



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA | FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLÍNICAS "DR. MANUEL QUÍNTELA" | DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS

EXACERBACIÓN AGUDA DE LA BRONQUITIS CRÓNICA: ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PRECOZ EN PACIENTES QUE ACUDEN AL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS ENTRE JULIO Y SEPTIEMBRE DE 2019

Extensión de trabajo realizado en el año 2018 en el marco del curso de Metodología Científica II

AUTORES:

Br. Acosta, Federico
Br. Farías, Florencia
Br. Fernández, Romina
Br. García, Catherine
Br. Gianoli, Facundo
Br. Machado, Mariana

ORIENTADOR:

Prof. Adj. Dr. Daniel Murillo

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - 2019 | GRUPO 15

CONTENIDO

1. Resumen.....	pág. 3
1.1. Abstract.....	pág. 3
2. Introducción.....	pág. 4
3. Marco teórico.....	pág. 5
4. Objetivos.....	pág. 9
5. Metodología.....	pág. 10
5.1. Tipo de estudio.....	pág. 10
5.2. Población y muestra.....	pág. 10
5.3. Variables a estudiar.....	pág. 11
5.4. Definición operacional de las variables.....	pág. 11
5.5. Normas éticas.....	pág. 14
5.6. Recolección de datos.....	pág. 15
5.7. Análisis de datos.....	pág. 15
6. Resultados.....	pág. 16
6.1. Regresión logística.....	pág. 20
6.2. Comparación de medias independientes.....	pág. 22
7. Discusión.....	pág. 23
8. Conclusiones y recomendaciones.....	pág. 25
9. Agradecimientos.....	pág. 25
10. Bibliografía.....	pág. 26
11. Anexos.....	pág. 28
11.1. Consentimiento informado.....	pág. 28
11.2. Planilla de recolección de datos.....	pág. 31

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad que suele presentarse con episodios de exacerbaciones agudas (EA-EPOC), las cuales están asociadas a altas tasas de hospitalización y muerte; así como a un alto costo económico para el sistema de salud. Actualmente no se cuenta en la práctica clínica con una herramienta capaz de estratificar la gravedad del cuadro de EA-EPOC. **Objetivo:** Obtener variables capaces de predecir de forma temprana la progresión negativa, como ser el ingreso a cuidados críticos o la muerte, en pacientes que cursan una exacerbación aguda de su bronquitis crónica y consultan en el Departamento de Emergencias del Hospital de Clínica entre julio y septiembre de 2019. **Métodos:** Se realizó un estudio analítico, intervencionista, longitudinal y prospectivo donde se incluyeron a todos los pacientes mayores de 40 años que consultaron por una EA-EPOC y tenían historia previa de bronquitis crónica y/o diagnóstico espirométrico de EPOC. **Resultados y conclusiones:** Las variables estudiadas no arrojaron resultados significativos en ninguna de las pruebas estadísticas utilizadas para su análisis. No se puede asumir que las mismas no sean de utilidad (o sean) para la predicción de la evolución negativa de la EA-EPOC.

1.1 ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive pulmonary disease is presented through episodes of acute exacerbation (AE-COPD), which are associated with high hospitalization and mortality rates, as well as the health care cost. Currently, there is not in existen any kind of tool capable of stratifying the severity of the AE-COPD. **Objective:** Get variables capable of predicting the negative disease progression, that being admission to intensive care unit or death, in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis admitted in the Emergency Department of Hospital de Clínicas from july to september, 2019. **Methods:** This was developed as an analytic, interventionist, longitudinal and prospective study, in which we included all patients older than 40 years old that came into the emergency room with an acute exacerbation of COPD and also had a previous story of chronic bronchitis and/or spirometric diagnosis of COPD. **Results and conclusions:** The variables analyzed were not significant in any of the statistical tests used. It can not be assume that these variables are useless to predict the negative progression of AE-COPD.

Palabras claves: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, exacerbación, riesgo, biomarcadores, PCR, lactato.

2. INTRODUCCIÓN

La EPOC es una enfermedad que se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo generalmente progresiva y poco reversible, asociada a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar en respuesta a la inhalación de partículas y gases nocivos, principalmente el humo de tabaco.⁽¹⁾ La misma constituye un problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad, siendo en la actualidad la cuarta causa de muerte a nivel mundial.⁽²⁾

Durante su evolución aparecen episodios de agudización de la enfermedad que se conocen como exacerbaciones agudas (EA-EPOC) y se definen como “*un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que llevan al empleo de un tratamiento adicional*”.⁽³⁾ Las EA-EPOC se caracterizan por influir negativamente en la salud del paciente, asociándose con altas tasas de hospitalización, reingreso, progresión de la enfermedad y muerte; además, representan un alto costo económico para el sistema de salud.⁽⁴⁾

En la actualidad, diversas investigaciones, documentos y consensos han aportado directrices para realizar un correcto diagnóstico de la EPOC, para el manejo y tratamiento individualizado de los pacientes, además de la prevención de la misma. Sin embargo, hacen énfasis en la fase estable de la EPOC.⁽⁴⁾ No se cuenta en la práctica clínica con una herramienta capaz de estratificar a los pacientes que acuden al Departamento de Emergencias (DE) por una EA-EPOC según la gravedad de su cuadro.

Tomando en cuenta el rol preponderante de la EA-EPOC en el pronóstico de la enfermedad, la posibilidad del uso de forma temprana y precisa de biomarcadores orientados al análisis del riesgo asociado a la muerte, es de alta relevancia en la evaluación clínica de estos pacientes, en la toma de decisiones y gestión adecuada de los recursos médicos.

Buscando aproximarse a estos posibles marcadores, Murillo D. y colaboradores, en el marco del curso de Metodología Científica II del año 2018, realizaron una búsqueda de posibles variables predictoras de riesgo precoz en las EA-EPOC.⁽⁵⁾ La misma presentó resultados promisorios, pero con un escaso número de pacientes incluidos, motivo por el cual se decide continuar la línea de investigación, aspirando a aumentar el número de pacientes y llegar a conclusiones significativas.

3. MARCO TEÓRICO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se presenta como un síndrome de la esfera respiratoria con una limitación progresiva y poco reversible del flujo aéreo. Esto generalmente se debe a alteraciones anatómicas de las vías respiratorias, donde prevalece una inflamación constante y exagerada en respuesta a gases y partículas nocivas.^(1,3,4) En la fisiopatología de la enfermedad existe una combinación variable entre bronquitis crónica (disminución y engrosamiento de la pared bronquial) y enfisema (destrucción del parénquima pulmonar).⁽³⁾

Existen diversas fuentes de exposición que representan factores de riesgo muy importantes para la EPOC; la principal y más frecuente es la inhalación de humo de tabaco, tanto de forma activa como pasiva. Otras fuentes son el humo de combustión de biomasa, polvo orgánico, inorgánico y agentes químicos de distintas índoles.^(3,6)

La importancia de esta enfermedad reside en que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la cuarta causa de muerte a nivel mundial, siendo un problema socio-sanitario creciente. La OMS ha estimado que en el año 2030 esta enfermedad se transformará en la tercera causa de muerte en todo el mundo. Hoy día aproximadamente un 10% de la población mundial padece EPOC.⁽²⁾

La EPOC representa, por un lado, una importante causa de morbi-mortalidad, y por otro, un gran costo para los servicios de salud, generando además pérdida de productividad en quienes la sufren y una importante incapacidad social y laboral. Es una enfermedad subdiagnosticada, de alta prevalencia, prevenible y tratable. Su mayor incidencia se da luego de los 40 años y no suele haber diferencia entre sexos.^(3,6) Sin embargo, un estudio de prevalencia realizado en el cono Sur (Chile, Argentina y Uruguay) por Sobrino E. y colaboradores, evidenció un aumento de casos en pacientes de sexo masculino.⁽⁷⁾

El diagnóstico de EPOC se realiza en base a parámetros clínicos y espirométricos. Tanto la presentación clínica como la evolución suelen ser muy heterogéneas; el síntoma más característico de la enfermedad es la disnea de esfuerzo progresiva, que en la evolución puede incluso hacerse de reposo. La tos y la expectoración son otros síntomas frecuentes y pueden ser crónicos, principalmente en aquellas personas que son fumadoras activas; su presencia durante al menos tres meses por dos años consecutivos hace diagnóstico de bronquitis crónica.⁽¹⁾

La exploración física de estos pacientes puede evidenciar remodelación torácica (aumento del diámetro anteroposterior como consecuencia de hiperinsuflación), el murmullo

alveolo-vesicular suele estar disminuido y puede estar acompañado de estertores, tanto secos como húmedos.^(1,3)

La espirometría es el pilar fundamental del diagnóstico; permite valorar la función pulmonar del paciente y confirmar la presencia de obstrucción al flujo de aire. La presencia de una alteración ventilatoria obstructiva se define por un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) menor a 0,70 (70%) posterior a la prueba con broncodilatadores (VEF₁/CVF < 0,70 post-BD).^(3,6)

Comúnmente se considera que la espirometría tiene valor si es realizada durante la fase estable de la enfermedad, motivo por el cual muchos pacientes que generan alta sospecha clínica de ser EPOC y consultan con un cuadro evocador de exacerbación aguda (EA-EPOC), son dados de alta de los centros hospitalarios sin confirmación diagnóstica.

Sin embargo, Fernández-Villar A. y colaboradores realizaron en el año 2018 un estudio observacional y prospectivo donde compararon los resultados espirométricos de pacientes internados en un centro hospitalario por una EA-EPOC antes del alta y a las 8 semanas. En un número significativo de participantes el diagnóstico de EPOC se confirmó en estabilidad durante la internación con una concordancia aceptable. Este estudio concluye que la espirometría antes del alta hospitalaria, cuando el paciente alcanza la estabilidad clínica, es un método válido y reproducible, lo que representa una oportunidad para mejorar el diagnóstico de la enfermedad.⁽⁸⁾

A partir del año 2017, la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) establece que el valor de FEV₁ post-broncodilatador determina la gravedad espirométrica de la enfermedad. El paciente será clasificado en GOLD 1 (leve) si su FEV₁ post-BD es $\geq 80\%$ del valor predicho, GOLD 2 (moderado) si se encuentra entre 50% y 80% del predicho, GOLD 3 (grave) cuando el FEV₁ post-BD está entre 30% y 50%, y GOLD 4 (muy severo) si es menor a 30% del valor predicho. Esta herramienta hace referencia únicamente a la severidad de la obstrucción de la vía aérea y no considera la expresión clínica de la enfermedad. Para completar la clasificación del paciente se evalúa su sintomatología (mediante las escalas mMRC y CAT) y el número de exacerbaciones en el último año.⁽³⁾

La exacerbación aguda de la EPOC (EA-EPOC) se define como un “*empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que llevan al empleo de un tratamiento adicional*”.⁽³⁾ Son episodios que normalmente están asociados con un aumento de la inflamación de las vías aéreas, aumento en la producción de moco y un importante atrapamiento aéreo. Estas alteraciones contribuyen al empeoramiento de la disnea, principal síntoma de la EA-EPOC.

Otros síntomas característicos son el aumento de tos y expectoración, pudiendo esta última volverse purulenta.⁽³⁾

Entre las causas de exacerbación se encuentran, hasta en un 60% de los casos, las infecciones bronquiales, ya sean víricas o bacterianas (estas últimas presentes entre el 25-80% de las exacerbaciones)⁽⁹⁾, siendo la neumonía bacteriana la más frecuente. Otras posibles causas son el abandono del tratamiento, y patologías sistémicas como tromboembolismo pulmonar (TEP), neumotórax, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), síndrome coronario agudo (SCA) y derrame pleural (DP).⁽¹⁰⁾ Es importante destacar como causa de EA-EPOC a la progresión misma de la enfermedad, donde los contaminantes ambientales siguen estimulando la respuesta inflamatoria, causando un empeoramiento de los síntomas.

GOLD sugiere una clasificación retrospectiva para las EA-EPOC, la cual se basa en el tratamiento que requirió el paciente. De este modo, una exacerbación será “leve” cuando responde al tratamiento con broncodilatadores de acción corta únicamente, “moderada” cuando además requiere el empleo de antibióticos o corticoesteroides por vía oral, y “grave” si el paciente es hospitalizado o concurre al servicio de urgencias.⁽³⁾

Las exacerbaciones tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente con EPOC. Son la causa más frecuente de consulta, ingresos hospitalarios y muerte en esta población. El mejor factor de predicción de exacerbaciones frecuentes (≥ 2 al año) es el presentar antecedentes de tales episodios.⁽³⁾ Un estudio de cohortes realizado en Changi General Hospital, Singapore, en el año 2018 reafirma la historia de exacerbaciones como el principal factor predictor para una nueva, y suma el hecho de recibir ventilación mecánica invasiva (VMI) o no.⁽¹¹⁾ Sin embargo, esta predicción parece muy limitada a la hora de evaluar el riesgo real de cada paciente, dado que los episodios dependen de su individualidad y terreno.

Por lo tanto, la historia de exacerbaciones es importante pero no suficiente para evaluar el riesgo de sufrir un nuevo episodio de EA-EPOC; es necesario buscar parámetros que refuercen esta variable. Diversos estudios han abordado la importancia del proceso inflamatorio en las exacerbaciones agudas y se han encontrado múltiples variables posibles de medir que permitirían entender el mecanismo de la EA-EPOC y actuar acorde a ello.

Existen parámetros clásicos que pueden obtenerse a través de simple analítica sanguínea. En emergencia son solicitados de forma rutinaria estudios como hemograma completo (evaluando hemoglobina, leucocitosis y número de plaquetas), proteína C reactiva (PCR) como principal parámetro infeccioso/inflamatorio, ionograma y función renal (azoemia y creatininemia) con el fin de evaluar el medio interno. También es fundamental la valoración

gasométrica que analiza la presencia de insuficiencia respiratoria y el estado ácido-base del paciente a través de una gasometría arterial.⁽¹²⁾

Entre estas variables se encuentra la proporción neutrófilos/linfocitos (RNL por sus siglas en inglés) que consiste en un marcador confiable de inflamación sistémica en los pacientes exacerbados. Es una variable muy útil y su principal ventaja radica en que su elevación persiste aun cuando los marcadores clásicos ya han vuelto a su rango. Se ha visto que es un potencial predictor temprano de hospitalización en los pacientes EPOC, y el valor de corte que se ha propuesto es de 6,24.⁽¹³⁾

La proporción plaquetas/linfocitos (RPL por sus siglas en inglés) también aumenta considerablemente durante las EA-EPOC, pudiendo ser un biomarcador importante, con un punto de corte estimado en 182,68. La justificación de su utilidad es a través del mecanismo fisiopatológico de activación plaquetaria en el proceso inflamatorio de la enfermedad, siendo un considerable predictor de mortalidad.⁽¹³⁾

Sumado a los parámetros gasométricos clásicos, ha adquirido relevancia el *clearance* de lactato, principalmente en condiciones críticas. La importancia de su aplicación radica en ser un marcador de perfusión tisular, la cual se ve alterada en pacientes graves. Para obtener este parámetro es necesario realizarle al paciente dos gasometrías arteriales, una al momento en que es asistido por primera vez en el servicio de emergencias y otra a las 6 horas. Una vez obtenidas ambas mediciones se procede a calcularlo utilizando una fórmula sugerida por Nguyen et al.: $CL = \frac{(Lactato\ llegada\ a\ DE - Lactato\ 6ta\ hora) * 100}{Lactato\ llegada\ a\ DE}$. Si bien hay estudios que demuestran que este resultado no está específica y únicamente relacionado con las EA-EPOC, es un importante predictor de mortalidad. Por otro lado, se ha demostrado que el Delta Lactato (Lactato llegada DE – Lactato 6ta hora) tiene un valor destacado como predictor de hospitalización en estos pacientes, dado que sería indicador de severidad de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- › Obtener variables capaces de predecir de forma temprana la progresión negativa, como ser el ingreso a cuidados críticos o la muerte, en pacientes que cursan una exacerbación aguda de su bronquitis crónica y consultan en el Departamento de Emergencias del Hospital de Clínica entre julio y septiembre de 2019.

4.2 Objetivos específicos

- › Identificar pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC, o alta sospecha clínica pero no confirmada hasta el momento, que concurren al Departamento de Emergencias del Hospital de Clínicas cursando una exacerbación aguda de su bronquitis crónica durante el período del estudio.
- › Realizar diagnóstico espirométrico de EPOC en aquellos pacientes mayores de 40 años con historia de disnea de esfuerzo progresiva y exposición al humo de tabaco que acudan a emergencias por un cuadro evocador de exacerbación aguda de EPOC y logren la estabilidad clínica.
- › Determinar variables clínicas, analíticas y gasométricas a analizar como potenciales predictores de riesgo precoz en los pacientes exacerbados.
- › Conformar un *score* con las variables relevadas que pueda ser utilizado en la clínica para predecir el riesgo de forma temprana en pacientes con exacerbación de su bronquitis crónica.
- › Comparar los resultados obtenidos con los descritos en investigaciones previas, haciendo hincapié en el estudio de Murillo y cols. en el marco del curso de Metodología Científica II del año 2018.
- › Brindar a la comunidad médica una aproximación a una herramienta rápida y de fácil obtención para el manejo clínico y terapéutico de los pacientes exacerbados.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio analítico, intervencionista, longitudinal y prospectivo durante el período julio-septiembre del año 2019. Consistió en una extensión del trabajo “*Estratificación de riesgo de EPOC en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas en julio-agosto del 2018*” realizado en el marco del curso de Metodología Científica II del año 2018 a cargo del Prof. Adj. Dr. Daniel Murillo.⁽⁵⁾

5.2 Población y muestra

La población objetivo de esta investigación fueron pacientes mayores de 40 años que se encontraban cursando una exacerbación aguda de su bronquitis crónica y que contaban con diagnóstico espirométrico de EPOC, y aquellos que poseían un fenotipo de EPOC pero sin confirmación diagnóstica aún. Debido a que la EPOC es una enfermedad muy prevalente en Uruguay y que las exacerbaciones agudas hacen parte de su evolución natural, no sería posible abarcar dicha población por completo, motivo por el cual se optó por estudiar un subconjunto de la misma. Se eligió trabajar en el Hospital de Clínicas ya que se trata de un referente de atención pública a nivel nacional que asiste una parte muy diversa de la población mayor de 18 años, permitiendo obtener una muestra representativa. Por lo expuesto, el muestreo utilizado fue no probabilístico y de conveniencia.

Fueron incluidos pacientes mayores de 40 años que consultaron en el DE del HHCC por una EA-EPOC entre el 15 de julio y 15 de septiembre, que además cumplieron con criterios previamente pautados. Estos criterios de inclusión consistieron en contar con historia previa de disnea de esfuerzo progresiva de larga data que orientara a un origen respiratorio de la misma y/o historia de bronquitis crónica, con diagnóstico espirométrico de EPOC; se incluyó también a pacientes sin diagnóstico confirmado de EPOC pero con alta sospecha clínica (síntomas descritos y antecedente de exposición al humo de tabaco), en los que fue posible realizar un funcional respiratorio en estabilidad previo al alta o enseguida de la misma. Para participar, los pacientes debieron brindar su consentimiento de forma libre y voluntaria previa explicación del mismo por parte de los investigadores.

No fueron considerados los pacientes menores de 40 años. Los criterios de exclusión fueron no contar con diagnóstico espirométrico de EPOC ni oportunidad de realizarlo, a pesar de la sospecha clínica; descompensación a causa de otra etiología comprobada (como ser neumonía aguda, tuberculosis, tromboembolismo pulmonar, falla cardíaca, pacientes VIH, etc.),

e imposibilidad de realizar al menos uno de los estudios requeridos para relevar las variables de interés. No se incluyeron datos de pacientes que no brindaron su consentimiento para participar.

5.3 Variables a estudiar

Las variables de interés fueron divididas en distintos subgrupos según sus relaciones: variables referentes a la ficha patronímica y a los antecedentes personales médicos del paciente, variables clínicas, variables de analítica sanguínea, variables gasométricas y variables imagenológicas. Esto se realizó con el fin de optimizar su manejo, facilitando la búsqueda y registro de los datos.

5.4 Definición operacional de las variables

Variables de ficha patronímica y antecedentes personales médicos.

Variable	Tipo, escala y medida	Definición
<i>Sexo</i>	Cualitativa, nominal. Categoría: F / M.	Características de fenotipo y genotipo que diferencian macho y hembra.
<i>Edad</i>	Cuantitativa continúa, de razón. Unidad: años.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.
<i>Diagnóstico de EPOC</i>	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	Funcional respiratorio que compruebe $VEF_1/CVF < 0,70$ post-BD.
<i>Estadio GOLD</i>	Cualitativa, ordinal. Categoría: GOLD 1/2/3/4; A/B/C/D	Clasificación según severidad de la enfermedad, considerando funcional respiratorio y número de exacerbaciones al año.
<i>Tabaquismo activo</i>	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	Persistencia del hábito de fumar tabaco.
<i>Índice Paquete/Año (IPA)</i>	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: Paq/año.	Producto entre cantidad de paquetes de cigarrillos fumados a diario y el número de años fumando.
<i>Obesidad</i>	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	$IMC \geq 30$ kg/m ²
<i>Diabetes mellitus (DM)</i>	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	Desorden caracterizado por hiperglicemia. Glicemia de ayuno ≥ 126 mg/dL.
<i>Hipertensión</i>	Cualitativa, nominal.	Presión arterial sistémica persistentemente alta.

Arterial (HTA)	Categoría: Si / No.	Sistólica \geq 140 mmHg, Diastólica \geq 90 mmHg.
Insuficiencia Respiratoria Crónica (IRC)	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	Disminución de la presión arterial de oxígeno de forma mantenida. PaO ₂ < 60 mmHg (FiO ₂ 0,21).
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	Función renal por debajo del nivel normal durante más de tres meses. VFG \leq 90 ml/min/1,73 m ² .
Inmunosupresión	Cualitativa, nominal. Categoría: Si / No.	Disminución de la respuesta inmune de un individuo.

Variables clínicas, signos vitales.

Variable	Tipo, escala y medida	Definición
Frecuencia respiratoria (FR)	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: rpm.	Número de respiraciones que realiza un individuo en un minuto. Rango: 12-20 rpm.
Frecuencia cardíaca (FC)	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: lpm.	Número de latidos del corazón en un minuto. Rango: 60-100 lpm.
Saturación O₂	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: %.	Medida del porcentaje de oxígeno disponible en sangre mediante un oxímetro de pulso. Normal \geq 95%.
Presión arterial sistólica (PAS)	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mmHg.	Presión que ejerce el flujo sanguíneo contra las paredes arteriales durante la sístole. Normal: < 140 mmHg.
Presión arterial diastólica (PAD)	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mmHg.	Presión que ejerce el flujo sanguíneo contra las paredes arteriales durante la diástole. Normal: < 90 mmHg.
Temperatura axilar (Tax.)	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: °C.	Calor corporal medido en la axila a través de un termómetro. Rango: 35,5-37,0 °C.
Escala de coma de Glasgow (GCS)	Cuantitativa discreta, de razón.	Escala que permite objetivar el estado de conciencia de un individuo a través del examen clínico. Rango: puntaje de 3 a 15.

Variables analíticas sanguíneas.

Variable	Tipo, escala y medida	Definición
<i>Hemoglobina</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: g/dL.	Hemoproteína que transporta oxígeno. Rango: 12,0-16,0 g/dL.
<i>Leucocitos</i>	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: 10 ³ /uL.	Célula inmunológica. Rango: 4,0-10,0 10 ³ /uL.
<i>Neutrófilos</i>	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: 10 ³ /uL.	Célula inmunológica. Rango: 2,5-7,0 10 ³ /uL.
<i>Linfocitos</i>	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: 10 ³ /uL.	Célula inmunológica. Rango: 1,0-4,0 10 ³ /uL.
<i>Plaquetas</i>	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: 10 ³ /uL.	Componente sanguíneo que interviene en la coagulación. Rango: 150-400 10 ³ /uL.
<i>Ratio Plaquetas / Linfocitos (RPL)</i>	Cuantitativa continua, de razón.	Marcador inflamatorio de valor pronóstico. Se calcula mediante la fórmula: $\frac{\#Plaquetas}{\#Linfocitos}$. Valor de corte propuesto: 182,68. ⁽¹³⁾
<i>Ratio Neutrófilos / Linfocitos (RNL)</i>	Cuantitativa continua, de razón.	Marcador de respuesta inflamatoria, predictor de mortalidad. Se calcula mediante la fórmula: $\frac{\#Neutrófilos}{\#Linfocitos}$. Valor de corte propuesto: 6,24. ⁽¹³⁾
<i>PCR</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mg/L.	Reactante de fase aguda. Rango: 0,0-3,0 mg/L.
<i>Tiempo de Protrombina (TP)</i>	Cuantitativa discreta, de razón. Unidad: %.	Tiempo que tarda el plasma sanguíneo en coagularse. Rango: 70-120 %.
<i>Azoemia</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: g/L.	Cantidad de nitrógeno en sangre. Rango: 0,10-0,45 g/L.
<i>Creatininemia</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mg/dL.	Nivel de creatinina en sangre. Rango: 0,60-1,10 mg/dL.
<i>Sodio (Na⁺)</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mEq/L.	Electrolito presente en la sangre. Rango: 135-145 mEq/L.
<i>Potasio (K⁺)</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mEq/L.	Electrolito presente en la sangre. Rango: 3,7-5,3mEq/L.
<i>Cloro (Cl)</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mEq/L.	Electrolito presente en la sangre. Rango: 96-105 mEq/L.

Variables gasométricas.

Variable	Tipo, escala y medida	Definición
<i>PaO₂</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mmHg.	Presión parcial arterial de oxígeno en sangre. Rango: 80-100 mmHg.
<i>PaCO₂</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mm Hg.	Presión parcial arterial de dióxido de carbono. Rango: 35-45 mmHg.
<i>pH</i>	Cuantitativa continua, de razón.	Coefficiente que indica el grado ácido-base de una solución acuosa. Rango 7,35-7,45.
<i>Bicarbonato (HCO₃)</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mmol/L.	Buffer sanguíneo. Rango: 22-26 mmol/L.
<i>Lactato</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mmol/L.	Producto de la fermentación láctica en situaciones de hipoxia. Rango: 1,7-1,9 mmol/L.
<i>Delta lactato (DL)</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: mg/dL.	Variabilidad entre lactato en sangre arterial al ingreso al DE y a las 6 horas.
<i>Clearance de lactato (Cl lact)</i>	Cuantitativa continua, de razón. Unidad: %.	Posible predictor de mortalidad. $Cl\ lact = (DL \times 100) / \text{lactato inicial}$.

5.5 Normas Éticas

La investigación fue revisada y aprobada por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas en julio del corriente año, fue recibido también el permiso del Prof. Dr. Fernando Machado, jefe del Departamento de Emergencias.

Se solicitó el Consentimiento Informado a todo paciente que aceptó participar en la investigación de forma libre y voluntaria. Este consentimiento fue explicado en forma verbal por el investigador que tomó contacto con el paciente, y le fue brindada una copia impresa del mismo con los datos de contacto de todos los integrantes del equipo. Se explicaron los propósitos de la investigación, en qué consistía su participación, los riesgos y beneficios, y la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento. La participación fue totalmente independiente del acto asistencial, aclarándole esto al paciente.

La información personal de cada participante se trató con extrema confidencialidad y de acuerdo a la normativa vigente, no incluyendo ningún dato identificatorio en el proyecto.

Debido a que la investigación se trata de la continuación de un estudio ya publicado, se ha trabajado con especial cuidado en la correcta referenciación, evitando incurrir en plagio.

5.6 Recolección de datos

Durante el período de estudio el equipo concurrió al DE dos veces al día, todos los días. Se realizó una búsqueda activa de pacientes y se trató de tener el mayor control posible sobre el cumplimiento y calidad de los estudios necesarios para el análisis de las variables de interés. Los datos fueron extraídos de la historia clínica de emergencia, con excepción de los resultados de los funcionales respiratorios, que se obtuvieron de la historia clínica archivada. El registro de las variables se realizó en planillas impresas y desarrolladas por el equipo, identificadas por el estudiante que estuvo a cargo de la recolección para un mejor control de la información.

La concurrencia constante al DE permitió realizar el seguimiento de cada paciente con el fin de definir si su destino era el alta a domicilio, internación en cuidados moderados, fallecimiento o ingreso a CTI.

5.7 Análisis estadísticos

Los datos obtenidos fueron registrados en una planilla de Hojas de cálculo de Google, asignando a cada paciente un número, sin asociar información que pueda identificarlos.

Se calcularon medidas de tendencia central (media, desvío estándar) para la descripción de variables cuantitativas, y se analizaron porcentajes entre variables cualitativas categóricas.

Del total de variables estudiadas, se eligieron las de mayor relevancia clínica y las que fueron consideradas de mayor interés para cumplir con los objetivos del estudio. Con estas variables se realizaron pruebas estadísticas con el fin de demostrar si alguna de ellas es significativamente capaz de predecir de forma temprana la progresión negativa de la enfermedad en los pacientes que cursan una EA-EPOC. Para dicho análisis se llevó a cabo una comparación de medias independientes a través de la hoja de cálculo de Google, bajo el supuesto de normalidad de las variables; una matriz de correlación utilizando Pandas, y regresiones logísticas uni y multivariadas utilizando el programa Python versión 3.6 con el paquete Statsmodels.

6. RESULTADOS

Finalizado el período de recolección de datos, 14 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión planteados y participaron en el estudio. La media de edad entre los participantes fue de 63,1 años con un desvío estándar (DE) de 8,7 años; 9 de ellos eran hombres (64,3%) y 5 mujeres (35,7%). El 100% de los pacientes fueron tabaquistas en algún momento de su vida, y 5 de ellos persisten con el hábito (35,7%); el IPA promedio fue de 48,9 paq/año. La descripción completa de la muestra se encuentra en Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización de la muestra

Variable	Muestra (n = 14)
Edad (años)	63,1 ± 8,7
Sexo	
Femenino	5 (35,7%)
Masculino	9 (64,3%)
Dg EPOC previo	13 (93%)
TBQ activo	6 (42,9%)
IPA (paq/año)	48,9 ± 33,8 ^(*)
Obesidad	5 (35,7%)
HTA	7 (50%)
DM tipo 2	5 (35,7%)
IRC	2 (14%)
ERC	1 (7%)

Nota: los datos de edad e IPA se presentan como media ± desvío estándar, los demás como n (%). (*) El cálculo de IPA se realizó con un n de 10. TBQ: tabaquista; IPA: índice paquete/año; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia respiratoria crónica.

Se realizó una estratificación operacional del cuadro de EA-EPOC en “leve”, “moderado” o “severo” dependiendo si el destino del paciente fue su domicilio, cuidados moderados, CTI o fallecimiento, respectivamente. En el grupo “leve” fueron incluidos 8 pacientes (57,1%), 5 en el grupo “moderado” (35,7%), y apenas un paciente en el grupo “severo” (7,14%). Debido a la asimetría entre los grupos, se optó por unificar a los pacientes en dos categorías: “leve” con 8 pacientes (57,1%), y “moderado/severo” con 6 integrantes (42,8%).

En el grupo “leve” la media de edad fue de 63 años, con un DE de 8,4 años; 6 de los pacientes eran de sexo masculino (75%) y 2 de sexo femenino (25%). Se observó persistencia del hábito tabáquico en 3 de ellos (37,5%); el IPA promedio del grupo fue de 62,8 paq/año, destacando que 2 pacientes no lo pudieron precisar. Por su parte, en el grupo “moderado/severo” la media de edad fue de 63,3 años, con un DE de 9,9 años, y se presentó una división equitativa de sexos (50% de hombres y 50% mujeres). De estos 6 pacientes, 3 persisten con el hábito tabáquico (50%); el IPA promedio del grupo fue de 28 paq/año, 2 pacientes no lo pudieron precisar. La caracterización de los grupos se encuentra en Tabla 2.

Tabla 2. Caracterización por grupos

GRUPO “LEVE”		GRUPO “MODERADO/SEVERO”	
Variable	Muestra (n = 8)	Variable	Muestra (n = 6)
Edad (años)	63 ± 8,4	Edad (años)	63,3 ± 9,9
Sexo		Sexo	
Femenino	2 (25%)	Femenino	3 (50%)
Masculino	6 (75%)	Masculino	3 (50%)
TBQ activo	3 (37,5%)	TBQ activo	3 (50%)
IPA (paq/año)	62,8 ± 34,9 ^(*)	IPA (paq/año)	28 ± 20,7 ^(*)
Obesidad	2 (25%)	Obesidad	3 (50%)
HTA	3 (37,5%)	HTA	4 (66,7%)
DM tipo 2	2 (25%)	DM tipo 2	3 (50%)
IRC	1 (12,5%)	IRC	1 (16,7%)

Nota: los datos de edad e IPA se presentan como media ± desvío estándar, los demás como n (%).^(*) El promedio del IPA se realizó con un n de 6 en el grupo “leve” y un n de 4 en el grupo “moderado/severo”. TBQ: tabaquista; IPA: índice paquete/año; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia respiratoria crónica.

A partir de esta clasificación, se realizaron distintos análisis para valorar cómo se comportó cada variable y el conjunto de ellas, y si existieron diferencias significativas entre ambos grupos, con el fin de cumplir el objetivo de obtener variables significativas capaces de predecir de forma temprana la progresión negativa de la enfermedad en los pacientes que cursan una EA-EPOC. Para esto, fue necesario realizar una selección de variables, eligiendo aquellas de mayor interés y que, a su vez, fueran independientes entre sí para evitar interacciones que pudieran falsear los resultados. Las variables seleccionadas se encuentran en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Variables seleccionadas para la regresión logística uni y multivariada

VARIABLES REFERENTES A FICHA PATRONÍMICA Y ANTECEDENTES PERSONALES MÉDICOS	› Sexo	› Obesidad	› ERC
	› Edad	› HTA	› VEF ₁
	› TBQ activo	› DM 2	› VEF ₁ /CVF
	› IPA	› IRC	
VARIABLES CLÍNICAS	› FR	› Aporte de O ₂	› PAS
	› FC	› Temp. axilar	› PAD
	› Saturación de O ₂		
VARIABLES ANALÍTICAS	› Hemoglobina	› PCR	› Natremia (Na ⁺)
	› Leucocitos	› Azoemia	› Potasemia (K ⁺)
	› RPL	› Creatininemia	› Cloremia (Cl)
	› RNL		
VARIABLES GASOMÉTRICAS	› PaO ₂ al ingreso	› PaCO ₂ al ingreso	› Lactato al ingreso

Tabla 4. Variables seleccionadas para comparación de medias independientes

FICHA PATRONÍMICA	› Edad		
VARIABLES CLÍNICAS	› FR	› FC	› Saturación de O ₂
VARIABLES ANALÍTICAS	› Hemoglobina	› RPL	› PCR
	› Leucocitos	› RNL	
VARIABLES GASOMÉTRICAS	› PaO ₂ al ingreso	› Lactato al ingreso	› Clearance de lactato
	› PaCO ₂ al ingreso	› Lactato posterior	

Tras evaluar el porcentaje de “missing data” de cada una, el programa Python determinó que las variables “VEF₁”, “VEF₁/CVF”, “PaO₂ inicial”, “PaCO₂ inicial”, “lactato inicial” e “IPA” tienen más del 30% de observaciones perdidas, lo cual le quita utilidad para los resultados de las regresiones; por ende, debieron ser eliminadas del estudio. El resultado de “missing data” se observa en el gráfico 1.

A través de “Pandas”, un paquete del programa Python, se obtuvo la relación de las variables a través del coeficiente de correlación de Pearson, utilizando la covarianza y el desvío estándar de cada una de ellas; su resultado se expresa en el gráfico 2.

Gráfico 1. “Missing data”

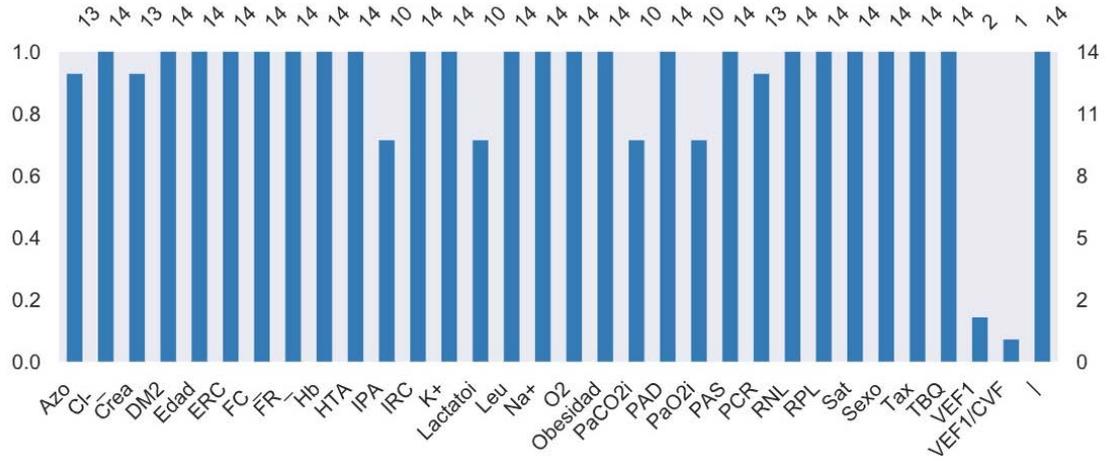
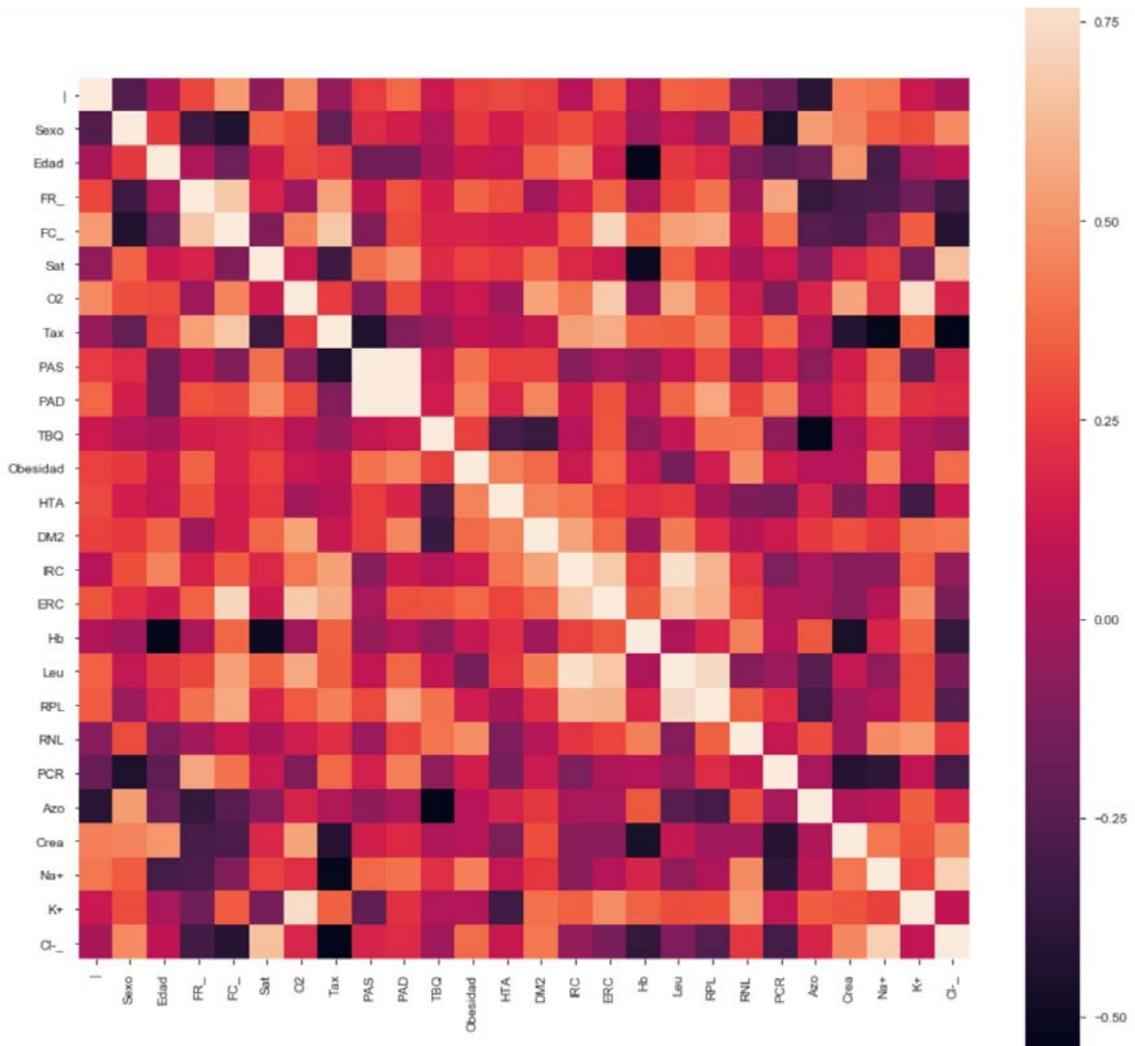


Gráfico 2. Relación de las variables mediante coeficiente de correlación de Pearson



6.1 Regresión logística

Tanto la regresión univariada como la multivariada no arrojaron resultados significativos para ninguna de las variables analizadas (valor $p > 0,05$). Los valores obtenidos se evidencian en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Regresión logística univariada

VARIABLES	Coef	Std err	T	p > t 	[0.025	0.975]
<i>Sexo</i>	-0,2667	0,288	-0,926	0,373	-0,894	0,361
<i>Edad</i>	0,0012	0,017	0,068	0,947	-0,036	0,038
<i>FR</i>	0,0309	0,031	1,011	0,332	-0,036	0,097
<i>FC</i>	0,0118	0,006	2,124	0,055	-0,000	0,024
<i>Sat O₂</i>	-0,0043	0,022	-0,191	0,851	-0,053	0,045
<i>Temp. axilar</i>	-0,0450	0,286	-0,157	0,878	-0,667	0,577
<i>PAS</i>	0,0062	0,007	0,894	0,389	-0,009	0,021
<i>PAD</i>	0,0148	0,011	1,373	0,195	-0,009	0,038
<i>TBQ</i>	0,1250	0,286	0,036	0,670	-0,499	0,749
<i>Obesidad</i>	0,2667	0,288	0,926	0,373	-0,361	0,894
<i>HTA</i>	0,2857	0,274	1,044	0,317	-0,310	0,882
<i>DM 2</i>	0,2667	0,288	0,926	0,373	-0,631	0,894
<i>IRC</i>	0,0833	0,408	0,204	0,841	-0,805	0,971
<i>ERC</i>	0,6154	0,525	1,171	0,264	-0,530	1,760
<i>Hb</i>	0,0094	0,073	0,128	0,901	-0,151	0,169
<i>Leucocitos</i>	0,0616	0,047	1,324	0,210	-0,040	0,163
<i>RPL</i>	0,0027	0,002	1,243	0,237	-0,002	0,007
<i>RNL</i>	-0,0086	0,028	-0,304	0,767	-0,070	0,053
<i>PCR</i>	-0,0012	0,004	-0,276	0,787	-0,010	0,008
<i>Azoemia</i>	-1,5481	1,096	-1,412	0,183	-3,936	0,840
<i>Creatininemia</i>	0,5271	0,376	1,400	0,187	-0,293	1,347
<i>Na⁺</i>	0,0490	0,031	1,598	0,136	-0,018	0,116
<i>K⁺</i>	0,1075	0,253	0,424	0,679	-0,445	0,660
<i>Cl</i>	0,0020	0,032	0,064	0,950	-0,067	0,071

Tabla 6. Regresión logística multivariada

Combinación de variables	Coef	Std err	T	p > t 	[0.025	0.975]
Conjunto 1						
<i>TBQ</i>	0,4432	0,520	0,853	0,433	-0,893	1,780
<i>Obesidad</i>	-0,3529	0,568	-0,621	0,562	-1,813	1,107
<i>HTA</i>	0,5178	0,487	1,064	0,336	-0,733	1,769
<i>DM 2</i>	0,5743	0,568	1,012	0,358	-0,885	2,033
<i>IRC</i>	-1,0994	0,968	-1,136	0,307	-3,587	1,388
<i>ERC</i>	1,0130	1,055	0,960	0,381	-1,698	3,724
<i>Edad</i>	-0,3294	0,367	-0,898	0,410	-1,272	0,614
<i>Sexo</i>	0,0094	0,024	0,395	0,709	-0,052	0,070
Conjunto 2						
<i>Hb</i>	-0,0658	0,221	-0,298	0,785	-0,769	0,637
<i>Leucocitos</i>	0,1345	0,181	0,743	0,511	-0,442	0,711
<i>RPL</i>	-0,0053	0,010	-0,555	0,618	-0,036	0,025
<i>RNL</i>	0,0136	0,090	0,150	0,890	-0,274	0,301
<i>PCR</i>	0,0067	0,006	1,038	0,376	-0,014	0,027
<i>Azoemia</i>	-0,6444	1,703	-0,378	0,730	-6,065	4,777
<i>Creatininemia</i>	0,7250	0,808	0,897	0,436	-1,847	3,297
<i>Na⁺</i>	0,1582	0,106	1,499	0,231	-0,178	0,494
<i>K⁺</i>	-0,2077	0,485	-0,428	0,698	-1,752	1,337
<i>Cl</i>	-0,1400	0,128	-1,092	0,355	-0,548	0,268
Conjunto 3						
<i>FR</i>	0,0115	0,042	0,273	0,793	-0,088	0,111
<i>FC</i>	0,0211	0,010	2,075	0,077	-0,003	0,045
<i>Sat O₂</i>	-0,0237	0,026	-0,912	0,392	-0,085	0,038
<i>Temp. Axilar</i>	-0,8045	0,409	-1,965	0,090	-1,773	0,164
<i>PAS</i>	0,0006	0,015	0,041	0,969	-0,034	0,036
<i>PAD</i>	0,0043	0,025	0,172	0,868	-0,055	0,064

6.2 Comparación de medias independientes

Como otra herramienta para evidenciar si existen diferencias significativas entre ambos grupos, bajo los supuestos de normalidad y de homocedasticidad, se realizó una prueba t de Student para muestras independientes con un nivel de significación del 5% (alfa = 0,05). La hipótesis alternativa planteada fue que la media de cada variable difería entre ambos grupos. Al aplicar el test, no fue posible demostrar en ninguna de ellas la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de medias independientes, prueba t de Student

Variable	GRUPO "LEVE"		GRUPO "MODERADO/SEVERO"		p-value
	n	Media	n	Media	
<i>Edad</i>	8	63	6	63,33	0,9469
<i>FR</i>	8	21,13	6	23,67	0,3321
<i>FC</i>	8	82,75	6	106	0,0551
<i>Sat. O2</i>	8	90,38	6	89,67	0,8514
<i>Hb</i>	8	14,44	6	14,58	0,9007
<i>Leucocitos</i>	8	8,11	6	10,18	0,2102
<i>RPL</i>	8	148,92	6	191,84	0,2375
<i>RNL</i>	8	6,41	6	5,52	0,7657
<i>PCR</i>	8	40,10	5	27,32	0,5404
<i>PaO2 i</i>	5	56,16	5	65,62	0,7144
<i>PaCO2 i</i>	5	46,90	5	51,96	0,5090
<i>Lactato i</i>	5	1,52	5	2,02	0,2296
<i>Lactato p</i>	3	1,13	2	1,50	0,6313
<i>Cl de lactato</i>	3	-8,21	2	-14,59	0,9119

7. DISCUSIÓN

Las variables estudiadas no arrojaron resultados significativos en ninguna de las pruebas estadísticas utilizadas para su análisis. Esto podría inducir a pensar erróneamente que no se trata de potenciales predictores de riesgo de la EA-EPOC, sin embargo, debido a la pequeña muestra del estudio, no es posible realizar esta afirmación.

A lo largo de la etapa de recolección de datos, se presentaron múltiples limitaciones que explican el tamaño de la muestra. Un factor relevante que influyó en dicho resultado, fueron los estrictos criterios de exclusión que presenta la investigación.

En el año 2018 se realizó un estudio de iguales características en el contexto del curso Metodología Científica II, denominado “*Estratificación del riesgo de EPOC en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas en Julio-Agosto de 2018*”; dicha investigación obtuvo como parámetro significativo la PCR (*p-value* 0,0394), lo cual difiere con lo adquirido en el presente estudio (*p-value* PCR 0,5404). Esta diferencia radica inicialmente en el tamaño muestral, puesto que el estudio del año 2018 contaba con una muestra de 20 pacientes y en esta oportunidad fueron apenas 14.⁽⁵⁾ Otros estudios también afirman que la PCR es un buen predictor independiente de mortalidad en pacientes con EA-EPOC, como es el caso del estudio “*Independent factors associate with hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring intensive care unit admission: Focusing on the eosinophil-to-neutrophil ratio*”; en este caso el *p-value* obtenido fue 0,004 para una PCR >7,5 mg/dL, siendo la muestra total de 146 pacientes. Dicha investigación agrega como otros factores influyentes en la progresión negativa de EA-EPOC a la presencia de comorbilidades, la edad avanzada (*p-value* 0,005) y la Proporción Neutrófilos/Eosinófilos (*p-value* <0,001).⁽¹⁵⁾ Cabe destacar que esta última variable no fue considerada en el presente estudio, pudiendo tenerla en cuenta para futuras investigaciones. Ante lo expuesto, es posible reafirmar que la muestra obtenida es la principal limitación de esta investigación.

Entre las variables de mayor interés, la variable RNL obtuvo un *p-value* de 0,7657 en este estudio, claramente no significativo. El meta-análisis “*The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease*” consistió en una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos médicos como Cochrane, PubMed y EMBASE; incluyó un total de 9 estudios que reunieron 5140 pacientes y fue centrado en la asociación del RNL con el riesgo de exacerbación aguda. Los resultados obtenidos fueron que el RNL podría ser un predictor de mortalidad en los pacientes mayores de 70 años (OR 2,16; *p-value* 0,01), pero no en los menores a 70 años (OR 4,08; *p-value* 0,07).⁽¹⁶⁾

En cuanto al RPL (p -value 0,2375), existen estudios que indican que, conjuntamente con el RNL, podría ser de utilidad para valorar la progresión de los pacientes cursando una EA-EPOC. Entre ellos se encuentra "*Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AE-EPOC*", que consistió en un estudio retrospectivo con 303 pacientes con EA-EPOC que buscó relacionar el RLN y el RPL con el riesgo de mortalidad. El mismo concluyó que la proporción de neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos se encuentran altamente elevadas en aquellos pacientes no sobrevivientes a los episodios de EA-EPOC (p -value <0.05).⁽¹³⁾

Una variable que fue considerada como un parámetro importante a estudiar, pero que no se pudo recabar de manera favorable, fue el *clearance* de lactato, un importante biomarcador en situaciones clínicas críticas. El artículo "*The value of lactate clearance in admission decisions of patient with acute exacerbation of COPD*" sugiere que este parámetro podría ser un marcador útil en la EA-EPOC que, en conjunto con los criterios de GOLD, ayudaría en la toma de decisiones ($n = 53$). Otro resultado destacable fue que el delta lactato parece determinar la necesidad de internación de los pacientes (OR 0,91).⁽¹⁴⁾

Entre las dificultades que se presentaron durante el proceso de investigación, un factor crítico fue que la gran mayoría de los pacientes con EPOC que ingresaron a la emergencia en el período de recolección de datos, concurren descompensados por un cuadro de infección respiratoria baja, correspondiente a neumonía aguda comunitaria, principal criterio de exclusión. Otra limitación importante fue que se recabaron datos en un único centro de referencia; este estudio se beneficiaría de una investigación multicéntrica, puesto que sería posible incluir una población más amplia, reflejando de manera más fiel las características demográficas y epidemiológicas del país.

Fue necesario descartar un amplio número de variables debido a los escasos datos que se pudieron recabar de las mismas ("*missing data*" > 30%). Esto está relacionado con la dificultad que plantea el funcionamiento de la emergencia del Hospital de Clínicas, por los tiempos de la misma y sus recursos humanos limitados.

En síntesis, los resultados no significativos que se obtuvieron en este estudio pueden inducir la idea de que las variables seleccionadas no son útiles para medir el riesgo de la EA-EPOC y confeccionar un *score* de estratificación. No obstante, el hecho de que la muestra haya sido tan pequeña hace difícil la posibilidad de afirmarlo. Esto deja la puerta abierta a continuar con investigaciones similares con una muestra estadísticamente representativa. El principal interés se debe a que no hay estudios previos similares en Uruguay, y en el mundo la bibliografía

sobre el tema es muy escasa, lo cual no cumple con las demandas de una enfermedad tan prevalente como es el EPOC.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Ante la escasa cantidad de pacientes recolectados durante la investigación, se destaca que el análisis de los resultados no demostró que las variables estudiadas fueran significativas. Por este motivo, no se puede asumir que las mismas no sean de utilidad (o que lo sean) para la predicción de la evolución negativa de la EA-EPOC. Esto difiere de la investigación realizada en el año 2018, que sí obtuvo una variable significativa (PCR, *p-value* 0,0394).

Para lograr un mejor análisis de las variables de interés y poder conformar un *score* de utilidad en la práctica clínica, se sugiere, para nuevas instancias de estudio, la necesidad de garantizar un mayor número de pacientes, extendiendo el tiempo de recolección de datos y la posibilidad de abarcar diferentes centros hospitalarios.

9. AGRADECIMIENTOS

Los agradecimientos van dirigidos, en primer lugar, al equipo humano del Departamento de Emergencias del Hospital de Clínicas, quienes recibieron al equipo cada día con buena disposición; al director de la emergencia Prof. Dr. Fernando Machado por abrir sus puertas y permitir realizar esta investigación.

A la Cátedra de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina, en especial a la docente Valentina Colistro por su asesoramiento en todas las oportunidades que fue necesario, tanto para el procesamiento de los datos como para su comprensión.

Al Dr. Carlos Zunino y la Cátedra de Bioética de la Facultad de Medicina por evacuar toda clase de dudas en reiteradas ocasiones.

Al Sr. Miguel Langone por sus aportes en la obtención y análisis de resultados.

Finalmente, especial agradecimiento al tutor Dr. Daniel Murillo por la confianza depositada en el equipo, permitiendo llevar adelante la investigación, así como por sus recomendaciones a lo largo de este viaje de aprendizaje.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Á. Agustí García-Navarro RR-R. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. In: Farreras Rozman-Medicina Interna. XVIII. Barcelona; 2016. p. 671–9.
2. OMS | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). WHO [Internet]. 2013 [cited 2019 May 22]; Available from: <https://www.who.int/respiratory/copd/es/>
3. WHO. Global Initiative for Chronic Obstructive. Glob Obstr Lung Dis [Internet]. 2018;<http://www.goldcopd.org>. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf
4. González J, Castillo D, Candel FJ, De La Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, et al. Manejo Integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. Rev Esp Quim [Internet]. 2018;31(5):461. Available from: <http://seq.es/wp-content/uploads/2018/10/gonzalez04oct2018.pdf>
5. Murillo D. Estratificación del riesgo de EPOC en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas en Julio-Agosto de 2018 [Internet]. 2018.
6. ALAT. Guía Latinoamericana de EPOC - 2014. respirar ALAT. 2015;43.
7. Sobrino E, Irazola VE, Gutierrez L, Chen CS, Lanás F, Calandrelli M, et al. Estimating prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the Southern Cone of Latin America: How different spirometric criteria may affect disease burden and health policies. BMC Pulm Med. 2017;17(1):1–10.
8. Fernández-Villar A, Represas-Represas C, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C, Priegue-Carrera A, Fernández-García S, et al. Reliability and usefulness of spirometry performed during admission for COPD exacerbation. PLoS One. 2018;13(3):1–12.
9. Fernández AMP, Calvo GGDV. Tratamiento De Exacerbacion Epoc. 1987;1987.
10. Rubio MC, Morales B, Luis J, Hermosa R. Exacerbación de la EPOC. 2010;46(Supl 7):21–5.
11. Koh J, Tan J, Lapperre TS, Anzueto A, Tee AKH. a Prediction Model for Hospitalized Copd Exacerbations Based on “Treatable Traits.” Respirology. 2018;23:137–137.
12. (GesEPOC) GE de la E. AGUDIZACIÓN DE LA EPOC. Arch Bronconeumol. 2017;53(Supl 1):46–62.
13. Yao CY, Liu XL, Tang Z. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. Int J COPD. 2017;12:2285–90.
14. Avci E, Avci GA, Yao CY, Liu XL, Tang Z, Fernández-Villar A, et al. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. Int J COPD [Internet]. 2018;36(1):2285–90. Available from:

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf

15. Chen P-K, Hsiao Y-H, Pan S-W, Su K-C, Perng D-W, Ko H-K. Independent factors associate with hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring intensive care unit admission: Focusing on the eosinophil-to-neutrophil ratio. *PLoS One*. 2019;14(7):e0218932.
16. Ye Z, Ai X, Liao Z, You C, Cheng Y. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16371.

11. ANEXOS

11. 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación:

“Exacerbación aguda de la bronquitis crónica: estratificación de riesgo precoz en pacientes que acuden al departamento de emergencia entre julio y agosto de 2019”

Información al paciente:

En el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quíntela” se llevará a cabo un estudio en el tiempo comprendido entre julio y agosto del año 2019, el cual tiene como objetivo identificar las diferentes variables de relevancia que podrían tener impacto sobre la evolución y gravedad de pacientes que consultan con exacerbación aguda de su bronquitis crónica en dicha emergencia. Este estudio va dirigido a personas mayores de 40 años portadoras de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que presentan un empeoramiento de sus síntomas (mayor falta de aire de la habitual, mayor cantidad de expectoración o cambios en su coloración).

La importancia del mismo y el interés en realizarlo radica en obtener conclusiones que permitan llevar a cabo un mejor manejo inicial de la patología estudiada; así como un acercamiento a los mejores lineamientos terapéuticos individualizados para mejorar la evolución del paciente y la calidad asistencial.

Es de interés poder identificar algún estudio de sangre capaz de decir de antemano, desde la consulta en el departamento de emergencia, qué pacientes tendrían más probabilidad de evolucionar hacia la mejoría, y por ende ser dados de alta del hospital a su casa; y qué pacientes serían de mayor riesgo, por lo que tendrían que ser internados en el hospital para su mejor tratamiento y seguimiento.

Este estudio es analítico e intervencionista, sin embargo, el investigador no realiza ninguna acción sobre el participante. El hecho de aceptar participar solamente implica que el médico tratante agregue a los estudios de rutina que va a solicitar, algunos parámetros nuevos, no siendo necesario volver a extraerle sangre venosa al paciente.

Sin embargo, sí se deberá repetir la toma de gasometría arterial a las seis horas del ingreso a la emergencia, lo cual no sería necesario en la práctica clínica diaria pero sí lo es para el estudio. Considerando esta la única posible intervención molesta para el paciente, pudiendo negarse a participar del estudio al no estar de acuerdo con ella.

Del mismo modo, de no ser suficiente la radiografía de tórax realizada de forma rutinaria para descartar diagnósticos diferenciales, puede ser necesario solicitarle al paciente la realización de una tomografía computada de tórax.

Para la demás información se utilizará la historia clínica, por un lado, se extraerán datos correspondientes a la ficha patronímica del paciente (sexo, edad) y por otro los referentes a resultados de análisis clínicos y paraclínicos solicitados por el equipo de salud en la emergencia. No se harán pruebas de ningún tipo, ni con fármacos ni tampoco de intervenciones terapéuticas.

Formar parte de este proyecto carece de beneficios inmediatos, es importante que el participante tenga presente que los resultados podrían ser útiles a futuro para la sociedad en su conjunto, en caso de obtener conclusiones significativas. No variará la calidad de asistencia en caso participar o no en el estudio. La participación es libre y voluntaria, no existe ningún tipo de remuneración económica ni de otro tipo por la misma.

Cabe destacar que el participante se puede retirar del proyecto en cualquier momento si así lo desea, sin ningún tipo de consecuencia y sin tener que dar explicaciones al respecto.

El estudio no presentará riesgos, teniendo en cuenta que los datos serán obtenidos de las historias clínicas realizadas en la emergencia. En caso solicitar estudios de imagen como la tomografía, los riesgos están demostrados en individuos con exposición reiteradas a las radiaciones de dichas técnicas. No siendo el caso de este proyecto.

Finalmente, se garantiza a los participantes la confidencialidad de los datos obtenidos y la anonimización a la hora de expresar los resultados.

De tener algún tipo de duda, antes o después de haber firmado este consentimiento, dirigirse a cualquiera de los investigadores cuyos datos figuran en este documento.

Participantes

- Prof. Adj. Dr. Daniel Murillo. E-mail: dmurilloayala@gmail.com. Cel: 099 298 230.
- Dra. Queirolo, Andrea. E-mail: andreaqueirolohutnik@gmail.com. Cel: 094179283.
- Br. Acosta, Federico. E-mail: fede.acosta1210@gmail.com. Cel: 098647351.
- Br. Farias, Florencia. E-mail: florenciariasb@gmail.com. Cel: 093534677
- Br. Fernández, Romina. E-mail: rominafernandez1396@gmail. Cel: 094951384.
- Br. García, Catherine. E-mail: garcia_catherine@hotmail.com. Cel: 094236995.
- Br. Gianoli, Facundo. E-mail: facugianoli@gmail.com. Cel: 095304549.
- Br. Machado, Mariana. E-mail: marianamachado.df@hotmail.com. Cel: 099456357.

Desde ya agradecemos su colaboración.

Formulario de consentimiento informado:

En el día de la fecha _____ he sido invitado a participar del proyecto de estudio:
“Exacerbación aguda de la bronquitis crónica: estratificación de riesgo precoz en pacientes que acuden al Departamento de Emergencia entre julio y agosto de 2019”.

Mediante la información que se me brindó comprendo los riesgos y beneficios, habiendo leído y/o escuchado de que se trata y habiendo preguntado lo que considere importante.

Me he informado de quienes son los investigadores, contando con los datos de contacto por si requiero comunicarme con los mismos ante alguna duda que me surja.

Por tanto, acepto voluntariamente participar, entendiendo que puedo retirarme en el momento que considere oportuno.

Datos del participante (o familiar, si corresponde):

Nombre: _____

C.I.: _____

Firma: _____

Datos del investigador que proporcionó la información necesaria al participante:

Nombre: _____

C.I.: _____

Firma: _____

Se le ha brindado una copia del consentimiento informado al participante.

11.2 PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ___/___/2019

Identificación del Participante:

Nombre y Apellido: _____ C.I.: _____ - _____

Edad: ___ años Sexo: F / M N° de Registro: _____

Procedencia: _____ Teléfono de contacto: _____

Familiar de Referencia: Si / No Nombre: _____ Contacto: _____

Ubicación en el Dpto. de Emergencias: Box: ___ Cama: ___ Silla: ___

Destino del Paciente: Domicilio Cuidados Moderados CTI / fallecimiento

Antecedentes Personales Médicos:

Diagnóstico Espirométrico de EPOC (VEF ₁ /CVF < 0,70 post-BD) previo		DM	
Estadio GOLD (1/2/3/4; A/B/C/D)		HTA	
Persistencia hábito tabáquico		IRC	
IPA (paq./año)		ERC	
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)		Inmunosupresión	

Si ERC, creatinemia basal: _____ mg/dL Causa de inmunosupresión: _____

Signos vitales:

Frecuencia respiratoria (rpm)		Temperatura axilar (°C)	
Frecuencia cardíaca (lpm)		Escala de Glasgow (conciencia)	
Sat. O ₂ (VEA / MFL / MFC)		Presión arterial sistólica y diastólica (mm Hg)	

Variables Imagenológicas:

Radiografía de Tórax			Tomografía de Tórax		
Opacidad inhomogénea con broncograma aéreo	SI	NO	Ocupación de espacio aéreo con broncograma	SI	NO
Nueva opacidad en RxTx patológica	SI	NO	Imagen sugestiva de otra etiología	SI	NO
Imagen sugestiva de otra etiología	SI	NO			

Variables analíticas:

Hemoglobina (g/dL)		PCR (mg/L)	
Leucocitos ($10^3/uL$)		Tiempo de protrombina (%)	
Neutrófilos ($10^3/uL$)		Azoemia (g/L)	
Linfocitos ($10^3/uL$)		Creatininemia (mg/dL)	
Plaquetas ($10^3/uL$)		Sodio (Na^+ , mEq/L)	
Prop. Plaq/Linf		Potasio (K^+ , mEq/L)	
Prop. Neutr/Linf		Cloro (Cl^- , mEq/L)	

Variables gasométricas:

Gasometría inicial:		Gasometría a las 6 horas:	
FiO2: _____ %	VEA / MFL / MFC	FiO2: _____ %	VEA / MFL / MFC
PaO2 (mm Hg)		PaO2 (mm Hg)	
PaCO2 (mm Hg)		PaCO2 (mm Hg)	
pH		pH	
Bicarbonato (mmol/L)		Bicarbonato (mmol/L)	
Lactato (mmol/L)		Lactato (mmol/L)	

Clearance de lactato (%)	
Delta lactato (mg/dL)	

Investigador: _____

Firma: _____