



# Estratificación de riesgo de EPOC en el departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas en Julio-Agosto del 2018

## **Autores:**

- Prof. Adj. Dr. Daniel Murillo.
- Br. Imanol Inchauspe.
- Br. Nicolás Larrosa.
- Br. María José Meneses.
- Br. Maximiliano Milán.
- Br. Kevin Schenck.
- Br. Jennifer Silveira.

**Director del Departamento de Emergencia: Prof. Dr. Fernando Machado.**

**INDICE:**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN:.....</b>	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:.....</b>	<b>9</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>NORMAS ÉTICAS.....</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>17</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....</b>	<b>18</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>19</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>20</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>23</b>

## **RESUMEN**

Es sabido que dentro de los motivos de consulta en un departamento de emergencia, las causas respiratorias son de las enfermedades más prevalentes. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad con elevada frecuencia a nivel mundial y en Montevideo, donde se observó una prevalencia del 20% (PLATINO). La EPOC, como veremos más adelante, es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad. Uno de los factores que incide en ambos aspectos, es la frecuencia y la severidad de sus descompensaciones agudas.

Se ha visto que una de las consultas más frecuentes en los departamentos de emergencia es la descompensación aguda de la EPOC. Estas pueden ser debidas a diversas causas, tanto infecciosas como no infecciosas, siendo las infecciosas las más frecuentes. Dentro de las causas infecciosas, la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) y la neumonía aguda comunitaria (NAC) representan el mayor porcentaje de descompensaciones. Se realizará un estudio observacional, analítico y prospectivo en pacientes que estén cursando una EABC con el objetivo de identificar variables clínicas y paraclínicas (analíticas) que pudieran estar relacionadas con una mala evolución: necesidad de ventilación no invasiva (VNI), intubación orotraqueal (IOT), asistencia respiratoria mecánica (ARM), ingreso a un centro de tratamiento intensivo (CTI) y/o muerte.

**Palabras clave:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación aguda, estratificación de riesgo, departamento de emergencia, relación neutrófilos/linfocitos, relación plaquetas/linfocitos, clearance de lactato.

## **INTRODUCCIÓN:**

La EPOC se caracteriza por una condición crónica de inflamación de la vía aérea, asociado a la presencia de síntomas respiratorios y limitación al flujo espiratorio (1) La EPOC se asocia con una alta mortalidad y morbilidad; en USA, fue la tercera causa de muerte en 2011 (2). La exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) es una condición que se relaciona con un deterioro agudo de los síntomas respiratorios lo que lleva a un cambio en el tratamiento crónico habitual (1). La EABC se caracteriza desde el punto de vista clínico, por un cambio en la cantidad y/o las características de la tos y/o la expectoración, sin evidencia de consolidación parenquimatosa pulmonar en un estudio imagenológico de tórax. Estos episodios agudos poseen una influencia negativa e independiente sobre el pronóstico de los pacientes portadores de EPOC, llevando a un aumento en la frecuencia de padecer nuevas agudizaciones, reduciendo la calidad de vida, la actividad física, generando una aceleración en la pérdida de función pulmonar, aumentando la mortalidad asociada a la enfermedad y generando un gran costo económico, no solo para el paciente, sino para todo el sistema de salud (3-5). Por su parte, la EABC es una de las causas más importantes de hospitalización en pacientes con EPOC, y contribuye significativamente a la mortalidad de estos (6). Considerando el rol preponderante de la EABC en el pronóstico de la EPOC, una estratificación del riesgo asociado a muerte, de forma temprana y precisa, es de alta relevancia en la evaluación clínica de estos pacientes, así como de gran ayuda en la toma de decisiones como por ej., el lugar de tratamiento y la intensidad del mismo, lo que es de gran ayuda en la gestión adecuada de los recursos médicos. La posibilidad del uso de parámetros clínicos, radiológicos o de laboratorio, así como de biomarcadores, orientados al análisis del riesgo de mortalidad, podría ser de gran ayuda para el médico clínico, en la toma de decisiones referentes a la solicitud de exámenes de valoración, la decisión de hospitalización, y la intensidad del tratamiento requerido.

En la actualidad se utiliza la escala de estratificación de riesgo propuesta por las guías de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2018 (GOLD) (7), las que tienen un carácter retrospectivo, y se basan en la intensidad del tratamiento que se requirió para tratar al paciente con EABC. GOLD plantea 3 niveles de severidad: Leve (tratadas con tan solo broncodilatadores de corta acción, SABD); moderado (tratadas con SABD más antibióticos y/o corticosteroides sistémicos); severo (el paciente requiere hospitalización o tiene que acudir al servicio de urgencias).

De lo anteriormente mencionado surge la idea de buscar parámetros que se relacionen con los distintos grados de severidad que permitan tomar decisiones terapéuticas de manera oportuna, en lo que refiere al mejor tratamiento farmacológico y al sitio donde tratar al paciente.

Basándonos en esto es que nos planteamos las siguientes interrogantes:

¿Es posible utilizar variables clínicas, paraclínicas y/o analíticas para crear una escala de estratificación del riesgo precoz para evolución desfavorable (ingreso a CTI, muerte) en pacientes cursando una exacerbación aguda de la EPOC?

¿Hay algún tipo de relación entre la relación neutrófilos/linfocitos (neutrophil/lymphocyte ratio (**NLR**)), relación plaquetas/linfocitos (platelet/lymphocyte ratio (**PLR**)) y el **clearance de lactato** con la evolución en estos pacientes?

### MARCO TEÓRICO

La EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo espiratorio, que es debida a anormalidades a nivel de la vía aérea y/o a nivel de los alvéolos causada usualmente por la exposición significativa a partículas o gases nocivos.

La EPOC es actualmente la cuarta causa de muerte a nivel mundial. Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2012, un 6% de las muertes a nivel global. Representa un importante problema de la salud pública que es tanto prevenible como tratable. La EPOC es una causa mayor de morbilidad crónica y mortalidad a través del mundo; muchas personas sufren de esta enfermedad y mueren prematuramente por la enfermedad o sus complicaciones.

La EPOC está asociada con una carga económica significativa. En la Unión Europea se estima que el costo directo total de las enfermedades respiratorias es alrededor del 6% del total del presupuesto de salud, siendo EPOC responsable del 56% del costo de las enfermedades respiratorias (39). En los Estados Unidos el costo estimado directo de la EPOC es \$32 billones y el costo indirecto \$20.4 billones (40). De la totalidad de lo gastado por el sistema de salud para la EPOC, las exacerbaciones agudas son las responsables del mayor porcentaje del gasto. Las exacerbaciones agudas de la EPOC se encuentran entre las principales causas de hospitalización en USA y son las que producen los mayores costos para la enfermedad.

Una exacerbación aguda es un evento complejo usualmente asociado con un incremento de la inflamación de la vía aérea, aumento en la producción de moco y un marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen a un aumento de la disnea, que es el síntoma clave de una exacerbación. Otros síntomas incluyen cambios en la cantidad y/o características de la expectoración, aumento de la tos y sibilancias (3). Es necesario realizar diagnóstico clínico diferencial de EABC de otras patologías de la esfera cardiovascular (Síndrome Coronario Agudo, insuficiencia Cardíaca Congestiva, Tromboembolismo Pulmonar); como también de la esfera respiratoria (Neumonía

Aguda Comunitaria, Neumonía Intrahospitalaria). Todos estos eventos (incluyendo la EABC) por sí solos, al presentarse en agudo pueden desencadenar la descompensación de la enfermedad de base.

Se pueden clasificar a las descompensaciones de la EPOC en infecciosas y no infecciosas. Se define una descompensación como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que tiene un impacto negativo en la función pulmonar y determina un riesgo aumentado de presentar nuevas descompensaciones, ensombreciendo el pronóstico y la calidad de vida del paciente. Las descompensaciones de causa infecciosa representan el 80% del total de las exacerbaciones agudas. Dentro de estas se pueden diferenciar en infecciones bacterianas (50%) siendo los agentes más frecuentemente aislados *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis*, *Pseudomona aeruginosa* (en enfermedad avanzada); infecciones virales (30%) causadas por Rhinovirus, Parainfluenza, Virus sincicial respiratorio, Metapneumovirus humano, Adenovirus; otras infecciones (20%) *Chamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Las causas no infecciosas de la descompensación de la EPOC representan un 20% del total de las exacerbaciones y son causadas principalmente por contaminación ambiental, exposición a bajas temperaturas, mala adherencia al tratamiento o causas desconocidas.

Las EABC son eventos importantes en el manejo de la enfermedad porque estas impactan negativamente en el estado de salud, aumentan las hospitalizaciones, y aumentan el progreso de la enfermedad. La EABC se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que dan como resultado la necesidad de tratamiento adicional. (1)

La limitación crónica al flujo aéreo que es característica de la EPOC es causada por una mezcla de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima pulmonar (enfisema). La inflamación crónica causa daños estructurales, estrechamiento de la pequeña vía aérea y destrucción del parénquima pulmonar que lleva a la pérdida del acoplamiento alveolar a la pequeña vía aérea y disminuye la elasticidad pulmonar. La disfunción mucociliar es característica de la enfermedad. La limitación al flujo aéreo es usualmente medida por espirometría.

La espirometría se define como el análisis de los volúmenes pulmonares y flujos aéreos bajo circunstancias controladas, obteniéndose mediante una espiración lo más intensa, rápida y prolongada posible, tras una inspiración forzada. Una vez realizada esta operación podemos obtener una gráfica de volumen/tiempo y una gráfica de flujos/volumen. Los parámetros que se miden son:

- Capacidad vital forzada (Forced Vital Capacity) (FVC): volumen de aire expulsado mediante una espiración forzada.

- Volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo (Forced Espiratory Volume) (FEV1): volumen de aire expulsado en el primer segundo de la espiración forzada.
- Relación FEV1/FVC: relación porcentual entre FEV1 y FVC. No debe ser confundido con el índice de Tiffeneau (relación FEV1/VC), dado que en circunstancias patológicas la FVC puede ser inferior a la VC debido al colapso dinámico de la vía aérea
- Flujo espiratorio máximo entre el 25% y el 75% de la FVC (Forced Espiratory Flow 25-75) (FEF25-75%): relación entre el volumen expulsado entre el 25 y el 75% de la FVC y el tiempo que se ha tardado en expulsarlo.
- Flujo espiratorio máximo o flujo pico (Peak Espiratory Flow) (PEF): máximo flujo conseguido durante la espiración forzada.

Los valores de la espirometría se pueden expresar como valor absoluto o en porcentaje sobre el valor teórico de referencia. Se considerarán patológicos cuando se encuentren por debajo de los valores que se establecen como normales. Estos valores son diferentes para los distintos parámetros estudiados. Para FVC y FEV1, el 80%; para FEV1/FVC entre el 70 y el 85% y para el FEF25-75, el 60%. En la EPOC existe una alteración ventilatoria obstructiva de la pequeña vía aérea. Característicamente existe una disminución de FEV1, FEV1/FVC (el valor hallado ha de ser menor del 70% para confirmar el diagnóstico de EPOC) y FEF25-75%. La FVC se encontrará normal o ligeramente disminuida. El valor de FEV1 postbroncodilatador se utiliza para clasificar la obstrucción según GOLD en leve (>80%), moderada (>50%<80%), grave (>30%<50%) y muy grave (<30%) (13).

La implicancia de diversos biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR), ha sido investigada en las exacerbaciones de EPOC, la cual puede predecir la frecuencia y la gravedad de la exacerbación. La PCR es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. Es inducida por la interleucina 6 (IL-6), IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas. La PCR se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando éstos cesan. No presenta diferencias por sexos. Se encuentra normalmente en concentraciones séricas < 0,1-0,2 mg/dl. Sin embargo, puede elevarse a valores entre 0,2 y 1 mg/dl debido a ciertas condiciones clínicas que cursan con un grado leve de inflamación, como osteoartritis, obesidad, tabaquismo, fallo renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y/o enfermedad periodóntica. Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8 hs y alcanzan un pico máximo a las

48 h para luego descender rápidamente, con una vida media de eliminación promedio entre 4 y 9 hs. Por lo cual, puede tener utilidad como marcador evolutivo en las EABC, debido a que como fue mencionado anteriormente se asocia con un aumento de la inflamación sistémica y de las vías respiratorias, la cual empeoran los síntomas clínicos, disminuyendo la función pulmonar y requiriendo tratamientos hospitalarios en estos pacientes.

Dos biomarcador de especial interés en nuestro estudio comprenden la relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) y la relación plaquetas/linfocitos (RPL). Ambos indican el estado de inflamación sistémica. Se definen como el recuento numérico y cociente de neutrófilos sobre linfocitos y plaquetas sobre linfocitos respectivamente. Tanto RNL como RPL son indicadores de la respuesta inmune general ante diversos estímulos de estrés y juegan un papel importante en la evaluación pronóstica de una serie de enfermedades, que incluyen cánceres malignos, infarto de miocardio, neumonía adquirida en la comunidad y embolia pulmonar aguda. Sin embargo, se han presentado datos limitados sobre la relación entre NLR / PLR y los resultados clínicos de pacientes hospitalizados con exacerbación aguda de EPOC (EAPOC) (10).

Otro de los biomarcadores novedosos que podrían ayudar a predecir la evolución de los pacientes que cursan una EABC es el clearance de lactato. Los niveles de lactato se han utilizado ampliamente como un marcador de la perfusión tisular alterada en pacientes críticamente enfermos. Recientemente, se investigaron las funciones del aclaramiento de lactato y lactato en varias condiciones críticas, que incluyeron sepsis, trauma, paro cardíaco e insuficiencia respiratoria. Se propuso predecir la mortalidad por todas las causas en estos pacientes, sin embargo, se desconoce su alteración en las exacerbaciones de la EPOC. Existe correlación entre el aclaramiento de lactato a la sexta hora (CL6) desde el ingreso a urgencias y el pronóstico del paciente que cursa un shock séptico.

En base a lo anteriormente mencionado es que se destaca la importancia de contar con una escala de estratificación que permita predecir de manera significativa cuales pacientes van a tender a evolucionar desfavorablemente definiendo esto como la necesidad de ventilación no invasiva (VNI), necesidad de intubación orotraqueal (IOT)/asistencia respiratoria mecánica (ARM), uso de vasopresores y muerte. De esta manera sería posible tomar decisiones terapéuticas fundamentadas que disminuyan la morbi-mortalidad de la exacerbación aguda así como también los gastos para el sistema de salud.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General:**

Identificar pacientes que consultan con Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas y mediante la toma en cuenta de variables clínicas y analíticas poder realizar una estratificación de riesgo precoz tanto en la consulta inmediata como en la internación y asociarlas a la evolución clínica de la enfermedad.

### **Objetivos Específicos:**

Confirmar el diagnóstico de EPOC a través de la realización de Espirometría en aquellos pacientes que consultan con una EABC o con sintomatología que nos orienta a dicho diagnóstico, que sean fumadores de larga data, mayores de 40 años y que no cuenten con diagnóstico Espirométrico de EPOC previo al momento de la consulta.

A través de los resultados de la paraclínica solicitada a los pacientes diferenciar y poder descartar las exacerbaciones que son a causa infecciosa de las que no.

Mediante el análisis de variables clínicas y analíticas como es la relación N/L, P/L, Clearance de lactato, PCR y  $\alpha$ 1 Antitripsina, realizar una estratificación de riesgo que nos permita diferenciar qué grupos de pacientes tienen mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente en la internación inmediata y que grupos no, diferenciándolos en Leve, Moderado, y Severo.

Realizar el seguimiento de los pacientes que ingresan a internación a sala de medicina general y a Unidad de Cuidados Intermedios, evaluando la paraclínica y los parámetros clínicos.

## METODOLOGÍA

- ❖ Características de la población: Se realizará un estudio longitudinal, observacional, analítico y prospectivo en pacientes EPOC que consulten en el departamento de Emergencias del Hospital de Clínicas cursando una exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) en los meses de julio a agosto del 2018. Se incluirán todos los pacientes mayores de 40 años; con diagnóstico de EPOC confirmado por espirometría ( $VEF1/CVF < 0.7$  post BD, GOLD 2018); con historia de BC/disnea de esfuerzo (DE) de larga data, que consulten en el dpto. emergencia en la fecha descrita con clínica compatible con EABC (criterios de GOLD 2018). Se excluirán los menores de 40 años; pacientes sin diagnóstico de EPOC a la consulta y que no se corrobore espirométricamente la enfermedad antes del alta; pacientes que presenten diagnóstico imagenológico de NAC (RxTx o TC de tx); pacientes que no acepten participar en la investigación. Estos pacientes se seguirán los primeros 7 días de su internación donde el objetivo primario será determinar aquellos pacientes que requieran la necesidad de requerimiento de vasopresores o de ventilación invasiva o no invasiva, el ingreso a CTI o la muerte.
- ❖ Espirometría: Todos aquellos pacientes que tengan o hayan tenido exposición factores de riesgo, clínica compatible EPOC (BC y/o disnea de larga data) y consulten en el Departamento de Emergencia con cuadro clínico compatible con EABC y que no tengan un diagnóstico previo espirométrico de EPOC según GOLD 2017, se realizará una espirometría con objetivo diagnóstico previo al alta. Ha sido demostrado que la espirometría previo al alta hospitalaria en un paciente que cursó una EABC, no tiene diferencias en el resultado espirométrico comparada a una espirometría realizada a las 8 semanas.
- ❖ Variables a analizar: Las variables en un principio se van a recolectar mayoritariamente a partir de los datos de la historia clínica (HC) del paciente, pero, de no encontrarse la totalidad de las variables requeridas en la HC del paciente, se realizará una entrevista con el mismo. Previamente a la recolección de los datos requeridos, se informará al paciente con respecto a la investigación y se solicitará la firma de un consentimiento informado verbal y escrito. Se analizarán variables clínicas, radiológicas, gasométricas y analíticas, estas se detallan en la tabla x.

Variable clínicas	Definición	tipo de variable
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cualitativa Nominal
Nº de exacerbaciones	Aumento transitorio de los síntomas de la enfermedad.	Cuantitativa discreta
Estado conciencia (Glasgow)	<p>Escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia.</p> <p>Apertura ocular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Espontánea (4 puntos)</li> <li>➤ A la orden (3 puntos)</li> <li>➤ Ante un estímulo doloroso (2 puntos)</li> <li>➤ Ausencia de apertura ocular (1 punto)</li> </ul> <p>Respuesta verbal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Orientado correctamente (5 puntos)</li> <li>➤ Paciente confuso (4 puntos)</li> <li>➤ Lenguaje inapropiado (3 puntos)</li> <li>➤ Lenguaje incomprensible (2 puntos)</li> <li>➤ Carencia de actividad verbal (1 punto)</li> </ul> <p>Respuesta motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Obedece órdenes correctamente (6 puntos)</li> <li>➤ Localiza estímulos dolorosos (5 puntos)</li> <li>➤ Responde al estímulo doloroso pero no localiza (4 puntos)</li> <li>➤ Respuesta con flexión anormal de los miembros (3 puntos)</li> <li>➤ Respuesta con extensión anormal de los miembros (2 puntos)</li> </ul>	Cualitativa ordinal

	➤ Ausencia de respuesta motora (1 punto)	
Frecuencia cardiaca (FC)	Número de contracciones del corazón o pulsaciones en un minuto.	Cuantitativa discreta
Frecuencia respiratoria (FR)	Número de respiraciones que realiza un ser vivo en un minuto.	Cuantitativa discreta
Temperatura axilar (C°)	Nivel de temperatura corporal medido en la región axilar por medio de un termómetro.	Cuantitativa continua
Saturación arterial de O <sub>2</sub> (SaO <sub>2</sub> )	Medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Cuantitativa discreta
Diuresis	Proceso de secreción y eliminación de líquido urinario del riñón en 24 horas.	Cuantitativa continua

<b>Variable imagenológicas</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de Variable</b>
Radiografía de tórax (RxTx)	técnica diagnóstica que permite obtener una imagen del tórax utilizando rayos X a dosis muy bajas	Cualitativa nominal
Tomografía axial computada (TAC)	Procedimiento para el que se usa una computadora conectada a una máquina de rayos X a fin de crear una serie de imágenes detalladas del interior del cuerpo	Cualitativa nominal

<b>Variables gasométricas</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>
Presión arterial de O <sub>2</sub>	cantidad de oxígeno que hay disuelto en la sangre arterial.	Cuantitativa Continua
Presión arterial de CO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub> es la presión parcial de dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) en la sangre arterial	Cuantitativa Continua

pH	Coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa.	Cuantitativa Continua
Clearance de lactato	$(\text{lactato}^{\text{llegada a emergencia}} - \text{lactato}^{\text{6 horas}}) \times (100/\text{lactato}^{\text{llegada a emergencia}})$ .	Cuantitativa Continua

<b>Variables analíticas</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>
Hemograma → Neutrófilos → Linfocitos → Plaquetas → RNL → RNP → PCR	Descripción y número de las diversas clases de células que se encuentran en una cantidad determinada de sangre y de las proporciones entre ellas.	Cuantitativa Continua
Función renal → Azoemia → Creatininemia	Analítica empleada para evaluar el funcionamiento de los riñones	Cuantitativa Continua
Funcional y enzimograma hepático. → Tiempo de protrombina → Bilirrubina Total → Bilirrubina Indirecta → Bilirrubina Directa → Transaminasas	Analítica empleada para evaluar el funcionamiento del hígado	Cuantitativa Continua

- ❖ Antecedentes personales: se destacará la presencia de los siguientes antecedentes a modo de ayudar a definir el terreno de la población en estudio.
- Tabaquismo actual o previo,
- Índice paquete año (IPA)
- Asma
- Factores de riesgo cardiovascular: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión arterial (HTA), Dislipemia
- Insuficiencia renal crónica

Se solicitará consentimiento informado a todos los participantes de la investigación, en el cual se le informará verbalmente y por escrito en qué consiste dicha investigación, su libre participación, los riesgos y beneficios de la misma, así como los nombres de los investigadores y las vías de comunicación con los mismos.

Con respecto a los pacientes del extremo más grave que al momento de la recolección de datos no puedan firmar el consentimiento informado porque presenten depresión de conciencia, se solicitará el mismo a un familiar de primer grado referente.

### **NORMAS ÉTICAS**

Nuestra propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética de la investigación del Hospital de Clínicas en Junio del corriente año. El mismo nos habilita a analizar las variables clínicas, radiológicas, gasométricas y analíticas extraídas en su totalidad de la historia clínica de los pacientes seleccionados previo consentimiento informado verbal y escrito en aquellos que aceptaron participar en la investigación libre y voluntariamente.

La extracción de los datos fue completamente anónima, por lo cual ningún dato identificatorio de los pacientes es evidenciado en el proyecto, manteniéndose condiciones extremas de confidencialidad.

## **RESULTADOS**

En total, 20 pacientes con EABC cumplieron con nuestros criterios de inclusión y participaron en este estudio. De la totalidad de pacientes incluidos, el promedio de edad es de 62.7 años, de los cuales 15 (75%) son hombres y 5 (25%) mujeres. La totalidad de los pacientes se sometieron a una radiografía de tórax, en la cual ninguna evidenció una imagen compatible con infección del parénquima pulmonar (neumonía aguda comunitaria).

En cuanto a los antecedentes personales que presentan, el 100% son tabaquistas, con un IPA promedio de 52, el 33% presenta HTA, el 16% Diabetes y el 10% Asma. De los valores espirométricos que obtuvimos, el valor medio del FEV1 fue de 57.4 % y del FEV1/CVF 55.4%, por lo cual presentaban una limitación moderada del flujo de aire, con un estadio II en la clasificación de GOLD (ver tabla 1).

No fue posible recolectar la totalidad de las variables analizadas en todos los pacientes debido a la compleja dinámica de trabajo donde se realizó el estudio.

A pesar de esto fue posible recolectar datos suficientes para lograr resultados significativos, teniendo en cuenta que en salud se admite como válido hasta un 30% de ``missing data``. En la gráfica 1 se muestran los resultados de los datos recolectados.

Los pacientes incluidos fueron clasificados de acuerdo a su severidad; aquellos que no requirieron ingreso hospitalario y fueron dados de alta desde el servicio de emergencia fueron clasificados como leves, siendo el 45% de los pacientes, con una media de edad de 61,1. Los que fueron clasificados como moderados, fueron aquellos que requirieron ingreso hospitalario a sala de cuidados moderados, siendo el 35% con una media de edad de 59,9. El grupo clasificado como severos, fue un 20% con una media de edad de 68 años. Éstos, requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos, asistencia ventilatoria mecánica y/o vasopresores y muerte.

Con las variables analizadas se realizó una regresión logística con el fin de intentar predecir cuál de ellas es buena predictora de que el paciente evolucione desfavorablemente. Para cumplir con los criterios requeridos para realizar la regresión logística se decidió combinar los grupos moderados y severos para así comparar dos grupos: Leve vs Moderado+Severo. En primera instancia se hizo un análisis univariado de cada una de las variables en el cual dieron significativas las variables RNL, RPL, la PCR y la SatO<sub>2</sub>, con un valor p de 0.0470, 0.0404, 0.0432, 0.0385 respectivamente. A continuación se realizó un análisis multivariado con las cuatro variables que dieron valores significativos en el análisis univariado el cual arrojó resultados significativos para una única variable: la PCR, con valor p 0.0394, con una media de  $56.95 \pm 56$  mg/L.

Con esto se puede decir que los valores de PCR predicen la evolución de un paciente con una EABC de manera significativa. Este estudio no contempla la posibilidad de establecer un punto de corte para esas variables, para ello son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes.

El OR ajustado para esta variable es 1.030388 con un intervalo de confianza de límite inferior de 1.00399445 y límite superior de 1.051707.

En cuanto a las variables analizadas, la mediana de RNL y RPL en los pacientes con EABC fueron 6.89513 y 159.2571429 respectivamente. Mientras que la media para RNL y RPL fue de  $7.21 \pm 5.13$  y  $184.18 \pm 114$  respectivamente.

Por otro lado, se realizó otro enfoque del análisis estadístico, en vistas a valorar primariamente si estas variables presentan un comportamiento normal o no; para ello se realizó el test de Shapiro-wilk.

Con respecto a la PCR:

El test de Shapiro-wilk no dió significativo, por lo cual se puede asumir el supuesto de normalidad y, por lo tanto, se puede aplicar el test de t de student para muestras independientes. El mismo muestra una diferencia significativa entre los grupos leves y el grupo moderado-severo, con una media de  $13.37 \pm 3.70$  mg/l para el primero y de  $88, 65 \pm 16.97$  mg/l para el segundo (p 0.021) (Grafico2). Cabe destacar que para el análisis de la variable PCR en el grupo leve se descarto el valor más alto, considerado como un outlier.

Con respecto a los índices RNL y RPL:

No se puedo asumir la normalidad con el test de Shapiro-Wilk para estas variables, por lo que se decidió realizar un test no paramétrico como el test de Mann-Whitney. En el mismo, en vez de la comparación de las medias de cada grupo, se debe realizar la comparación de las medianas de cada uno, dado que no se puede cumplir el supuesto de normalidad. Como resultado se encontró una media de  $3 \pm 1.84$  para el grupo de los leves y de  $9 \pm 0.966$  para el grupo de moderados-severos, con respecto a la variable RNL y, con respecto a el índice RPL, una mediana de  $105 \pm 37.40$  en los leves y de  $234 \pm 26.16$  en los moderados-severos, encontrándose diferencias significativas para ambas variables en cada uno de los grupos en donde existen diferencias significativas con un valor p en cada uno  $<0.05$  de 0.02 y 0.03. (Gráficos 3 y 4)

## **DISCUSION**

La EAEPOC es un evento agudo durante el curso clínico de la EPOC, y se asocia significativamente con los resultados clínicos de los pacientes con EPOC al empeorar los síntomas clínicos, la disminución de la función pulmonar y el aumento de la mortalidad. La identificación de un biomarcador simple y confiable que pueda evaluar con precisión el riesgo de mortalidad durante la hospitalización por EAEPOC es de gran importancia para el manejo de los pacientes y la asignación racional de los recursos médicos. En este estudio encontramos que los niveles de PCR en suero fueron estadísticamente significativos para predecir una evolución desfavorable de la exacerbación o muerte. La PCR es un estimulador clásico de la inflamación y se ha utilizado para evaluar inflamación sistémica y el pronóstico en pacientes con EPOC. En nuestro estudio se puede ver un marcado aumento de PCR cuanto más grave se encuentra los pacientes.

En referencia al RNL y RPL creemos que contando con un número de pacientes mayor podría haber sido estadísticamente significativo para predecir evolución desfavorable de los pacientes.

## **LIMITACIONES**

Este estudio presentó diversas limitaciones. En primer lugar y principalmente destacamos el escaso número de pacientes que participaron en el estudio. Esto fue debido al corto periodo de tiempo con el que se contó para la recolección de datos y el hecho de que se realizará en un solo centro de salud, lo que limita tanto la cantidad como la calidad del estudio. De la misma manera, solo se incluyeron pacientes descompensados por EABC, excluyendo otras infecciones respiratorias o causas no infecciosas, condicionando así la cantidad de potenciales pacientes que podrían haber participado de la investigación. Por otra parte al comienzo del estudio se pretendió demostrar la importancia del clearance de lactato al ingreso y a las 6 hrs del mismo pero al llevar esto a la práctica fue algo difícil de obtener dejando esta variable que tanto interesaba describir sin significancia estadística demostrable.

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

Este estudio sugiere que los niveles de PCR aumentan cuanto mayor sea la gravedad del paciente.

Es un marcador pronóstico simple y utilizado en la práctica clínica diaria, para evaluar evolución de los pacientes que cursan una EABC.

Como ya se mencionó, el número de pacientes es bajo y no nos permitió demostrar con un nivel de significancia aceptable otras variables.

Dado el bajo número de pacientes en los grupos moderado y severo, se decidió unificarlos para comparar, el estudio de las variables, con el grupo

Cabe destacar que es la primera vez que un estudio de estas características se realiza a nivel nacional y que sería de mucha importancia continuar en un futuro avanzando con la investigación.

## **AGRADECIMIENTOS**

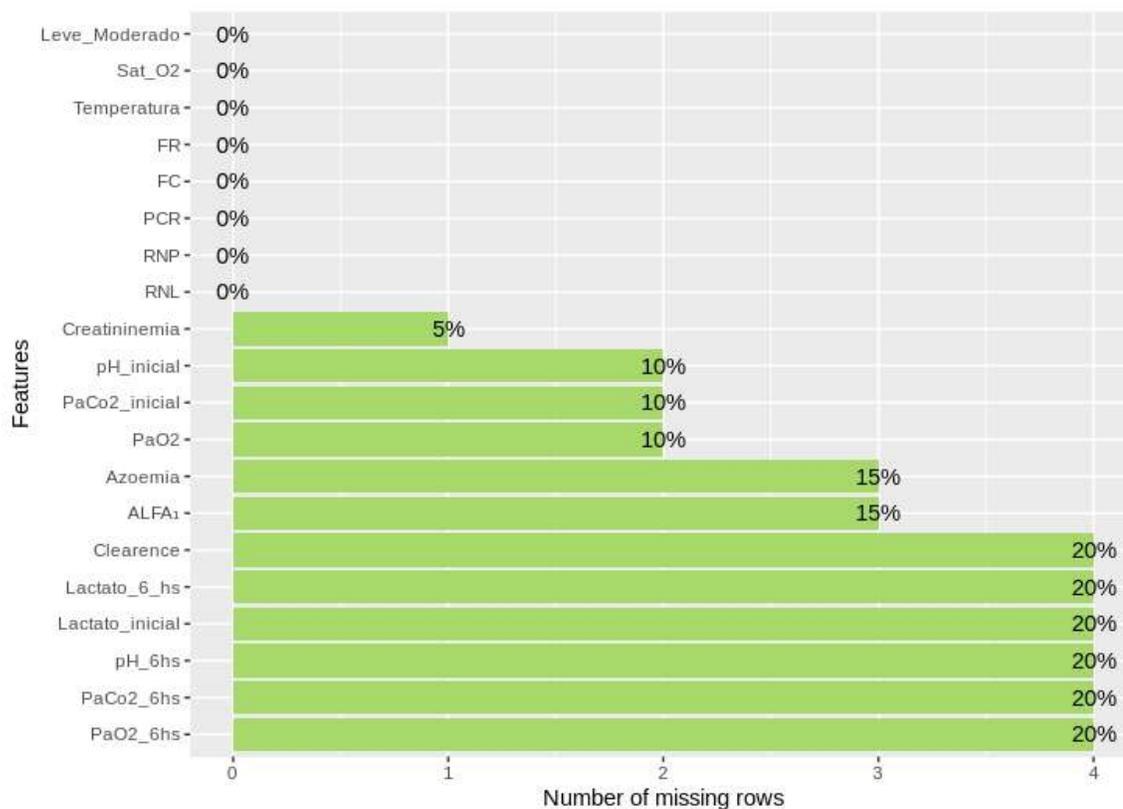
Queremos agradecer a los médicos residentes y estudiantes internos del departamento de Emergencia por recibirnos innumerable cantidad de veces en el servicio y cooperar con buena disposición en la inclusión de pacientes a la investigación así como también con la solicitud de paraclínica necesaria para la misma.

A la cátedra de Métodos Cuantitativos por brindarnos las instancias necesarias para el asesoramiento de los datos recolectados y especialmente a la docente Valentina Colistro quien nos brindó en reiteradas oportunidades instancias de consultas que fueron de gran ayuda para el procesamiento de los datos, pilar fundamental de la investigación.

Por último, a nuestro tutor Daniel Murillo, quien confió en nosotros para llevar a cabo su proyecto de investigación, agradecerle por su constancia profesional, su paciencia y escucha cada vez que requerimos su atención.

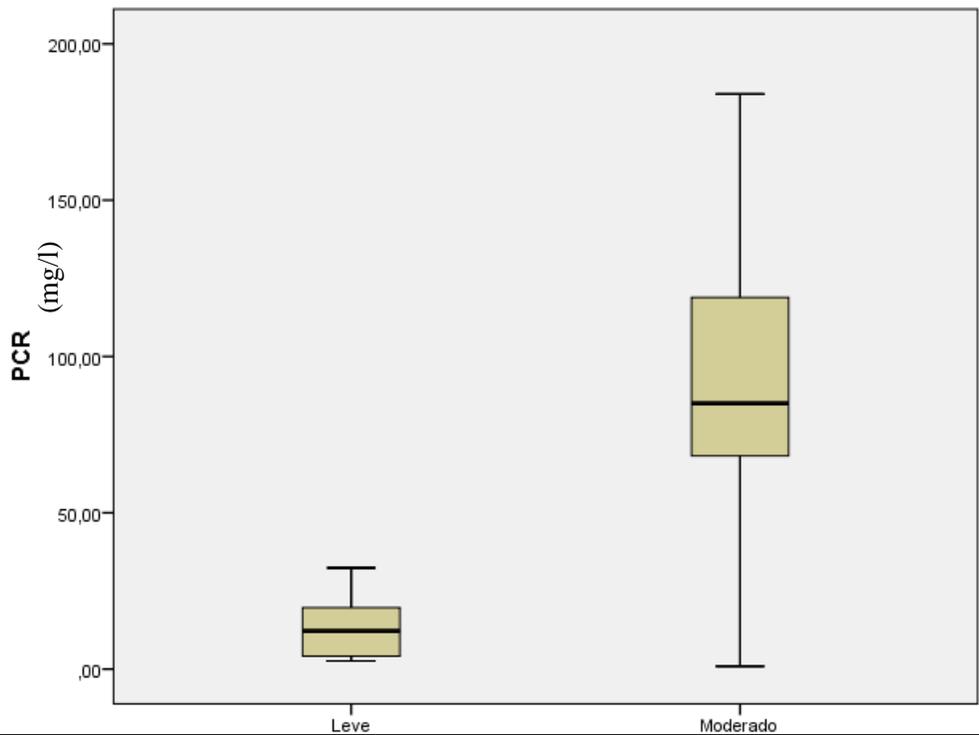
## ANEXOS

Tabla 1. Análisis Descriptivo de los pacientes			
	Leve	Moderado	Severo
<b>Edad</b>	61.1	59.9	68
<b>Sexo (H/M)</b>	5/4	6/1	4/0
<b>Antecedentes</b>			
<b>Personales:</b>	2	3	1
<b>-HTA</b>	2	1	
<b>-DM</b>		2	
<b>-Asma</b>	9	7	4
<b>-Tabaquismo</b>			

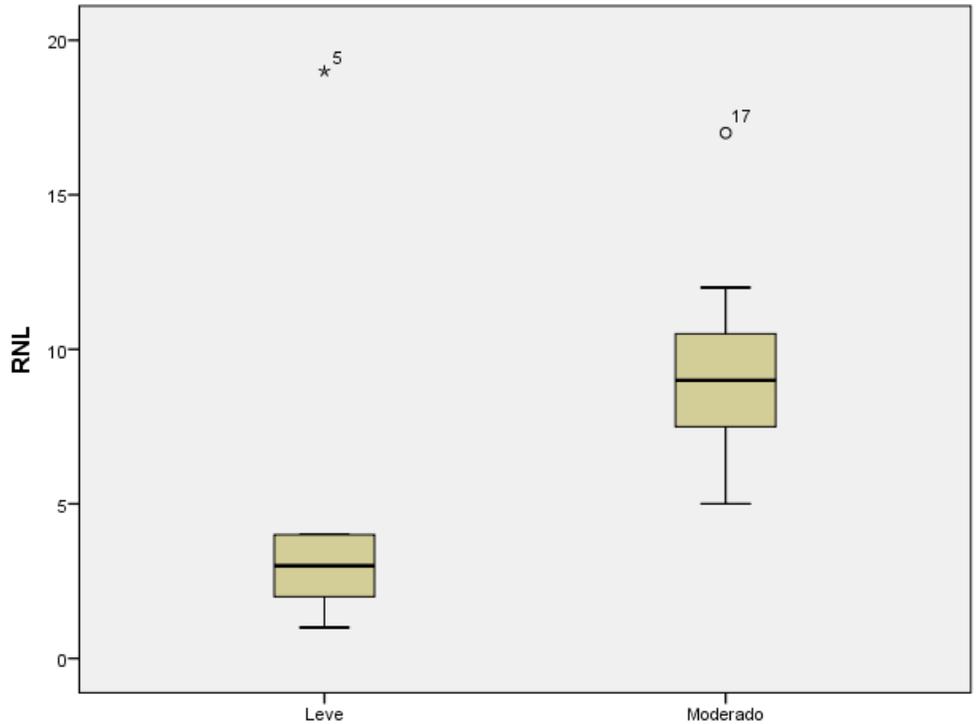


Gráfica 1. Missing Data

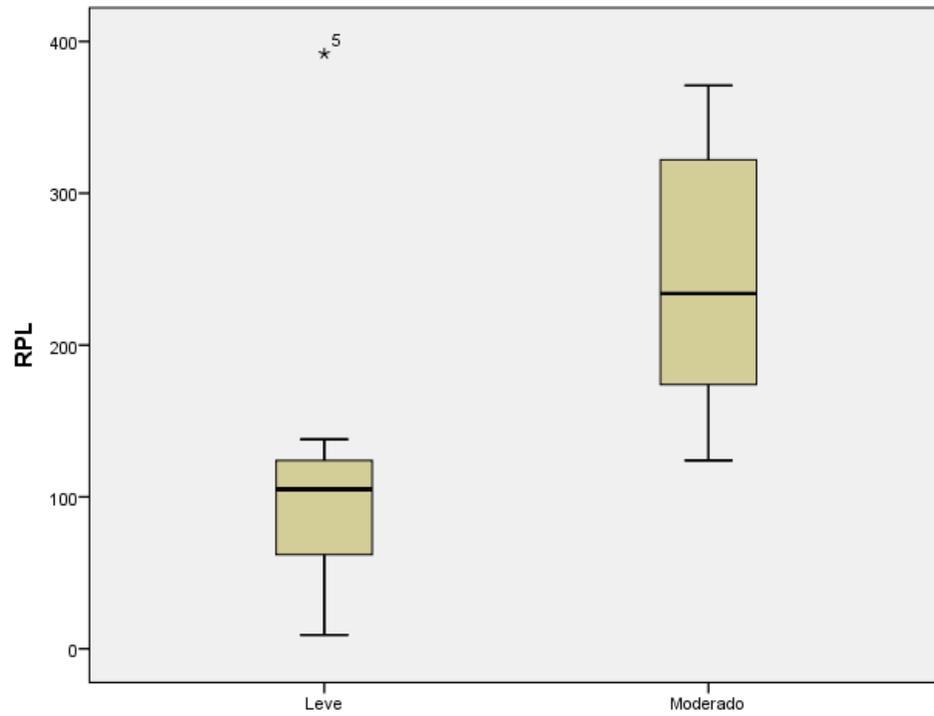
Group ■ Good ■ OK



**Gráfico 2.** Relación entre PCR y severidad de la exacerbación de la EPOC.



**Gráfico 3.** Relación entre Neútrófilos - Linfocitos y severidad de la exacerbación de la EPOC.



**Gráfico 4.** Relación entre Plaquetas - Linfocitos y severidad de la exacerbación de la EPOC.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557–582.
2. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep.* 2012;61(6):1–65.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925–931.
4. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):157–163.
5. Ozkaya S, Findik S, Atici AG. The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:15–18.
6. Lima FV, Yen TY, Patel JK. Trends in in-hospital outcomes among adults hospitalized with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2015;12(6):636–642.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)
8. Durmuş U, et al, The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD, *American Journal of Emergency Medicine* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.11.002>
9. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2018 report. GOLD executive summary.

10. Yuan Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *International Journal of COPD*. 2017; 12: 2285-2290.
  
11. Alotaibi N, Chen V, Hollander Z, Hague C, Murphy D, Leipsic J. Phenotyping COPD exacerbations using imaging and blood-based biomarkers. *International Journal of COPD*. 2018; 13:217–229
  
12. Fernández-Villar A, Represas-Represas C, Mouronte-Roibas C, Ramos-Hernández C, Priegue-Carrera A, Fernández-García S, et al. (2018) Reliability and usefulness of spirometry performed during admission for COPD exacerbation. *PLoS ONE* 13(3): e0194983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194983>
  
13. G. García de Vinuesa Broncano, G. García de Vinuesa Calvo. Exploración funcional respiratoria. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB04-06%20pruebas%20funcion.pdf>.