la siguiente:

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad mayor o igual a 45 años.
- Diagnóstico clínico de EPOC previo.
- Pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en el Hospital Universidad del Norte durante el año 2019.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

3. Muestra:

No se hizo un cálculo formal del tamaño de muestra. Se tomaron todos los pacientes con diagnóstico nuevo de EPOC en el año 2019. Después de aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó una población de 85 pacientes **ver gráfico 1**.

4. Variables:

Las macrovariables y variables utilizadas en el estudio son las siguientes:

Características sociodemográficas:

- edad: edad en años
- sexo : sexo del paciente: masculino/femenino

Antecedentes personales patológicos:

- hipertensión arterial: antecedente de hipertensión arterial
- diabetes: antecedente de diabetes
- hipertiroidismo: antecedente de hipertiroidismo
- hipotiroidismo: antecedente de hipotiroidismo
- dislipidemias : antecedente de dislipidemia
- lupus : antecedente de lupus
- artritis reumatoide : antecedente de artritis reumatoide

Tiempo de evolución de la enfermedad:

- Tiempo de evolución de EPOC : tiempo de evolución de EPOC en años

Comorbilidades:

- Índice de comorbilidad de Charlson : cálculo de índice de comorbilidad de charlson

Antecedente de tabaquismo:

- Índice paquete año: cálculo del índice paquete año
- Tabaquismo activo: antecedente de tabaquismo activo
- Exposición a biomasa: antecedente de exposición a biomasa

Marcadores séricos:

- Proteína C reactiva: niveles séricos de proteína C reactiva: 0-6 mg/dl y > 6 mg/dl
- Velocidad de sedimentación globular: medición de la velocidad de sedimentación globular: 0-15 mm/hr y > 15 mm/hr
- Procalcitonina: niveles séricos de procalcitonina: <0.5 ng/dl y 0.5-2 ng/dl
- Glóbulos blancos: niveles séricos de glóbulos blancos: <5000, 5000-10000 y > 10000

Desenlace clínico:

- Tiempo de estancia hospitalaria: tiempo de estancia hospitalaria del paciente

- Ventilación mecánica no invasiva: requerimiento de ventilación mecánica no invasiva
- Ventilación mecánica invasiva: requerimiento de ventilación mecánica invasiva
- Mortalidad: defunción del paciente

Dentro de estas se incluyen variables cuantitativas y variables cualitativas, Las variables dependientes son tiempo de estancia hospitalaria, ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva y mortalidad, siendo el resto de variables mencionadas de tipo independiente.

5. Recolección de datos:

La información de variables de interés fue obtenida de una fuente secundaria correspondiente a las historias clínicas registradas en el hospital de la universidad del norte en el año 2019 de los pacientes escogidos anteriormente a partir de la población elegible, estas fueron verificadas por el personal encargado con el fin de evitar sesgos de información .

Las variables que son objetivo en las historias fueron recopiladas y registradas de manera independiente para ser descritas posteriormente.

6. Aspectos Éticos:

Este estudio acogió los lineamientos planteados en el código de Nuremberg (1947) en el cual se establecen los principios básicos morales, éticos y legales para llevar a cabo la experimentación médica en seres humanos (25), de misma manera se acoge a los principios en los cuales se fundamenta la declaración de Helsinki (1964) y sus versiones actualizadas, que establecen que “El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos)” (26) llevándose a cabo de manera sujeta a normas éticas, promoviendo y velando el respeto a los seres humanos, su salud y derechos (26).

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud colombiano en el artículo 11 del capítulo se considera este estudio como una investigación sin riesgo ya que “se utilizan técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza

ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio” (27).

Según las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con seres humanos elaboradas del CIOMS (Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas) en la pauta número diez se indica que debido a que la investigación representa apenas riesgo mínimo para los participantes no es necesaria la realización de un consentimiento informado (28).

La aprobación del comité de ética se obtuvo después de la reunión efectuada el día 29 de Octubre del 2020, mediante el número de acta No.225 y posterior la aprobación del comité de ética del Hospital Universidad Norte el día 03 de Diciembre del 2020 legalizada en el acta No. 24.

7. Procesamiento de datos:

Se creó un cuestionario utilizando la plataforma de Google forms incluyendo las microvariables definidas previamente, con esto se generó una hoja de cálculos, que fue utilizada como el documento principal para la construcción de la base datos para la investigación. **Ver anexo 1.**

El cuestionario se organizó ajustándose al orden de la información consignada en las historias clínicas para hacer más óptimo su diligenciamiento. En primer lugar, se encuentran las macrovariables sociodemográficas seleccionadas: sexo y edad; se indagó sobre el tiempo de evolución del EPOC medido en años; seguido de los antecedentes personales patológicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo, hipertiroidismo, dislipidemias, lupus, artritis reumatoide) que cuentan con un criterio de clasificación si/no; el índice de comorbilidad de Charlson que se obtuvo por medio de la aplicación MDCalc, dispuesta en diferentes dispositivos electrónicos como móviles o tabletas; antecedente de tabaquismo donde se incluyen IPA y tabaquismo activo; los marcadores séricos en estudio: PCT, PCR, VSG y glóbulos blancos; y finalmente los desenlaces clínicos, este caso, requerimiento de VMI, VMNI y mortalidad. Para los marcadores séricos se estableció un criterio de medición en intervalo para condensar la variabilidad de los datos que se puedan registrar.

La información obtenida fue procesada en el programa IBM SPSS versión 25, donde se codificaron las variables de naturaleza cualitativa como lo son: antecedentes patológicos personales, tabaquismo activo y desenlace clínico. Como siguiente paso, se establecieron los porcentajes y frecuencias de cada variable para posteriormente construir tablas y gráficos acorde a la información para mejorar su acceso y con el fin de facilitar el análisis.

8. Presentación de datos:

Al finalizar el proceso de recolección y procesamiento se continuó con la presentación de los datos consistente en la descripción y análisis de la información recogida para clasificarla en una o más variables, al ser nuestro estudio de naturaleza descriptiva la mejor forma de agrupar la información fue por medio de tablas, que pueden ser univariadas o bivariadas y gráficos o figuras, que a su vez pueden ser tablas de frecuencia o tablas de doble entrada (dependiendo del tipo de variable se establecerá cuál es el método más eficaz para analizar los datos, por ejemplo, si es una variable de tipo cuantitativa o cualitativa discontinua se utilizarán barras simples).

9. Análisis de datos:

Para nuestro estudio, fueron descritas las variables a través de razones, proporciones y porcentajes, para evaluar así su frecuencia. También se utilizaron medidas como la media y la desviación estándar, en las variables cuantitativas, para conocer las variaciones de los distintos datos. En el caso de valores extremos, no se hizo uso de la media y la desviación estándar, en su lugar se utilizó la mediana y el rango intercuartil, que son las medidas que mejor describen dichos valores extremos.

Para describir las características sociodemográficas, edad y sexo, empleamos la media y la desviación estándar, frecuencia y porcentaje, respectivamente. Para describir las enfermedades asociadas en nuestra población de estudio y los biomarcadores séricos se utilizó frecuencia y porcentajes, al igual que para describir los desenlaces.

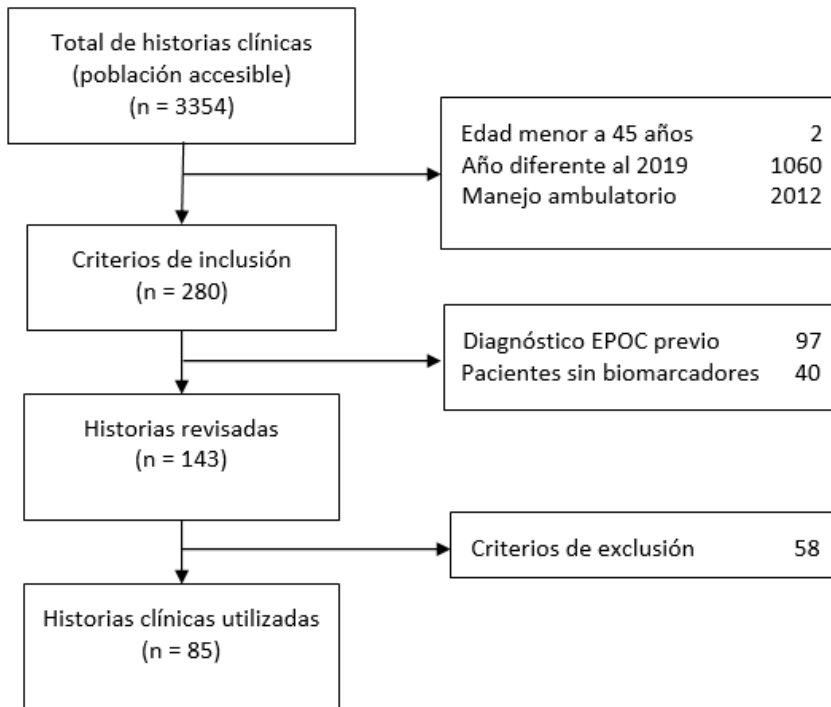
Para buscar diferencias entre los biomarcadores se decidió clasificar los pacientes según la necesidad de ventilación mecánica en No Ventilación mecánica, Ventilación mecánica no invasiva, Ventilación mecánica invasiva. Según la estancia hospitalaria en <7 días y ≥7 días, y de acuerdo con el tiempo de evolución del EPCO en ≤10 años y >10 años. Se compararon la frecuencia de biomarcadores en cada grupo con una prueba de χ^2

CAPÍTULO III

RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 85, determinado por el número de individuos que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión dentro de los pacientes con diagnóstico nuevo de EPOC en el año 2019. **Ver gráfico 1.**

Gráfico 1. Flujograma del proceso de selección de la muestra



En la muestra de 85 pacientes, se encontró una media de edad de 75, 4 años con una desviación estándar de 9.7 y el 58.8% (n=50) eran masculinos. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial. En relación a las variables relacionadas con EPOC, se registró un IPA mayor o igual a 20 en 34 pacientes correspondiente a un 40% de la población; el hábito tabáquico se encontraba activo en 4.7% (n=4) frente a un 72,9% (n= 62) que refirió ser ex tabaquista; el tiempo de evolución del EPOC fue agrupado en un periodo menor a 10 años, y mayor o igual a 10 años, mostrando datos de frecuencias de 17.6% (n=15) y 8.2% (n=7), respectivamente. Las características principales que incluyen: edad, sexo, comorbilidades, IPA, exposición a biomasa, IPA, tabaquismo activo y años de evolución del EPOC se muestran en la tabla 3. **Ver tabla 3.**

Tabla 3. Características sociodemográficas de los pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

	n = 85	%
Sociodemográficos		

Edad	75,4 (9,7)	
Sexo		
Masculino	50	58,8
Femenino	35	41,2
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	54	63,5
Diabetes Mellitus	14	16,5
Hipotiroidismo	4	4,7
Dislipidemias	4	4,7
IPA		
<20	12	14,1
≥20	34	40
No registra	39	45,9
Exposición a biomasa		
Si	11	12,9
No registra	74	87,1
Tabaquista activo		
Si	4	4,7
No	62	72,9
No registra	19	22,4
Tiempo de evolución EPOC		
<10 años	15	17,6
≥10 años	7	8,2
No registra	63	74,1

Fuente: propia

Biomarcadores séricos:

En cuanto a la relación entre la elevación de los Biomarcadores séricos y el requerimiento de VMNI y VMI de los pacientes se encontró que la elevación de la PCR a valores > 6 mg/dl se vio relacionada con la necesidad de VMNI en un 66.7% (n=6) y de VMI en un 80% (n=4)

La elevación de los niveles de glóbulos blancos mayor a 10.000 también se vio relacionada con estos desenlaces, presentándose la necesidad de VMNI en un 63.6% (n=7) y VMI en 80% (n=4)

Para ambos grupos de variables se encontró un valor p mayor a 0.05 lo que significa que no se evidencian diferencias estadísticamente significativas

Los Biomarcadores VSG y procalcitonina no fueron medidos en los pacientes incluidos en el estudio por lo cual no se pudo realizar análisis con estas variables. **Ver tabla 4.**

Tabla 4. Relación entre elevación de biomarcadores séricos y requerimiento de VMNI, VMI y no requerimiento en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

Biomarcadores séricos	No VM (n:53) n (%)	VMNI (n:11)	VMI (n:5)	Valor p*
PCR				
0-6 mg/dl	13 (24.5)	3 (33.3)	1 (20)	0.82
>6 mg /dl	40 (75.5)	6 (66.7)	4 (80)	
Glóbulos blancos				
<5000	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0.581
5000-10000	34 (47.8)	4 (36.4)	1 (20)	
>10000	33 (49.3)	7 (63.6)	4 (80)	

Figuras son número de pacientes con porcentaje entre paréntesis.

No VM: no ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; PCR: proteína C reactiva.

*prueba de Chi²

Fuente: propia.

Estancia hospitalaria:

En lo referente a los días de estancia hospitalaria se encontró que el 71.7% (n=61) de los participantes permanecieron menos de 7 días en el hospital, por lo tanto, la minoría de los participantes, 7% (n=6) tuvo una duración de estancia hospitalaria superior a 7 días.

En cuanto a la elevación de biomarcadores inflamatorios séricos en relación con el tiempo de estancia hospitalaria <7 días se evidenció aumentos en los niveles de PCR (>6 mg/dl) y de glóbulos blancos (>10000) en un 73.8% (n= 45) y 50% (n=38) de los pacientes evaluados respectivamente. Asimismo ocurrió en los pacientes con estancia hospitalaria >7 días, en los cuales hubo un aumento en los niveles de PCR (>6 mg/dl) en el 55.6% (n=5) de estos y en los niveles de glóbulos blancos (>10000) en el 66.7% (n=6). Es pertinente mencionar que en el grupo de pacientes con estancia hospitalaria >7 días no se evidenciaron cifras de glóbulos blancos inferior a 5000 **Ver tabla 5.**

Tabla 5. Relación entre elevación de biomarcadores inflamatorios séricos con el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

Biomarcadores séricos	Estancia hospitalaria <7 días (n:61)	Estancia hospitalaria >7 días (n:6)	Valor p*
PCR			
0-6 mg/dl	16 (26.2)	1 (16.7)	1
>6 mg/dl	45 (73.8)	5 (55.6)	
Glóbulos blancos			
<5000	2 (2.6)	0 (0)	0,602
5000 -10000	36 (47.4)	3 (33.3)	
>10000	38 (50)	6 (66.7)	

Figuras son número de pacientes con porcentaje entre paréntesis.

PCR: proteína C reactiva.

*prueba de Chi²

Fuente: propia.

Estableciendo una relación entre los días de estancia hospitalaria (<7 días y >7 días) con el requerimiento de VMNI, VMI y muerte, se encontró que el 72.7% (n= 8) de los pacientes que necesitó de VMNI tuvo una estancia hospitalaria inferior a los 7 días. También se encontró que la mayoría de los pacientes que requirieron VMI permanecieron menos de 7 días en el hospital, es decir, el 80% (n=4). Finalmente, el estudio arrojó que el único paciente que falleció tuvo una estancia hospitalaria mayor a 7 días **ver tabla 6.**

Tabla 6. Relación entre días de estancia hospitalaria y el requerimiento de VMNI, VMI y muerte en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

Días de estancia hospitalaria	VMNI (n:11)	VMI (n:5)	MUERTE (n:1)
<7 días	8 (72.7)	4 (80)	0 (0)
>7 días	3 (27.3)	1 (20)	1 (100)

Figuras son número de pacientes con porcentaje entre paréntesis.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Fuente: propia.

Tiempo de evolución de EPOC:

Pasando a la relación de la elevación de biomarcadores séricos con respecto al tiempo de evolución, que fue agrupado en mayores a 10 años y menores o iguales a 10 años, encontramos que la elevación de la PCR a valores >6 mg/dl se vio relacionada en un 100%

(n=11) con los pacientes que presentaban 10 años o menos con la enfermedad y en un 80% (n=4) en aquellos que tenían más de 10 años con la enfermedad. La elevación de glóbulos blancos mayor a 10000 también se vio relacionada con el tiempo de evolución. Presentando un 73.3% (n=11) en los pacientes con 10 años o menos y un 71.4% (n=5) en aquellos con más de 10 años de evolución de la patología. El valor p en este caso no pudo ser medido porque la variable presenta muchos datos perdidos. **Ver tabla 7**

Tabla 7. Relación entre elevación de biomarcadores séricos y tiempo de evolución del EPOC en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

Biomarcadores séricos	≤ 10 años (n:11) n (%)	>10 años (n:5) n (%)
PCR		
0-6 mg/dl	0 (0)	1 (20)
>6 mg/dl	11 (100)	4 (80)
Glóbulos blancos		
<5000	0 (0)	0 (0)
5000-10000	4 (26.7)	2 (28.6)
>10000	11 (73.3)	5 (71.4)

Figuras son números de pacientes con porcentajes entre paréntesis.
PCR: proteína C reactiva.

Fuente: propia.

En cuanto a la relación entre la elevación de biomarcadores séricos y la edad de los pacientes que fue agrupada pacientes con edad menor o igual a 75 años y mayores de 75 años, se encontró relacionada la elevación de la PCR >6 mg/dl en un 68.8% (n=22) en aquellos con edad menor o igual a 75 años y en un 80% (n=28) en los mayores de 75 años. La elevación de glóbulos blancos mayor a 10000 estuvo relacionada en un 57.5% (n=23) en los pacientes menores o con 75 años de edad y en un 46.7% (n=21) en los mayores de 75 años de edad. **Ver tabla 8**

Tabla 8. Relación entre elevación de biomarcadores séricos y edad en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de EPOC en el Hospital Universidad del Norte en el año 2019.

Biomarcadores séricos	≤ 75 años (n:32) n (%)	>75 años (n:35) n (%)	Valor p*
PCR			
0-6 mg/dl	10 (31.3)	7 (20)	0,29
>6 mg/dl	22 (68.8)	28 (80)	
Glóbulos blancos			
<5000	1 (2.5)	1 (2.2)	0,59
5000-10000	16 (40)	23 (51.1)	
>10000	23 (57.5)	21 (46.7)	

Figuras son números de pacientes con porcentajes entre paréntesis.

PCR: proteína C reactiva.

*prueba de Chi²

Fuente: propia.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

En esta investigación encontramos que los pacientes que requieren hospitalización por una exacerbación del EPOC son en su mayoría hombres de edad avanzada. Esto coincide con lo esperado por la fisiopatología de la enfermedad, que requiere una larga exposición al humo de tabaco para su aparición, esto ha sido descrito en un estudio realizado en Tailandia, publicado en el año 2017 (5). A su vez, identificamos que la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en este grupo de pacientes. De igual manera ha sido mencionado por una investigación realizada en Países Bajos con una mayor muestra (29).

Las variaciones de los marcadores séricos en la exacerbación de EPOC son amplias, de acuerdo a características propias de cada individuo. La mayoría del grupo de participantes presentó una elevación de la PCR, definida con un valor sérico mayor a 6 mg/dl, resultados concordantes con un estudio similar para el que niveles mayores de 10mg/dl fue una constante en todos los grupos con EPOC, comparado con controles (30). El análisis de dos grandes cohortes (COPDGene y ECLIPSE) demostró que el uso de múltiples biomarcadores mejoran el valor predictivo de los desenlaces clínicos en pacientes con EPOC, a comparación con su evaluación individual, principalmente la PCR en conjunto con el fibrinógeno muestran una fuerte asociación con la mortalidad (24). Otro hallazgo consistente en distintos estudios, es que este aumento de la PCR no se relaciona con el riesgo de severidad de la exacerbación (moderada o severa) (12). De la misma manera, no es de utilidad en la distinción entre virus o bacterias como agentes etiológicos de la exacerbación (31). Gunasekaran, K y otros, enfatizan en la necesidad de realizar una PCR a todos los pacientes con exacerbación de EPOC, por su beneficio para la predicción del requerimiento de una mayor estancia hospitalaria (32). Recientemente un estudio prospectivo observacional, demostró que la tasa de detección de virus respiratorios en pacientes hospitalizados con exacerbaciones del EPOC está fuertemente asociada con la temperatura corporal y el nivel de PCR, siendo esta la medida de la respuesta inflamatoria del huésped. Igualmente, lo anterior refuerza que los virus respiratorios representan gran proporción de los agentes causales en las exacerbaciones del EPOC y podrían usarse como herramienta en la práctica clínica para guiar un manejo antiviral dirigido. Cabe resaltar, que el comportamiento de la PCR fue similar en el grupo donde se detectaron únicamente virus y el grupo con detección mixta (virus y bacterias), lo que hace responsable al componente viral de la asociación con la PCR y la temperatura (33).

En lo referente a la elevación de glóbulos blancos en nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes presentó valores mayores a 10.000 glóbulos blancos , siendo esto coherente con lo descrito en la fisiopatología de la enfermedad donde se presenta una disminución de la función pulmonar debido a la destrucción y remodelación de las vías respiratorias, gracias a una serie de interacciones entre los desencadenantes inhalados en el medio ambiente, el microbioma pulmonar y la respuesta inmune del paciente (17), según un estudio realizado en Corea del Sur otro factor que influye en la elevación de los glóbulos blancos sería la presencia de tabaquismo activo gracias a que se ha descrito que solo la presencia de este factor puede tener un efecto mayor en la elevación de los glóbulos blancos que la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades en el paciente (34).

La elevación de los glóbulos blancos es un hallazgo consistente en distintos estudios donde se evidencia su relación con la presencia de exacerbaciones más no aporta datos sobre el empeoramiento de la función pulmonar del paciente (35) pero si se evidencia una relación con una estancia hospitalaria mayor a 7 días (5,30).

Con respecto a la PCT, destaca que no fue un laboratorio incluido en la evaluación de ningunos de los participantes. La evidencia muestra que los niveles de PCT se elevan ante escenarios de infección aguda, esto se corrobora en múltiples estudios los cuales concluyen que se encuentran mayores niveles de este péptido en pacientes con neumonía en comparación con aquellos con diagnóstico de exacerbación de EPOC (36), igualmente esta alza se presenta con valores significativamente mayores en pacientes con cultivos positivos en comparación con resultados negativos (37). Se han desarrollado protocolos para el inicio de antibióticos basados en niveles de PCT, sin embargo hay recomendaciones contradictorias al respecto. Un metanálisis plantea que las terapias guiadas por PCT limitan la exposición a antibióticos sin repercutir en desenlaces clínicos tales como efectividad del tratamiento, re-exacerbación, re-hospitalización o mortalidad (38). Mientras otro estudio más reciente, demuestra una baja seguridad en emplear estrategias basadas en PCT y promueve el uso de antibioticoterapia para aminorar la mortalidad en 3 meses (39).

De igual forma la VSG tampoco fue un biomarcador enviado a los pacientes del estudio, y la evidencia bibliográfica muestra que la elevación de este solo nos indica la presencia de un proceso inflamatorio y no brinda información sobre el pronóstico del paciente (40).

Finalmente, en cuanto a lo referente con VMNI y VMI se encontró que de los pacientes evaluados sólo una pequeña parte requirió intervención con VMNI y VMI. Asimismo es pertinente afirmar que el uso de estas alternativas de manejo en el presente estudio no se

pueden asociar a la duración de estancia hospitalaria puesto que sólo una minoría de los participantes que lo requirieron permanecieron hospitalizados 7 días o más a diferencia de otros estudios donde por medio de la relación entre estas variables se establecieron resultados estadísticamente significativos ($P < 0.004$) (5). En relación con el tiempo de estancia hospitalaria y la elevación de los niveles de biomarcadores inflamatorios séricos se estableció que en ambos grupos de pacientes (estancia hospitalaria < 7 días y > 7 días) se elevaron los niveles de PCR y glóbulos blancos. Por lo tanto y al igual que en otros estudios no se pudo asociar el aumento de los niveles de PCR con un mayor tiempo de estancia hospitalaria o incremento en la mortalidad (5).

Limitaciones

Varias limitaciones del estudio ameritan discusión. En primer lugar, durante el proceso de recolección de información en las historias clínicas, en repetidas ocasiones la calidad del dato era insuficiente generando un subregistro de antecedentes clínicos del paciente. En segundo lugar, a ningún individuo incluido en el estudio se le fue ordenado niveles de PCT y/o VSG por lo que fue imposible evaluar el impacto de dichos biomarcadores en la exacerbación de la patología.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

La exacerbación de EPOC se reporta con mayor frecuencia en pacientes masculinos con edad de 75 años.

Los requerimientos de VMI y VMNI se relacionan mayormente con la elevación de PCR > 6 mg/dl y glóbulos blancos > 10.000. Sin embargo, los requerimientos de estas alternativas de manejo no se pueden asociar con la duración de estancia hospitalaria >7 días.

Tanto en pacientes mayores o menores de 75 años de edad se puede notar una marcada relación con la elevación de la PCR >6 mg/dl , con respecto a los glóbulos blancos se evidencia una elevación > 10000 en pacientes con edad menor o igual a 75 años.

Los biomarcadores séricos PCR y glóbulos blancos se elevan en pacientes con exacerbación de EPOC pero su utilidad para caracterizar la enfermedad es controversial.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar un estudio con mayor población, estos datos iniciales se consideran datos exploratorios. Así mismo, aconsejamos un adecuado diligenciamiento de las historias clínicas para obtener información completa y de calidad para prevenir sesgos de información y así conseguir resultados más precisos. Por último recomendamos el uso de otros biomarcadores inflamatorios séricos además de la PCR, que de hecho, su función es limitada en lo referente a la predicción de resultados clínicos y no permite establecer una asociación con las causas de la exacerbación (5). Entre estos biomarcadores sugerimos el uso de la procalcitonina, que puede ser de gran ayuda para predecir el pronóstico de pacientes hospitalizados con exacerbación de EPOC ya que su elevación se relaciona con la gravedad de esta, duración de estancia hospitalaria y mortalidad, reduce el uso innecesario de antibióticos y además sirve como guía para establecer la causa de dicha exacerbación (5).

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. Cureus. 2019;
2. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257–66.
3. Miravittles M, Menezes A, López Varela MV, Casas A, Ugalde L, Ramirez-Venegas A, et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: The LASSYC observational study. *Respir Med [Internet]*. 2018;134(November 2017):62–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.018>
4. DeSalud M. Enfermedad pulmonar obstructiva. Vol. 41, Ministerio de salud. 2014.
5. Kawamatawong T, Apiwattanaporn A, Siricharoonwong W. Serum inflammatory biomarkers and clinical outcomes of COPD exacerbation caused by different pathogens. *Int J COPD*. 2017;12:1625–30.
6. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2304–14.
7. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Allen J, Cooper D, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *n engl j med*. 2011;8(8):689–98.
8. Bates CG, Cydulka RK. 49 - Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Second Edi. *Emergency Medicine, 2/e*. Elsevier Inc.; 2020. 405-413.e1 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-3548-2.00049-5>
9. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867–74.
10. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037-2047.e10.
11. Creamer AW, Kent AE, Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: Use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy. *Breathe*. 2019;15(4):296–304.
12. Celli BR, Anderson JA, Brook R, Calverley P, Cowans NJ, Crim C, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: A substudy of the randomised SUMMIT trial. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):1–8.

13. García Vicente E, Sandoval Almengor JC, Díaz Caballero LA, Salgado Campo JC. Ventilación mecánica invasiva en EPOC y asma. *Med Intensiva*. 2011;35(5):288–98.
14. Gayoso Cervantes O. Manejo de la exacerbación aguda en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 2009.
15. Domenech A, Puig C, Martí S, Santos S, Fernández A, Calatayud L, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect*. 2013 Dec 1;67(6):516–23.
16. Wedzicha JA. Exacerbations: Etiology and pathophysiologic mechanisms. In: *Chest*. American College of Chest Physicians; 2002. p. 136S-141S.
17. Horowitz HW. 67 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones agudas [Internet]. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Elsevier España, S.L.U.; 2020. 838–846 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9022-917-0/00067-6>
18. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease- ClinicalKey [Internet]. [cited 2020 Apr 1]. Available from: https://ezproxy.uninorte.edu.co:2083/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-0a488c94-2bf0-47db-8abc-669cb48f67b0?scrollTo=%23inline-reference-17
19. Díaz O, Parada A, Ramos C, Klaassen J, Díaz JC, Andresen M, et al. Proteína C reactiva en la EPOC y su relación con la gravedad de la enfermedad, las exacerbaciones y las comorbilidades. *Rev Med Chil*. 2012;140(5):569–78.
20. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2018;12(1):10–5.
21. Echave-Sustaeta J, Comeche Casanova L, García Luján R, Sayas Catalan J, Gómez de la Cámara A, López Encuentra A. Pronóstico tras una agudización grave de la EPOC tratada con ventilación mecánica no invasiva. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(8):405–10.
22. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1180–6.
23. Francis NA, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Sewell B, et al. Journals Library C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT Health Technology Assessment. *Health Technol Assess*. 2020;24(15).
24. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):1–10.

25. Mainetti JA. Código De Núremberg. *Etica Médica*. 1947;1:2.
26. WMA. Riesgos , Costos y Beneficios. *El D del Col Am Dent*. 2014;81(3):14.
27. De Salud M. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 (Octubre 4). 1993.
28. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, [Internet]. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. 2016. 136 p. Available from: www.paho.org
29. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):1–17.
30. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Role of infection. *Med Princ Pract*. 2008;17(3):202–8.
31. Chang CH, Tsao KC, Hu HC, Huang CC, Kao KC, Chen NH, et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. *Int J COPD*. 2015;10:767–74.
32. Gunasekaran K, Ahmad M, Rehman S, Thilagar B, Gopalratnam K, Ramalingam S, et al. Impact of a positive viral polymerase chain reaction on outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):1–9.
33. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;45(1):76–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092214>
34. Kim TH. Systemic white blood cell count as a biomarker for chronic obstructive pulmonary disease: Utility and limitations. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(3):313–5.
35. Fattouh M, Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2014;63(4):799–804. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.06.011>
36. Çolak A, Yilmaz C, Toprak B, Aktoğu S. Procalcitonin and CRP as Biomarkers in Discrimination of Community-Acquired Pneumonia and Exacerbation of COPD. *J Med Biochem*. 2017;36(2):122–6.
37. Tanrıverdi H, Örnek T, Erboy F, Altınsoy B, Uygur F, Atalay F, et al. Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Procalcitonin, C-reaktivem Protein und vom Neutrophilen/Lymphozyten Quotienten bei der Vorhersage von bakteriellen Infekten

- bei hospitalisierten Patienten mit akuter Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lun. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(19–20):756–63.
38. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: A meta-analysis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2017;26(143). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0073-2016>
 39. Daubin C, Valette X, Thiollière F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018;44(4):428–37.
 40. Heidari B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Casp J Intern Med.* 2012;3(2):428–35.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario

EPOC- HUN

Recolección información para base de datos

*Obligatorio

Día de ingreso

Tu respuesta

Edad *

Tu respuesta

Sexo *

Masculino

Femenino

Tiempo de evolución de EPOC en años

Tu respuesta

¿Antecedente personal de hipertensión arterial?

Sí

No

¿Es el paciente tabaquista activo?

- Si
- No
- no registra

IPA

Tu respuesta _____

Índice de comorbilidad de Charlson

Tu respuesta _____

Niveles procalcitonina sérica

- < 0.5 ng/dl
- 0.5 - 2 ng/dl
- No registra

Niveles proteína C reactiva (PCR) - sérica

- 0-6mg/dl
- >6mg/dl
- No registra

