PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

CARACTERIZACIÓN DE LA EXACERBACIÓN POR EPOC Y SU ASOCIACIÓN CON EL NIVEL DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA

PRESENTADO POR:

LEIDY SAMARA PINILLA QUINTERO

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE PROFESIONAL:

MÉDICO INTERNISTA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA

FACULTAD DE MEDICINA

BUCARAMANGA

2018

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

CARACTERIZACIÓN DE LA EXACERBACIÓN POR EPOC Y SU ASOCIACIÓN CON EL NIVEL DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA

PRESENTADO POR:

LEIDY SAMARA PINILLA QUINTERO

DIRECTOR:

DR. CARLOS ALFONSO MACHADO ROMERO

CODIRECTOR:

DR. MIGUEL ENRIQUE OCHOA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA

FACULTAD DE MEDICINA

BUCARAMANGA

2018

Formato No. DINV-1: FICHA TÉCNICA INVESTIGADORES

1. **Información general de los Investigadores:** Este formato debe ser entregado en sobre cerrado identificado con el nombre del proyecto.

Código de la Propuesta (Uso exclusivo de la de Dirección de Investigaciones**):**	
Título de la Propuesta: **CARACTERIZACIÓN DE LA EXACERBACIÓN POR EPOC Y SU ASOCIACIÓN CON EL NIVEL ABSOLUTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA**	
Investigador Principal: **LEIDY SAMARA PINILLA QUINTERO** **ID: U00031346**	**Dependencia:** **Facultad de Salud UNAB- Sede Foscal**
Total de Investigadores (número):3	
Centro(s) de Investigación: FOSCAL	
Grupo (s) de Investigación: Semillero de Neumología Clínica.	
Línea(s) de Investigación:	
Programa(s) que vincula: NEUMOLOGÍA	
Personal responsable de la investigación de la UNAB: **LEIDY SAMARA PINILLA QUINTERO**	
Co-investigador: CARLOS ALFONSO MACHADO ROMERO	**Dependencia NEUMOLOGÍA- Facultad de Salud**
Co-investigador: MIGUEL ENRIQUE OCHOA VERA	**Dependencia: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA- Facultad de Salud**
Joven Investigador(si es el caso**):**	**Dependencia:**
Estudiante de Maestría /Doctorado o Especializaciones Clínicas (si es el caso): **LEIDY SAMARA PINILLA QUINTERO**	**Dependencia: MEDICINA INTERNA**
Personal responsable de la investigación de otras Entidades (para el caso de alianza o convenio):	
Co-investigador:	**Dependencia:**

Co-investigador:	**Dependencia:**
Conformación y trayectoria del Grupo de Investigación: Semillero de investigación en Neumología - BUCARESPI	
FIRMA DE PRESENTACIÓN Y AVALES Firmas de conformidad a cerca del acuerdo sobre la temática, el componente técnico y los recursos para el pago de servicios personales.	
FECHA DE FIRMA:	
Investigador Principal (Presenta la propuesta de Investigación)	**Director de Centro de Investigación** (Certifica la pertinencia con el Plan Operativo del Centro)
Director de Grupo de Investigación (Evalúa el componente técnico de la propuesta)	**Decano, Director de Departamento** (Certifica la pertinencia con el (los) Programa(s) Académico(s) y acepta presupuestalmente la asignación académica del investigador).

Formato No. DINV-2: FICHA TÉCNICA PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN

1. Información general de la propuesta:

Código de la Propuesta (Uso exclusivo de la de Dirección de Investigaciones):						
Título de la propuesta: **CARACTERIZACIÓN DE LA EXACERBACIÓN POR EPOC Y SU ASOCIACIÓN CON EL NIVEL ABSOLUTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA**						
Lugar de ejecución del propuesta: **FOSCAL- Servicio de Urgencias**						
Duración del Propuesta (en meses): **14 meses**						
Categoría de la Propuesta (Seleccione una sola con una "x")	**1. Académica, científica y artística X**		**2. Desarrollo Regional**		**2. Innovación y desarrollo tecnológico**	
Área de aplicación científica y tecnológica: **Neumología, Medicina Interna y Urgencias**						
Tipo de Financiación Solicitada: Ninguna						
Valor solicitado a la Universidad (Valor en pesos**):**						
Valor Contrapartida (si existe):						
Valor total de la propuesta (valor en pesos**)**:						
Descriptores / Palabras claves:						
Componente del Plan de Desarrollo Institucional hacia el cual se orienta la propuesta:						
Programa de la RICyT sugerido:						

Nombres completos, direcciones electrónicas e instituciones de 5 investigadores expertos en el tema de su propuesta y que están en capacidad de evaluar proyectos en esta temática

Nombre	Email	Institución	Dirección
1. Javier Enrique Fajardo Rivero	jfajardo.mi@gmail.com	Instituto Neumológico del Oriente	FOSUNAB
2. Diana Jimena Cano Rosales	djcanor@gmail.com	Instituto Neumológico del Oriente	FOSCAL- UNAB

3.Fabio Bolívar Grimaldos	fbolivar56@gmail.com	Instituto Neumológico del Oriente	FOSCAL-UNAB
4. Sergio Eduardo Serrano	sserrano393@unab.edu.co	Universidad Autónoma de Bucaramanga	UNAB
5.Víctor Mauricio Herrera Galindo	vherrera@unab.edu.co	Universidad Autónoma de Bucaramanga	UNAB

FIRMA DE PRESENTACIÓN Y AVALES

Firmas de conformidad a cerca del acuerdo sobre la temática, el componente técnico y los recursos para el pago de servicios personales.

FECHA DE FIRMA:

Investigador Principal (Presenta la propuesta de Investigación) LEIDY SAMARA PINILLA QUINTERO	**Director de Centro de Investigación** (Certifica la pertinencia con el Plan Operativo del Centro)
Director de Grupo de Investigación (Evalúa el componente técnico de la propuesta) **CARLOS ALFONSO MACHADO ROMERO**	**Decano, Director de Departamento** (Certifica la pertinencia con el (los) Programa(s) Académico(s) y acepta presupuestalmente la asignación académica del investigador).

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien es mi fuerza y mi roca todos los días, quien me mantuvo en estos 3 años de gran esfuerzo y disciplina.

A mi familia, mi madre, que es mi mayor motor, mi ayuda incondicional y mi fiel amiga, quién me enseñó gran parte de lo que soy hoy. Madre gracias por tu fuerza incansable de llevarme por este camino.

A mis hermanas y mis sobrinos quienes me llenan de alegría en los días buenos y aún más en los malos, con sus fotos y sonrisas.

A mi fiel compañero, que Dios eligió para mí, para sostenerme todos los días con el mayor tesoro de todos: El amor. Gracias por acompañarme en este largo camino y recordarme el gran futuro que nos espera.

A mis profesores y mentores, quienes aportan todos los días su experiencia como profesionales y aún más como grandes seres humanos.

A mis compañeros de rotación con quienes pude compartir, reír, discutir y hasta llorar de nuestras experiencias vividas, para poder llegar al gran día que ya se acerca.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN DEL PROYECTO 13
2. DESCRIPCION DEL PROYECTO 16
   2.1 Descripción del problema y Justificación: 16
   2.2 Estado del Arte 19
   2.3 Papel de los biomarcadores en sangre periférica en la exacerbación por EPOC 25
3. OBJETIVOS 29
   3.1 Objetivo General 29
   3.2 Objetivos Específicos 30
4. METODOLOGÍA PROPUESTA 30
   4.1 Población: 30
   4.2 Muestra: 30
      4.2.1 Criterios de inclusión: 31
      4.2.2 Criterios de exclusión: 31
   4.3 Captación de Pacientes: 32
   4.4 Registro de la información: 33
   4.5 Diseño del Estudio: 33
   4.6 Definición de Variables: 34
   4.7 Plan de análisis de datos: 34
5. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS: 35
   5.1 Generación de nuevo conocimiento y Desarrollo Tecnológico e innovación 35
   5.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica institucional: 35
   5.3 Apropiación social del conocimiento: 35
6. IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS: 36
7. MARCO LEGAL: Disposiciones Vigentes 36
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 37
9. CONFLICTOS DE INTERÉS 38
10. PRESUPUESTO (Valor en pesos Colombianos) 38
11. RESULTADOS 39
   11.1 Análisis descriptivo de las características demográficas 39

11.3 Fenotipo de la exacerbación 44
11.4 Análisis descriptivo del manejo de la exacerbación por EPOC 47
11.5 Clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC 49
11.6 Análisis bivariado 50
12. DISCUSIÓN 57
13. CONCLUSIONES 65
14. BIBLIOGRAFÍA 71

LISTA DE TABLAS

1. Tabla. 1. Modelo ROCHE: Factores de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria.
2. Tabla. 2. Clasificación de gravedad de la exacerbación.
3. Tabla 3. Escala BAP 65.
4. Tabla 4: Clasificación GOLD 2017 de la exacerbación por EPOC
5. Tabla 5. Características generales de la población estudiada N= 100.
6. Tabla. 6 Tipos de Corticoides inhalados y dosis promedio.
7. Tabla. 7. Tipos de broncodilatadores y dosis promedio en la población.
8. Tabla. 8 Manejo de la exacerbación por EPOC
9. Tabla. 9 Antibióticos prescritos durante el manejo de la Exacerbación por EPOC.
10. Tabla. 10. Tipo de esteroide prescrito durante el manejo de la Exacerbación por EPOC. N=84
11. Tabla. 11. Clasificación de la exacerbación por EPOC.
12. Tabla. 12. Clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC y su relación con el nivel de eosinófilos en sangre periférica.

LISTA DE FIGURAS

1. **Figura 1.** Modelo de manejo integral en los pacientes con EPOC
2. **Figura 2**. Tipo de corticoides prescritos.
3. **Figura 3.** Broncodilatadores más utilizados.
4. **Figura 4.** Distribución del nivel de eosinófilos en sangre periférica según el número de exacerbaciones en el último año.
5. **Figura 5.** Relación del conteo de eosinófilos en sangre periférica con la escala Gold 2017.
6. **Figura 6.** Escala BAP 65 y su relación con nivel de eosinófilos en sangre periférica.
7. **Figura 7.** Nivel de eosinófilos en sangre periférica y su relación con la escala de clasificación de severidad de la exacerbación GPC 2014.
8. **Figura 8.** Asociación del nivel de eosinófilos en sangre periférica y la necesidad de manejo intrahospitalario vs UCI.
9. **Figura 9.** Comparación entre el nivel de eosinófilos en sangre periférica y la conducta inicial en el grupo de exacerbadores frecuentes.
10. **Figura 10.** Relación del nivel de eosinófilos en sangre periférica y el uso de corticoides inhalados en el último mes.

LISTA DE ANEXOS

1. Definición de variables incluidas en el estudio.
2. Consentimiento informado BUCARESPI V2.
3. Encuesta de recolección de pacientes BUCARESPI V2.
4. Acta de aprobación del anteproyecto.
5. Carta de aprobación Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL.

TÍTULO:

CARACTERIZACIÓN DE LA EXACERBACIÓN POR EPOC Y SU ASOCIACIÓN CON EL NIVEL ABSOLUTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA

1. RESUMEN DEL PROYECTO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades que ha mostrado mayor incremento en las tasas de mortalidad en los últimos años, siendo la cuarta causa de muerte a nivel mundial desde el año 2000, y se estima que hacia el año 2020 pasará a ser la tercera causa.

En Colombia el estudio PREPOCOL[1] realizado en 5 ciudades del país mostró una prevalencia del 8.9% a partir de datos espirométricos, un poco menor según datos reportados en países como España o Corea, sin embargo es importante determinar no solo el impacto de la enfermedad, sino evaluar los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia de exacerbaciones , así como la descripción de los grados de severidad basado en métodos objetivos que permitan una intervención temprana en la evolución natural durante la atención en los servicios de urgencias.

La importancia de evitar las exacerbaciones en la EPOC está dada por la limitación en la declinación del VEF1 luego de cada evento, la disminución de la tasa de hospitalizaciones y la necesidad de consulta a los servicios de urgencias con cada episodio, que de forma indirecta disminuye la carga global de la enfermedad y los costos totales por enfermedad respiratoria, con casi un 53% de gastos derivados de la atención sólo por EPOC.

La definición de exacerbación de EPOC hoy en día ha generado controversia al ser un término netamente subjetivo y clínico basado en el cambio en el patrón de los síntomas usuales descritos por el paciente y/o , cambios en la cantidad de la expectoración y/o purulencia del esputo, esto con el fin de determinar y dirigir la terapia antimicrobiana, sin embargo , dichas definiciones permiten subestimar o sobrestimar el diagnóstico de una exacerbación real, así como la prescripción de esquemas antibióticos sin ningún beneficio, por lo que dicha condición genera una alerta en determinar biomarcadores específicos que establezcan la terapia inicial en este escenario.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una entidad compleja y multifactorial con una respuesta inflamatoria anormal frente a estímulos externos como partículas o gases nocivos que explica parte de la fisiopatología de la enfermedad, por lo que es lógico pensar que existen marcadores inflamatorios que podría dirigir la conducta inicial en una exacerbación, o incluso determinar el grado de severidad , permitiendo intervenir de forma temprana y disminuyendo así el riesgo de mortalidad con cada episodio.

Se conoce que la mayoría de las exacerbaciones por EPOC expresan un componente neutrofilico, sin embargo cerca del 10-15%[2] podría tener un fenotipo eosinofilico, por lo que es importante investigar, si con soló dicho biomarcador, se podría predecir una mayor severidad en la respuesta al agente desencadenador de la exacerbación independiente de los criterios de inicio de antibioticoterapia temprana. Aun no se ha estudiado si determinar el fenotipo de la exacerbación a partir de biomarcadores en sangre periférica podría tener un impacto en la toma de decisiones y en el manejo de la exacerbación.

Existe fuerte asociación entre los niveles elevados de PCR, fibrinógeno y conteo leucocitario como predictores de exacerbaciones[3] en pacientes con EPOC estable, sin embargo el impacto clínico en dicho escenario aún no se ha establecido.

El objetivo de este estudio es describir las características de la exacerbación por EPOC durante el período de un año, que consulten al servicio de urgencias de la clínica FOSCAL, basados en los criterios de severidad y protocolo de manejo dispuesto en la guía práctica clínica actualmente vigente en Colombiana, la nueva clasificación de las últimas guías GOLD 2017, así como aplicación de la escala BAP65 aún no aplicada en nuestro País.[4]

Los resultados de este estudio podrán determinar las características demográficas y el fenotipo de exacerbación más frecuente en el área metropolitana; así como el grado de adherencia y aplicabilidad de las actuales guías, con el fin de mejorar la atención integral de la exacerbación por EPOC en nuestra institución.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Exacerbación, eosinófilos, biomarcadores.

2. DESCRIPCION DEL PROYECTO

2.1 Descripción del problema y Justificación:

La exacerbación es un evento agudo en el curso natural de la EPOC, caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular[5].[4] Desde su definición los criterios para establecer una verdadera exacerbación dependen del grado de identificación por parte del paciente y/o dependiendo del grado de dependencia funcional del cuidador primario, por lo que los datos muy frecuentemente son subjetivos y subestimados o sobreestimados según el grado de interpretación del clínico.

Con cada exacerbación existe una importante declinación de la función pulmonar que se aproxima al 25% por evento[6] , con un gran impacto en la calidad de vida y un mayor incremento de costos por cada atención, por lo que la adecuada identificación de cada exacerbación, a través de criterios objetivos y una adecuada derivación temprana en los diferentes escenarios de atención (hogar, salas de hospitalización general, UCI) según la gravedad inicial clasificada en el primer contacto del clínico, es necesaria en los servicios de urgencias. Las exacerbaciones que requieren manejo en los servicios de hospitalización incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente infarto agudo de miocardio y eventos cerebrovasculares isquémicos, con un riesgo incrementado de una

siguiente exacerbación, siendo esta última el mayor factor predictor de riesgo de un nuevo evento.[6]

Existen pocas herramientas válidas y objetivas de clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC en el primer contacto del clínico en los servicios de urgencias, cuya utilidad permita derivar a los pacientes de forma temprana y rápida al mejor escenario de atención inicial, por lo que hoy en día diversos estudios han iniciado su búsqueda en biomarcadores de mayor severidad y mayor predicción de subsecuentes exacerbaciones, sin embargo ninguno ha sido evaluado en los servicios de urgencias donde se requieren estrategias fáciles de evaluar y que no aumenten los costos en los servicios de atención. Actualmente existe la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud del año 2014, cuya aplicación no ha sido evaluada en ningún centro asistencial del área metropolitana.

Del mismo modo, es muy importante clasificar adecuadamente la severidad de la exacerbación ya sea por biomarcadores, como factores asociados previamente descritos en otros estudios; sin embargo no identificados previamente en nuestra población Santandereana; que de forma indirecta permita determinar el mejor esquema de tratamiento y la utilidad de inicio de antibioticoterapia en dichos pacientes, disminuyendo así las tasas de estancia prolongada innecesaria en los servicios de hospitalización general.

Existen diversas estrategias a nivel mundial para la clasificación inicial de la exacerbación por EPOC, e incluso revisiones sistémicas que han determinado los factores de riesgo pronóstico en el cuadro agudo con mayor impacto en la mortalidad; sin embargo no deben extrapolarse a la población sin previa evaluación de su validez externa; por lo tanto, se requieren estudios que identifiquen los factores con mayor fuerza de asociación así como la caracterización demográfica del curso de la exacerbación por EPOC en los servicios de urgencias y la clasificación de la severidad basados en parámetros clínicos y bioquímicos de fácil identificación sin incremento de costos en la atención inicial de urgencias.

Uno de los grandes inconvenientes es la falta interés en la clasificación a partir de datos espirométricos, teniedo en cuenta los cuatro grupos establecidos en las Guías GOLD 2017, para determinar el pronóstico y tratamiento adecuado por cada grupo; del mismo modo es indispensable conocer el seguimiento ambulatorio por el servicio de neumología para garantizar el mejor esquema de manejo No Pos, actualmente disponible en el País.

Hoy en día la medicina de óptima calidad busca identificar las principales herramientas en el diagnóstico y el uso indiscriminado de exámenes que no cambian la conducta del clínico. Ante este hecho, es de especial interés evaluar la práctica y adherencia de las guías vigentes con el fin de disminuir costos en el área de urgencias y mejorar la atención en salud en nuestra institución.

En Estados Unidos y la unión Europea se ha establecido un costo de $4119 por cada paciente con EPOC por año, de los cuales el 45% se derivan de gastos durante las hospitalizaciones, 6% de consultas no programadas, 20% por prescripción de medicamentos, 5% por paraclínicos adicionales[7]; siendo el escenario hospitalario el responsable de casi la mitad de los costos por año en el paciente con EPOC, que podría ser incluso mayor en aquellos exacerbadores frecuentes con más de 2 episodios por año.

2.2 Estado del Arte

En Colombia el estudio PREPOCOL[1] realizado en 5 ciudades del país mostró una prevalencia del 8.9% en mayores de 40 años (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín) a partir de datos espirométricos siendo Bucaramanga la segunda ciudad con mayor prevalencia 7.9% después de Medellín, Cali y Bogotá; un poco menor según datos reportados en países como España, sin embargo es importante determinar no solo el impacto de la enfermedad en nuestro país, sino evaluar los factores de riesgo asociados a la mayor frecuencia y severidad de las exacerbaciones, así como el fenotipo de la exacerbación en el área metropolitana.

Las exacerbaciones son un factor predictor independiente de mortalidad, con un riesgo de muerte de 5 veces más luego de la décima exacerbación comparado con la primera, por lo que la reducción de la frecuencia de cada exacerbación es un objetivo clave en prevención secundaria, identificando los principales factores de riesgo asociados a mayor frecuencia del cuadro.[8] Actualmente las guías Colombianas aceptan la definición de

exacerbación por EPOC emitida por el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar[4] previamente descrito , sin embargo no se establece un parámetro útil en la clasificación de la severidad de la exacerbación con validez externa en nuestra población. La mayoría de las escalas de clasificación de la exacerbación aguda son extrapolados de estudios en otros paises como Francia, Estados Unidos entre otros, en donde las caracteristicas demográficas difieren y quizás la carga de enfermedad podría ser menor aún en Bucaramanga.

Roche y colaboradores[9] (Tabla 1) elaboraron una escala de evaluación clínica para la clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC , identificando inicialmente los factores asociados a mayor mortalidad y necesidad de tratamiento intrahospitalario.

El estudio realizado por Roche identificó factores pronósticos independientes para mortalidad intrahospitalaria. Los que presentaron significancia estadística fueron: la edad mayor a 70 años, signos clínicos de gravedad como alteración del estado neurológico, uso de músculos accesorios inspiratorios y uso espiratorio de músculos abdominales. Al validar dichos factores en su estudio como escala clínica, se obtuvo un buen factor de predicción y discriminación aplicable a la población estudiada (c-statistic- 0.83 en la cohorte validada) sin embargo aún no ha sido validada en nuestro país y no podría ser aplicada en la ejecución de nuestro estudio por no tener un componente de seguimiento durante la hospitalización de cada paciente.

Tabla. 1. Modelo ROCHE: Factores de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria.

	Puntaje
Edad Menor 70 años Mayor o igual 70 años	 **0** **1**
Signos clínicos: Cianosis Deterioro neurológico Edema en miembros inferiores Asterixis Uso de músculos accesorios inspiratorios Uso de músculos abdominales espiratorios.	**Ninguno: 0** **1 o 2 signos: 2** **3 o más: 3**
Grado de Disnea MMrc	**0-1: 0** **2 o 3: 1** **4: 2**

Interpretación:
Puntaje 4 o más: Mayor riesgo de mortalidad y necesidad de manejo intrahospitalario.

Una segunda estrategia de clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC está basada en un enfoque integral de tres aspectos: antecedentes, examen físico y/o paraclínicos que permiten identificar los factores asociados a mortalidad durante la exacerbación, [10] Singanayagam A y col, realizaron una revisión sistematica que permitió identificar 9 factores de predicción de mortalidad (Edad, IMC, insuficiencia cardiaca, Diabetes mellitus, Pa02, Enfermedad coronaria, malignidad, FEV1, uso de oxígeno por largo tiempo) y 3 factores asociados con un incremento de riesgo de mortalidad de los pacientes admisionados a las UCI (Edad, Glasgow bajo, PH); lo cual permitió realizar una escala más completa en la evaluación inicial clasificando a los pacientes en 4 grados, leve, moderado, grave o muy grave.

Dentro de las guias Colombianas del 2014, se hizo una revisión sistemática a partir de dicha estrategia para derivar la recomendación con pobre evidencia a favor, y sometida a recomendación de expertos. (Recomendación Débil a favor según las GPC Colombianas, Tabla 2).

Tabla. 2. Clasificación de gravedad de la exacerbación[4]

	Factores relacionados con mortalidad a corto plazo en los estudios realizados	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Antecedentes	• Edad mayor 75 años • Disnea mMrc 3-4 • IMC menor 18 • Uso crónico de oxígeno • 2 o más hospitalizaciones o consultas a urgencias por exacerbaciones en el último año • Comorbilidades: - Fibrilación auricular - Falla cardiaca - Cardiopatía isquémica - ERC IIIa - Diabetes Mellitus	No	Sí	Sí/No	Si/No
Examen físico	• Disnea mMrc 4: Incapacidad para hablar por Disnea • Frecuencia cardiaca mayor 109lpm • Frecuencia respiratoria 30rpm • Edema en miembros inferiores	No	No	Sí	• Deterioro del estado mental • Hipotensión • Arritmia no controlada • Riesgo de paro respiratorio

	• Cor pulmonale • Uso de músculos accesorios				
Paraclínicos	• Acidemia PH menor 7.35 por retención de C02 • BUN mayor 25 • Hiperglicemia • Hipoxemia o desaturación Saturación menor 88%, con Cánula nasal a 2L/min	No	No	Sí	• Acidemia con PH menor 7.30 con retención de C02

Existe una tercera escala práctica en la valoración inicial de la exacerbación por EPOC, BAP 65 (Tabla 3) que contempla parámetros básicos como elevación del BUN, alteración del estado de consciencia, FC 109 lpm, Edad 65 años[11], sin embargo actualmente no existe dicha validación ni recomendación para su utilización en nuestro país por lo que uno de los objetivos de nuestro estudio es implementar dicha escala más corta y compararla con la actual recomendada en las GPC Colombianas.

Escala BAP 65: Mortalidad intrahospitalaria y necesidad de ventilación Mecánica en las primeras 48horas de la atención.

Tabla 3. BAP 65

Edad 65 años o más
BUN mayor o igual 25mg/dl
Alteración del estado de consciencia Glasgow menor 14, o presencia de estupor, desorientación o coma.
Pulso mayor 109lpm

Interpretación:

Clase I: BAP 0, menor de 65 años.

Clase II: BAP 0 y mayor 65 años.

Clase III: BAP 1

Clase IV: BAP 2

Clase V: BAP 3

Dada la complejidad de los servicios de urgencias en nuestro país, y el mayor número de pacientes por día, la aplicación de dichas escalas no han resultado ser del todo prácticas. Sin embargo se debe realizar la clasificación de la severidad de la exacerbación por la EPOC en dos fases: **Recomendación débil a favor de la intervención.**

1. Identificar los pacientes con riesgo de muerte.
2. Clasificar la gravedad de la exacerbación: (leve, moderada, grave y muy grave).

Dentro de los objetivos de este estudio estará definir el grado de adherencia a la guía Colombiana basados en estas dos estrategias así como evaluar otras escalas más prácticas en el escenario de urgencias que se relacionen con el desenlace en la atención inicial como es el BAP 65 previamente descrito y su necesidad de ventilación mecánica en las primeras 48horas.

La ultima actualización de las Guías GOLD 2017, plantea un algoritmo de manejo más sencillo en la exacerbación por EPOC, en dos pasos sencillos:

1. Criterios de hospitalización en el paciente que acude al servicio de urgencias:

Criterios de hospitalización (Adaptado de Referencia 14)
Síntomas severos como empeoramiento de disnea de forma súbita, taquipnea, disminución de la saturación de oxígeno, alteración del estado de conciencia, confusión.
Falla respiratoria aguda.
Síntomas nuevos : cianosis, edema periférico.
No respuesta al manejo médico inicial.

Presencia de comorbilidades serias: Falla cardiaca, arritmia etc.
No disponibilidad de cuidado en el hogar.

2. Una vez se decida hospitalizar, se recomienda evaluar la severidad de la exacerbación basado en signos clínicos en tres grupos diferentes.(Tabla 4)

Tabla 4: Clasificación GOLD 2017 de la exacerbación por EPOC

No falla respiratoria	Falla respiratoria que no amenaza la vida	Falla respiratoria que amenaza la vida
• Frecuencia respiratoria 20-30. • No uso de músculos accesorios. • No cambios en el estado de conciencia. • Hipoxemia que mejora con oxígeno suplementario con Ventury 28-35%. • No incremento PC02.	• Frecuencia respiratoria mayor 30. • Uso de músculos accesorios. • No cambios en el estado de conciencia. • Hipoxemia que mejora con oxígeno complementario con Ventury 35-40%. • Hipercapnia dado por incremento del nivel basal o 50-60mmHg.	• Frecuencia respiratoria mayor 30. • Uso de músculos accesorios. • Cambios agudos en el estado de conciencia. • Hipoxemia que no mejora con oxígeno suplementario o requerimiento de FIO2 mayor 40%. • Hipercapnia dado por incremento del nivel basal o mayor 60mmHg. • Acidemia Ph menor 7.25

2.3 Papel de los biomarcadores en sangre periférica en la exacerbación por EPOC

El reconocimiento de los fenotipos de las enfermedades respiratorias crónicas es importante para la implementación de nuevas terapias dirigidas a objetivos y mecanismos

fisiopatológicos específicos, por lo que biomarcadores como el conteo de eosinófilos en esputo y sangre periférica ha generado especial interés en las exacerbaciones por EPOC[12]. Un biomarcador proporcionará información acerca del diagnóstico, respuesta al tratamiento o terapia dirigida así como control de la evolución de la enfermedad siempre y cuando se relacione con el proceso fisiopatológico subyacente, haciendo parte del modelo de manejo integral en los pacientes con EPOC. (Figura 1 Adaptado del texto[12]).

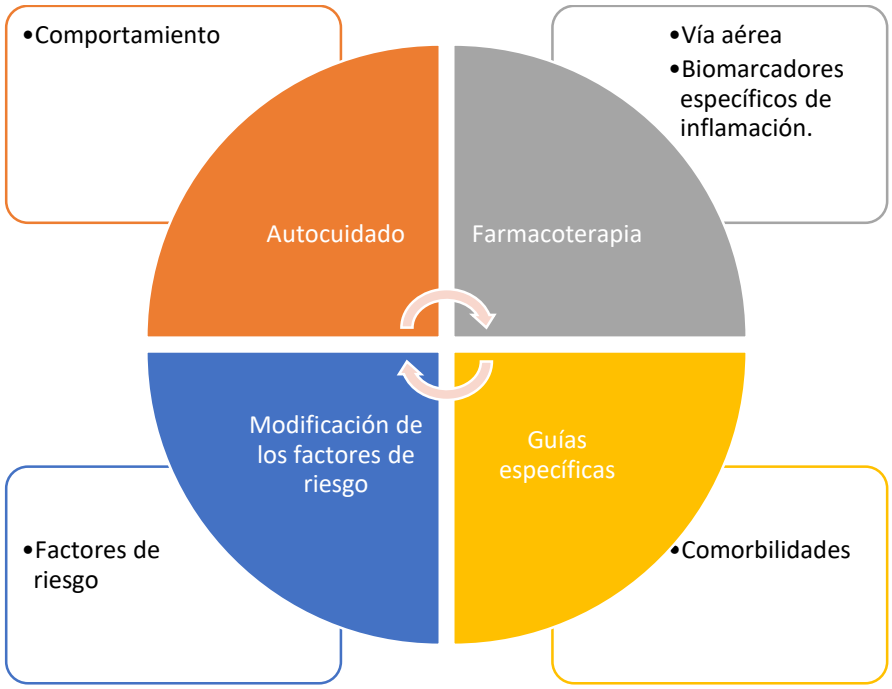


Figura 1.

Hoy en día se reconocen dos patrones específicos de inflamación en los pacientes con Asma basados en los niveles de eosinófilos en esputo: patrón con inflamación eosinofilica vs no eosinofilica con diferentes estrategias de tratamiento según el caso, sin embargo en el área de la EPOC los niveles de eosinófilos en esputo han sido relacionados con mayor

respuesta a corticoides sin otro impacto en el manejo inicial del paciente con exacerbación.

En las guías GOLD más recientes publicadas en este año, se hace alusión al mayor número de neutrófilos, linfocitos y macrófagos presentes en la vía aérea periférica, en el parénquima pulmonar de los pacientes con EPOC, y tan sólo en una minoría podría presentarse un incremento del conteo de eosinófilos, especialmente en los pacientes con Asma asociado.[13]

Aunque la EPOC y el Asma están asociados con inflamación crónica del tracto respiratorio, existen algunas diferencias en los mediadores y las células implicadas en estas dos entidades, y se conoce que el número de eosinófilos en sangre periférica podría presentar una relación inversamente proporcional al VEF1 tanto en niños como adultos, cuyo resultado sería un mayor perfil Th2 con mayor respuesta a la terapia con corticoides y terapia anti L5.[14]

Según esta última revisión la asociación con un mayor número de eosinófilos en los pacientes con EPOC solo estaría dada frente la presencia concomitante con Asma, sin embargo, se desconoce si podría ser un factor de riesgo asociado a mayor severidad en la exacerbación con una implicación terapéutica alterna que debería explorarse.

Dado que durante una exacerbación hay un incremento de la respuesta inflamatoria en la vía aérea, sería ideal poder caracterizar el predominio inflamatorio a través del esputo[15]

en estos pacientes sin embargo; actualmente el estudio de esputo en el manejo de la exacerbación no ha sido protocolizado en la atención de los pacientes en urgencias, por lo que el conteo en sangre periférica podría ser útil en el control y respuesta inflamatoria en el paciente con EPOC.

Según el modelo anteriormente descrito (Figura 1) es importante caracterizar a partir de biomarcadores específicos, el comportamiento de los eosinófilos en sangre periférica y su relación con la severidad de la exacerbación, así como determinar la utilidad del inicio de antibiótico, siendo este último un parámetro de mayor objetividad comparado con el cambio de la purulencia del esputo, actualmente recomendado.

Dos ensayos clínicos en pacientes con EPOC con historia de una exacerbación han mostrado que un mayor conteo de eosinófilos (mayor 2%) en sangre periférica podría predecir un incremento de la tasa de exacerbaciones en los pacientes con LABA (sin corticoide inhalado) así como un mayor efecto con el uso de corticoide inhalado en la prevención de futuras exacerbaciones, sin embargo el punto de corte aún no ha sido validado para ser aplicado en otros estudios y su recomendación aún no ha sido establecida en las ultimas guías GOLD del reciente año. [16],[17].

Usando este corte de eosinófilos en sangre periférica empleado en la mayoría de los estudios, se plantea la hipótesis de si un conteo mayor al 2% podría relacionarse al menor uso de antibióticos durante la exacerbación, dada la mayor probabilidad de infección de

etiología viral; sin embargo es difícil evaluar la causa directa de la exacerbación dada la pobre costo efectividad en la de cultivos de esputo, dada la naturaleza polimicrobiana en cada exacerbación.

En el estudio más reciente por Couillard S y col evalúo solo a a aquellos pacientes clasificados como fenotipo eosinofilico sin recibir corticoterapia sistemica en las siguientes 48 horas , respecto la eosinofilia en sangre periférica en los pacientes con exacerbación por EPOC se dedujo a partir de una cohorte de 55 pacientes que aquellos con un conteo >200cel o > 2% de eosinófilos en sangre periférica presentaban un riesgo de 3 veces más de readmisión por exacerbación en el siguiente año con un OR 3.59 [1.65-7.82], p=0.0013 incluyendo el doble de riesgo de readmisión por cualquier causa.[18] Adicionalmente otro dato que aporta este estudio es que la estancia hospitalaria en promedio fue de 5 días en los dos grupos (eosinofilicos vs no eosinofilica), sin embargo, se necesitan estudios con mayor número de muestra para poder extrapolar los resultados dada la naturaleza conflictiva de múltiples estudios.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar las características demográficas y el fenotipo de exacerbación por EPOC más frecuente en un período de 1 año de los pacientes que consulten al servicio de Urgencias de la Clínica FOSCAL.

3.2 Objetivos Específicos

1. Determinar el grado de severidad de las consultas por EPOC exacerbado y su asociación con el nivel de eosinófilos en sangre periférica.
2. Determinar la prevalencia de exacerbaciones que requieren manejo intrahospitalario en la población estudiada.
3. Determinar la prevalencia de exacerbadores frecuentes en la población estudiada.
4. Determinar las indicaciones más frecuentes de prescripción de antibióticos en la exacerbación por EPOC.
5. Identificar la vía de administración de corticoides más prescrita en el abordaje inicial.
6. Describir los factores de riesgo relacionados a mayor severidad en la exacerbación por EPOC.

4. METODOLOGÍA PROPUESTA

4.1 Población: Pacientes adultos mayores o iguales de 40 años que asistan a consulta al servicio de Urgencias FOSCAL durante el período de Abril 2017- Marzo 2018 con antecedente de EPOC por datos espirométricos o criterios clínicos documentados en historia clínica previa; por presentar aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento.

4.2 Muestra: Se realizó la búsqueda de los pacientes que consultaron al servicio de urgencias durante el año anterior al servicio de urgencias que fueron tabulados con el diagnóstico J441 (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación aguda, no

especificada) para un total de 112 pacientes; dada la poca cantidad de pacientes y quizás la subestimación de los datos por clasificación en otros diagnósticos correspondientes a enfermedades respiratorias de las vías inferiores, se tomaron los pacientes con exacerbación por EPOC valorados por el Servicio de Medicina Interna del servicio de urgencias en quienes se halla descartado otra causa diferente desencadenante del cuadro, independiente de la conducta médica establecida. (Ambulatorio, Hospitalización general, UCI).

4.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de 40 años o más con diagnóstico previo de EPOC por criterios clínicos o por espirometría que cumplan con la definición actual de exacerbación por EPOC.
- Pacientes que asistan al servicio de urgencias de FOSCAL valorados por el servicio de Medicina Interna previa al alta o traslado a otro servicio que acepten participar en el estudio y que cumplan con la definición de exacerbación por EPOC.

4.2.2 Criterios de exclusión:

- Menores de 40 años.
- Pacientes en quien se identifique otra causa más probable como Neumonía, Tromboembolismo pulmonar, cáncer, Derrame pleural, Neumotórax etc.
- Paciente con egreso menor de 72 horas del servicio de hospitalización o urgencias reciente por Exacerbación por EPOC que consulte por persistencia o reaparición de los síntomas.

- Se excluyen pacientes con VIH, síndromes hipereosinofílicos o enfermedades hematológicas benignas o malignas.

4.3 Captación de Pacientes:

Partiendo de las interconsulta diarias del servicio de Medicina Interna y el registro de pacientes derivados de la ronda Médica del servicio de urgencias de pacientes hospitalizados se invitará a los pacientes a participar en el estudio previa explicación de los objetivos del mismo siempre y cuando que cumplan con los criterios de inclusión, y acepten el diligenciamiento del consentimiento informado.

Los datos de la encuesta serán obtenidos del sistema SAP, de los datos de historia clínica aportados por los pacientes y el reporte de laboratorios de ingreso del laboratorio Higuera Escalante que serán recolectados por estudiantes del semillero de investigación BUCARESPI y residentes del programa de Especialización en Medicina Interna de segundo y tercer año.

Se realizará una jornada de sensibilización y educación, donde se llevarán a cabo los siguientes procesos:

1. Capacitación de la herramienta de recolección de datos al grupo de investigación en Neumología BUCARESPI.
2. Firma del consentimiento informado: Se adjunta el consentimiento informado donde los pacientes avalan su participación en el estudio, Todos los documentos avalados por el Comité de Ética de la CEI-FOSCAL según Acta No. 05 del 23 de Febrero 2018 (Anexo No.5).

3. Orientación en el registro adecuado de los datos de la encuesta en la plataforma online BUCARESPI, cuyo acceso sólo es posible con el uso de la contraseña de conocimiento exclusivo por el investigador principal.
4. Diligenciamiento adecuado en la base de datos para el análisis preliminar en Excel.

4.4 Registro de la información: Todos los datos del estudio serán digitados por duplicado de forma independiente y las dos bases de datos resultantes se comparan a fin de detectar errores de digitación que serán corregidos usando como referencia lo registrado en los formatos del estudio. Luego de completar la corrección de errores de digitación se procederá a hacer un chequeo de consistencia interna de los datos. Los errores detectados durante este chequeo son corregidos volviendo a las fuentes originales de los datos. Una vez completado el chequeo de consistencia, las bases de datos se consideran como finales y se preservan en medio magnético por duplicado. Las bases finales no son modificadas y los cambios necesarios para el análisis de datos se hacen en copias de las mismas. Todos los cambios realizados durante el análisis quedarán consignados en archivos de ejecución ("batch files") que permiten repetir el análisis y obtener resultados consistentes cuando sea necesario. El análisis de los datos se hará con el programa STATA v 14. 0.

La información recolectada en el formato de investigación clínica será digitada por duplicado en STATA v 14.0.

4.5 Diseño del Estudio: Estudio analítico tipo corte transversal.

Tiempo del estudio: Enero 2017- Marzo de 2018.

Serán incluidos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión que ingresen al servicio de urgencias Foscal, valorados por el servicio de Medicina Interna partiendo de Enero de 2017 hasta Marzo de 2018 que cumplan con los criterios de inclusión.

4.6 Definición de Variables:

Las variables incluidas en este estudio, serán agrupadas en las siguientes categorías: (Anexo 1.)

- Sociodemográficas
- Clínicas de la enfermedad
- Fenotipo de la exacerbación
- Factores asociados a mayor severidad de la exacerbación por EPOC
- Manejo de la exacerbación por EPOC
- Clasificación de la severidad de la exacerbación

4.7 Plan de análisis de datos: Se realizó un análisis univariado de acuerdo a la naturaleza a las variables. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, (promedio e intervalo de confianza para las variables con distribución normal y mediana y rango intercuartil para las variables con distribución no normal).

Los datos se describieron según variables socio-demográficas, mediante proporciones y porcentajes para las respuestas nominales y medias para datos continuos. Posteriormente con todos los datos, se realizó un análisis bivariado con el fin de poder realizar comparaciones según el nivel de eosinófilos en sangre periférica mediante dos grupos, menor del 2% o mayores o iguales al 2%.

Se utilizó el test de Chi cuadrado para evaluar diferencias entre variables dicotómicas y la t de Student para variables continuas. Se considerara una diferencia significativa estadísticamente si los valores de p <0.05 para un nivel de significancia del 95%. Todo el análisis se realizará mediante el paquete estadístico Stata versión 14.

5. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS:

5.1 Generación de nuevo conocimiento y Desarrollo Tecnológico e innovación

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Caracterización fenotípica de la exacerbación por EPOC y sus factores de riesgo de mayor severidad.	Registro digital con información clínica validada.	**FOSCAL** **Programa de Especialización de Medicina Interna-UNAB** **Fortalecimiento de la Línea de investigación de Neumología BUCARESPI**
Evaluar la aplicación de la Guía de práctica clínica 2014	Adherencia	**FOSCAL**

5.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica institucional:

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Formación de recurso humano a nivel de Postgrado.	Trabajo de grado de residente de Medicina Interna UNAB.	Documento final	Línea de Investigación del Semillero de Neumología.

5.3 Apropiación social del conocimiento:

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Generar un artículo original de investigación en el área de Neumología para ser publicado en una	Artículo original con los resultados obtenidos.	Manuscrito del artículo que será enviado a la editorial de la	Comunidades científicas principalmente a nivel Nacional. Línea de

revista indexada a nivel nacional o internacional.		revista. Presentación Oral o Poster en Evento Nacional (No.1).	investigación BUCARESPI

6. IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS:

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
Científicos y tecnológicos	Corto plazo	Colaboración científica activa con una institución de referencia mundial.	Proyectos o publicaciones en desarrollo.
Científicos y tecnológicos.	Corto plazo	Fortalecimiento del trabajo colaborativo con otros grupos adscritos al Centro de investigaciones en Ciencias de la Salud.	Trabajo interdisciplinario.

7. MARCO LEGAL: Disposiciones Vigentes.

De acuerdo a las disposiciones generales que plantea la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio cuenta con el respaldo científico, ético y económico de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB (Dirección General, Centro de Investigaciones Biomédicas y Comité de Ética en Investigación), para el desarrollo de acciones que contribuyen al conocimiento de las características demográficas y fenotipo de la exacerbación por la EPOC.

El presente estudio se clasifica como "Investigación con riesgo mínimo", por cuanto es una serie de casos, que empleará el registro de datos por medio de una encuesta según la base

de datos del sistema SAP y el reporte de laboratorios del Laboratorio Clínico Higuera Escalante, con un primer contacto con el paciente o cuidador primario para obtención de datos necesarios derivados de la encuesta, sin que sean necesarias consultas adicionales ni distorsión en la atención médica.

Se solicitará consentimiento informado escrito a cada sujeto que ingrese al estudio, cuya participación será voluntaria. El paciente en cualquier momento podrá retirarse del presente estudio. El manejo de la información será confidencial, solo estará disponible para los investigadores y no se dará retribución económica por ella ni ningún tipo de vulnerabilidad de los participantes de tipo académico, legal, económico o clínico.

Se adjunta Acta de aprobación del Comité de Ética de la CEI- FOSCAL. Acta No 05 de Febrero 23 de 2018, para la ejecución del presente estudio.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MESES								
	2	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**14**	**16**	**18**
Captación de pacientes									
Registro de base de datos BUCARESPI web									

Análisis de datos a través de STATA 14.0 Preliminar 1.									
Reunión Comité de investigación. CEI- Foscal									
Análisis de datos a través de STATA 14.0.									
Elaboración del Informe Técnico Final.									
Elaboración del producto de divulgación.									
Elaboración de artículo original para ser sometido a Publicación.									

9. CONFLICTOS DE INTERÉS

No tenemos conflictos de interés.

10. PRESUPUESTO (Valor en pesos Colombianos)

RUBROS	FUENTES				Total
	UNAB		Otras instituciones		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Personal	**0**				**0**
Equipos	**800.000**				**800.000**

Software	**1.000.000**				**1.000.000**
Materiales y suministros	**2.000.000**				**2.000.000**
Salidas de campo	**0**				**0**
Material bibliográfico	**0**				**0**
Viajes	**0**				**0**
Publicaciones	**0**				**0**
Servicios técnicos	**0**				**0**
Mantenimiento	**0**				**0**
Administración	**0**				**0**
Hora/ Especialista Total Horas: 48 Hora: $25.000	**1.200.000**				**1.200.000**
Análisis de datos	**2.500.000**				**7.500.000**
TOTAL	**7.500.000**				**7.500.000**

INVESTIGADOR	FORMACION	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN Hora/Sem	DEDICACIÓN (meses)	UNAB	FOSCAL
Leidy Samara Pinilla	Residente	Director Entrevista clínica. Informe final	6	12	X	
Carlos Alfonso Machado	Especialista	Codirector	2	12	X	
Miguel Ochoa	Especialista Maestría	Análisis de datos Informe final	2	12	X	
Estudiantes medicina	Pregrado	Aplicación de instrumento	12	12	X	
Digitador		Digitación fuentes de datos	2	2	X	
TOTAL Horas/ Semana					**24H/ SEM**	

11. RESULTADOS

11.1 Análisis descriptivo de las características demográficas

En este estudio se incluyeron 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para exacerbación por EPOC, durante un período de ejecución de 14 meses. **Tabla 5.**

En cuanto a las características demográficas, se observó que la media de edad fue de 81.5 años con un límite inferior de 58 años y superior de 101 años; la mayoría correspondieron a mujeres en un 60% de la población, frente al 40% de hombres.

Dentro de las condiciones socioeconómicas, más del 60% de la población se ubicaban en los estratos 2 y 3 del área metropolitana; mientras que sólo el 10% se encontraban en el estrato 1, ninguno de los participantes provenían del área rural.

Sólo el 6% de la población estaba expuesta actualmente a tabaco a pesar del diagnóstico de EPOC y la oportunidad en la consulta por Neumología, en cuyo caso se logró la atención especializada en el 58% de los participantes.

Tabla 5. Características generales de la población estudiada N= 100.

Variable	*Porcentaje %*	*IC 95%*
Edad (Años)*	81.5 años	79.41- 83.28
Sexo (Mujeres)	60	49.95- 69.26

Nivel socioeconómico 1 2 3 4 5	 10 28 41 18 3	 5.40-17.76 19.96-37.74 31.66-51.03 11.55-26.94 0.95-9.05
Fumador actual	6	2.68-12.87
Consulta previa por Neumología	58	47.96-67.41
mMrc 0 1 2 3 4	 0 14 28 23 35	 7.70- 21.48 20.17-38.09 15.84-32.72 26.44-45.40
Número de exacerbaciones en el último año 0 1 2 3 4	 38 18 41 2 1	 28.89-48.03 11.55-26.94 31.66-51.03 0.48-7.81 0.13-6.97
Hospitalización por exacerbación en el último año	54	44.03-63.65
Exacerbadores Frecuentes (2 o más exacerbaciones)	44	34.45-54.00
Uso de corticoides inhalados en el último mes	49	39.19-58.87
Uso de broncodilatadores en el último mes	73	63.30-80.90
Conteo leucocitario (mm3)*	12.457	11.532-13.381
Conteo de neutrófilos (mm3)*	9.790	8.932-10.648
% de Neutrófilos	76.27	73.85- 78.68
Conteo de eosinófilos (mm3)*	193.69	124.39-262.98
% de Eosinófilos < 2% > o igual 2%	 74 26	 64.36-81.76 18.23-35.63

Promedio *(DE)

12.2 Análisis descriptivo de las características clínicas.

El 98% de los participantes fueron diagnosticados a través del criterio clínico o por los datos registrados en su historia clínica previa.

Respecto al grado de disnea descrito por el paciente o su cuidador primario, con el uso de la escala mMrc, el 13%, el 28%, el 23%y el 35% correspondieron a los grados 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

En cuanto al manejo de base, el 49% de los pacientes usaban corticoides inhalados de forma periódica; siendo la Beclometasona el más frecuentemente utilizado en el con un 51% de la población frente al segundo lugar dado por el uso de Salmeterol/ Fluticasona en el 23% de los casos, siendo la Fluticasona parte del grupo de grupo de corticoides. **Tabla. 6**

Dentro de los casos de uso de Beclometasona la dosis más alta prescrita documentada fue de 2250mcg al día.

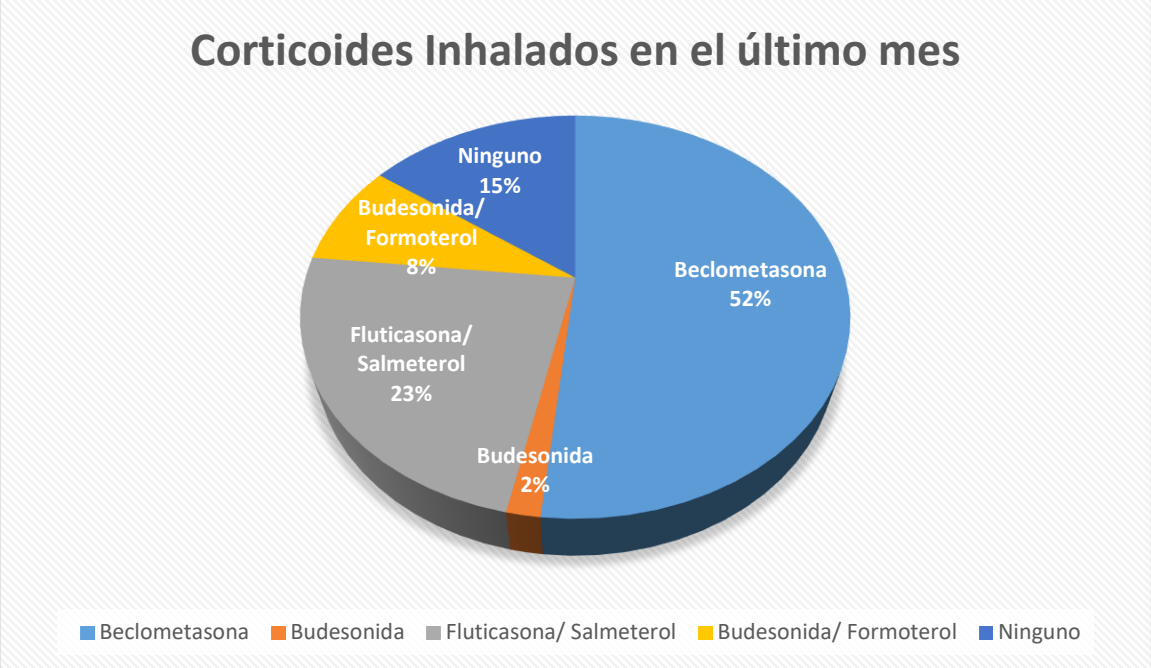
Respecto al uso de broncodilatadores, el 73% de los participantes refirieron su uso, siendo el Bromuro de ipratropio el más frecuentemente prescrito en cerca de 56% de la población, y en segundo lugar la combinación de Salmeterol/ Fluticasona en el 17% de los casos, mostrando que se prefiere el uso de anticolinérgicos de corta acción frente al uso de agonistas b2 de acción corta recomendado en la guía actual. **Tabla. 6**

Tabla. 6 Tipos de Corticoides inhalados.

Tipo de corticoide	*Porcentaje*	*Frecuencia*	*IC 95%*
Beclometasona	51.67	31	38.82-64.29

Budesonida	1.67	1	0.22-11.47
Combinaciones **Salmeterol/ Fluticasona** **Formoterol/Budesonida**	23.37 8.33	14 5	14.11-36.03 3.42-18.91
Ninguno	15.00	9	7.84- 26.79

Figura 2. Tipos de corticoides inhalados.



A pesar de los resultados actuales a favor del uso de Tiotropio en EPOC Gold C y D de la guía más reciente a nivel mundial, su uso solo fue observado en el 2.5% de la población estudiada, y aún más bajo en el caso de Glicopirronio. En el 6.41% de la población no se observó uso de ningún broncodilatador. **Tabla 7.**

Tabla. 7. Tipos de broncodilatadores.

Tipo de Inhalador	*Porcentaje*	*Frecuencia*	*IC 95%*

Broncodilatadores Agonistas B2 Corta acción: ***Salbutamol*** Larga acción ***Salmeterol*** ***Formoterol*** ***Indacaterol***	73.00 7.69 17.95 6.41 1.28	78 6 14 5 1	63.30-80.90 3.43-16.3 10.80- 28.32 2.64-14.74 0.17- 8.89
Anticolinérgicos de Corta acción ***Bromuro de Ipratropio*** Larga acción ***Tiotoprio***	 **56.41** 2.56	 44 2	 45.02-67.16 0.62-9.95
Combinaciones ***Indacaterol/Glicopirronio***	 1.28	 **1**	 0.17- 8.89
Ninguna	6.41	5	2.64-14.74

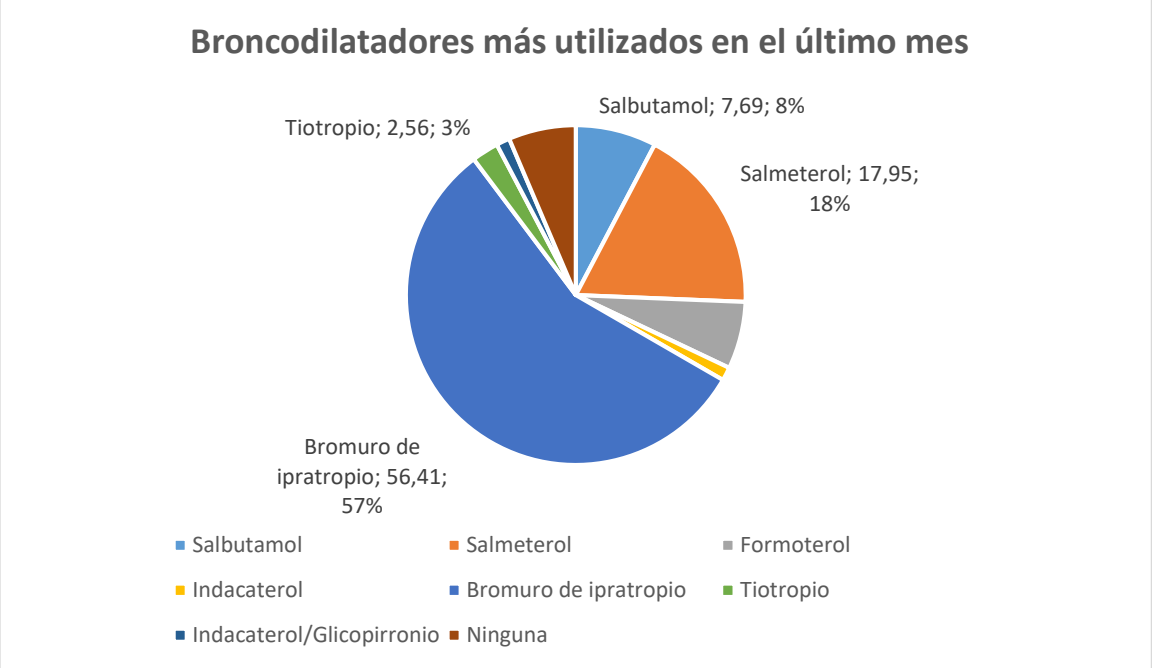


Figura 3. Broncodilatadores más utilizados.

11.3 Fenotipo de la exacerbación

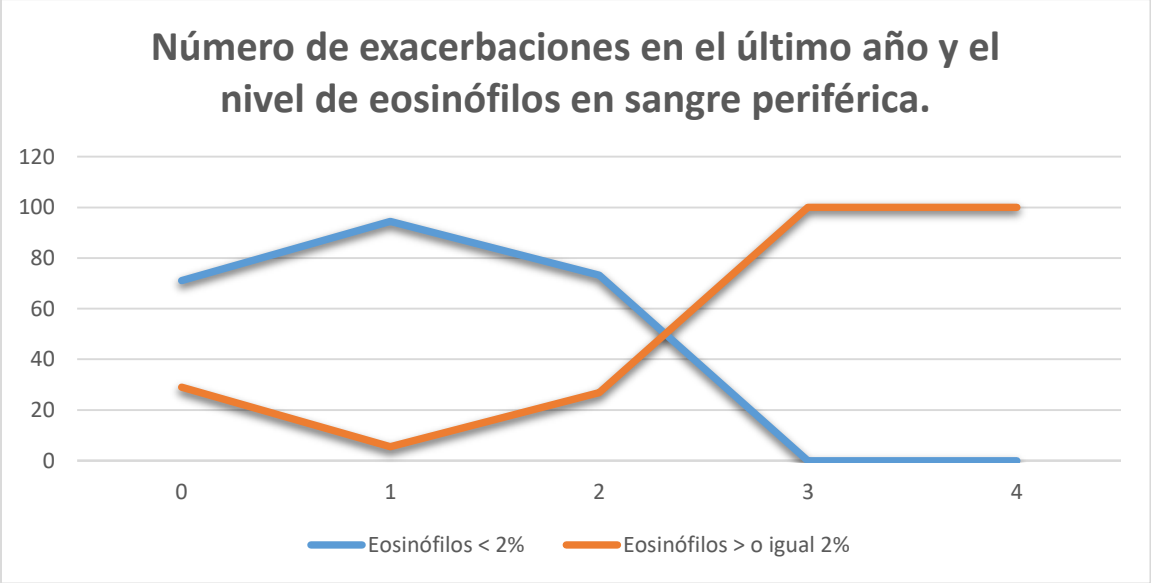
En el 54% de la población, existió el antecedente previo de una exacerbación que había requerido de manejo intrahospitalario.

El porcentaje de exacerbadores frecuentes en este estudio correspondió al 41%, definido como: antecedente de 2 o más exacerbaciones en el último año.

Cabe aclarar que los eventos de exacerbación previa, tenía un límite de al menos 72 horas de diferencia al egreso, para no ser considerados como una recaída o persistencia del mismo evento.

Entre la población de exacerbadores frecuentes, el 68% tenían un conteo de eosinófilos > o igual a 2% mientras que el 31% tenía un conteo < 2%, sin ser estadísticamente significativos (p= 0.240). **Figura 4.**

Figura 4. Distribución del nivel de eosinófilos en sangre periférica según el número de exacerbaciones en el último año.



Al realizar el análisis por fenotipo, se observó que el nivel promedio de recuento leucocitario fue de 12,457mm3 IC 95% (11,532-13,381), con un porcentaje de neutrófilos

promedio del 76% y un porcentaje de eosinófilos la mayoría en la categoría menor al 2%, por lo tanto, la mayoría de las exacerbaciones fueron de tipo neutrófilico comparada con el componente eosinofílico, similar a la literatura a nivel mundial.

Dentro el análisis categórico entre el nivel de eosinófilos, solo el 26%, tuvieron un nivel en sangre periférica > 2%, correspondiente a la cuarta parte de la población.

De los otros biomarcadores utilizados en el manejo de la exacerbación por EPOC, sólo se realizó PCR en 31 participantes, en los cuales la media fue de 74mg/L con un IC 95% (38.83-109.23).

En cuanto a los niveles de glicemia, sólo se obtuvieron datos de 41 participantes con una media de 141mg/dl con un IC 95% (125- 157mg/dl), considerándose normal para el rango de edad de la población seleccionada.

Los niveles de Dímero D, no fueron utilizados de forma rutinaria en este estudio por lo que no se incluyeron en el análisis descriptivo.

Al evaluar la clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC, según la clasificación de Anthonisen el 25% fueron clasificados dentro del Grupo I, el 52% en el Grupo II, y el 23% en el Grupo III, con la mayor parte de la población en la categoría II.

En el análisis bivariado según la categorización del porcentaje de eosinófilos frente a la escala de Anthonisen, no se encontró relación estadísticamente significativa respecto al porcentaje >2% en sangre periférica (p= 0.705)

11.4 Análisis descriptivo del manejo de la exacerbación por EPOC

En este estudio sólo el 25% de los participantes fueron manejados de forma ambulatoria, que correspondería a la cuarta parte de la población, del 75% de los pacientes que fueron hospitalizados en nuestra institución, más de la mitad requirió oxígeno a bajo flujo, y sólo se observó la necesidad de iniciar ventilación mecánica en el 16% de los casos. **Tabla. 8.**

El promedio en la frecuencia cardiaca fue de 23 respiraciones por minuto, con un límite máximo de 40rpm.

De los 45 pacientes a los cuales se les realizó gasometría arterial, el nivel promedio de PH fue 7.36 (IC 95% 7.34- 7.37), con un nivel mínimo de 7.2 y un máximo de 7.5, mientras que el promedio de presión parcial de oxígeno en sangre arterial fue de 79.43mmHg (IC 95% 73.13- 85.73) y la PAFI promedio fue de 320 (IC 95% 290.65- 349.88).

Por otra parte el promedio de presión parcial de dióxido de carbono fue 48.34 (IC 95% 44.89- 51.79).

Tabla. 8 Manejo de la exacerbación por EPOC No=100

Conducta	*Porcentaje*	***Frecuencia***	*IC 95*
Antibiótico Prescrito	**71**	71	61.20-79.16
Corticoide prescrito **Oral** **Endovenoso** **Inhalatorio**	**84** 52 42 6	84 44 35 5	75.29-90.04 41.53-63.00 31.44-52.65 2.45-13.73
Requerimiento de Oxigeno a bajo Flujo	55	55	45.01-64.60
Requerimiento de Oxigeno a Alto flujo	21	21	14.00-30.25
Requerimiento de VMNI	16	16	9.95-24.70
Requerimiento de UCI	13	13	7.62-21.28
Hospitalización en salas generales	**75**	75	65.43-82.62
Manejo ambulatorio	**25**	25	NA

La mayoría de las exacerbaciones requirieron inicio de antibióticos, en cuyo caso se realizó en el 71% de los participantes, siendo la Ampicilina sulbactam el más frecuentemente prescrito en un 62%, siguiendo las recomendaciones de la guía nacional. **Tabla. 9.**

En segundo lugar, el antibiótico más frecuentemente administrado fue Piperacilina Tazobactam en un 20%, mientras que otros menos frecuentes correspondían al grupo de la quinolonas, cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, tetraciclinas, los cuales no son incluidos dentro de las recomendaciones actuales de la más reciente actualización en la guías GOLD.

Se observó en una pequeña proporción, el uso combinado de Piperacilina Tazobactam con Claritromicina (2.86%), lo cuales fueron analizados aparte en el análisis bivariado.

Tabla. 9 Antibióticos prescritos durante el manejo de la Exacerbación por EPOC.

Nombre	*Frecuencia*	*Porcentaje*	*IC 95%*
Ampicilina Sulbactam	44	**62.86**	50.72-73.55
Amoxicilina	1	1.43	0.19-9.88
Cefepime	2	2.86	0.69-11.05
Ceftriaxona	3	4.29	1.34-12.78
Doxiciclina	2	2.86	0.69-11.05
Levofloxacina	1	1.43	0.19-9.88
Meropenem	1	1.43	0.19-9.88
Piperacilina tazobactam	14	**20.00**	9.86-28.12
Piperacilina Tazobactam + Claritromicina	2	2.86	0.69-11.05
Total	**70**	**100**	**NA**

Adicional a la prescripción de antibióticos, también se evalúo el uso de corticoides, en cuyo caso fueron prescritos en el 84% de los participantes, siendo la Prednisona el más frecuentemente utilizado (52%) y en segundo lugar la Dexametasona (39%.) **Tabla. 10.**

Más del mitad recibió corticoide por vía oral (52.38%) frente al uso endovenoso (41.67%), y en una pequeña proporción de los casos se les adiciono esteroide por vía inhalatoria 5%, en este caso Beclometasona.

Tabla. 10. Tipo de esteroide prescrito durante el manejo de la Exacerbación por EPOC. N=84

Nombre	*Frecuencia*	*Porcentaje*	*IC 95%*
Prednisona	44	**52.38**	41.53-63.00
Dexametasona	33	39.29	29.26-50.29
Hidrocortisona	2	2.38	0.57-9.26
Beclometasona	5	5.95	2.45-13.73
Total	84	100	NA

11.5 Clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC

Respecto a la clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC por la escala BAP 65, la mayoría de los participantes correspondía al grupo de la Clase II (52%) y III (34%).

Sin embargo, usando la clasificación por la actual guía Colombiana, más de 70% correspondieron a exacerbación moderada y grave, lo que refleja la alta tasa de necesidad de manejo intrahospitalario por cada exacerbación en la población estudiada.

En cuanto a la clasificación de las guías GOLD, el 46% correspondieron a no falla ventilatoria, el 28% a falla respiratoria que no amenaza la vida, y sólo 26% a falla respiratoria que amenaza la vida. **Tabla. 11.**

Tabla. 11. Clasificación de la exacerbación por EPOC. N=100

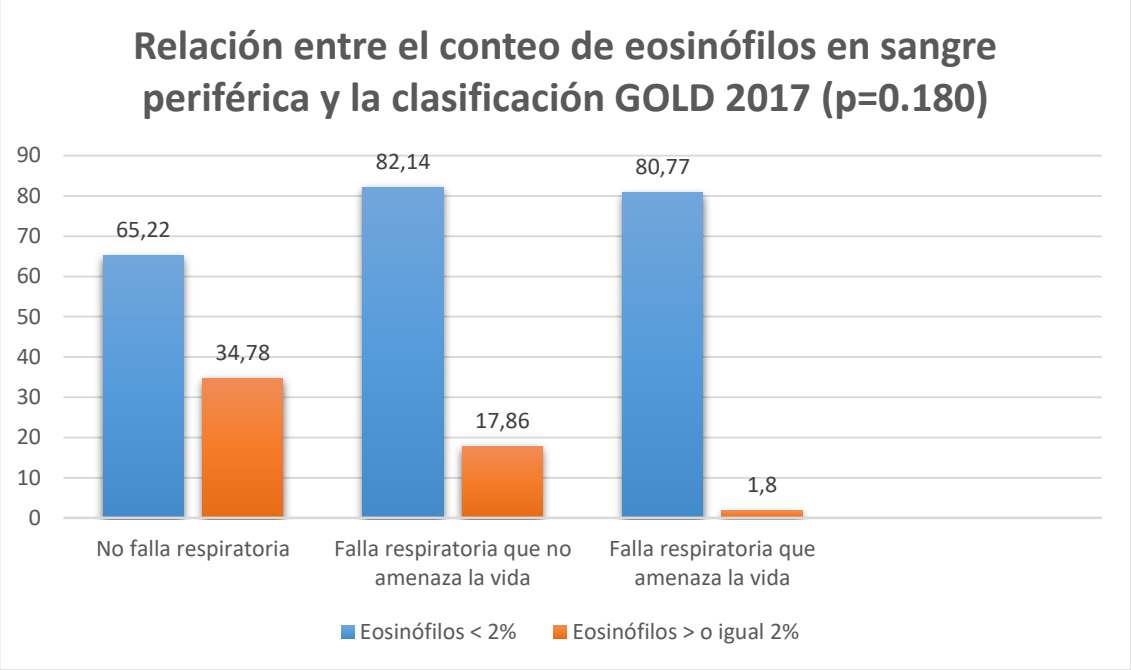
ESCALA	*Porcentaje*	*IC 95%*
BAP65		
Clase I	3	0.95- 9.05
Clase II	**51**	41.12-60.80
Clase III	34	25.26-43.97
Clase IV	10	5.40-17.76
Clase V	2	0.48-7.81
GPC Colombiana		
Leve	3	0.95-9.05
Moderada	**36**	27.07-46.01
Grave	**39**	29.81-49.03
Muy Grave	22	14.84-31.34
GOLD 2017		
No falla respiratoria.	**46**	36.34-55.96
Falla respiratoria que no amenaza la vida.	28	19.96-37.74
Falla respiratoria que amenaza la vida.	26	18.23-35.63

11.6 Análisis bivariado: Relación con el nivel de eosinófilos en sangre periférica >o igual al 2% y la severidad de la exacerbación con EPOC.

Sólo el 26% de las exacerbaciones presentaron niveles de eosinófilos > o iguales al 2% en sangre periférica.

Al evaluar la clasificación por la escala GOLD 2017, para las diferentes categorías, no se observó relación entre mayor severidad de la exacerbación y el nivel de eosinófilos en sangre periférica > o igual al 2% (p = 0.180). **Figura 5.**

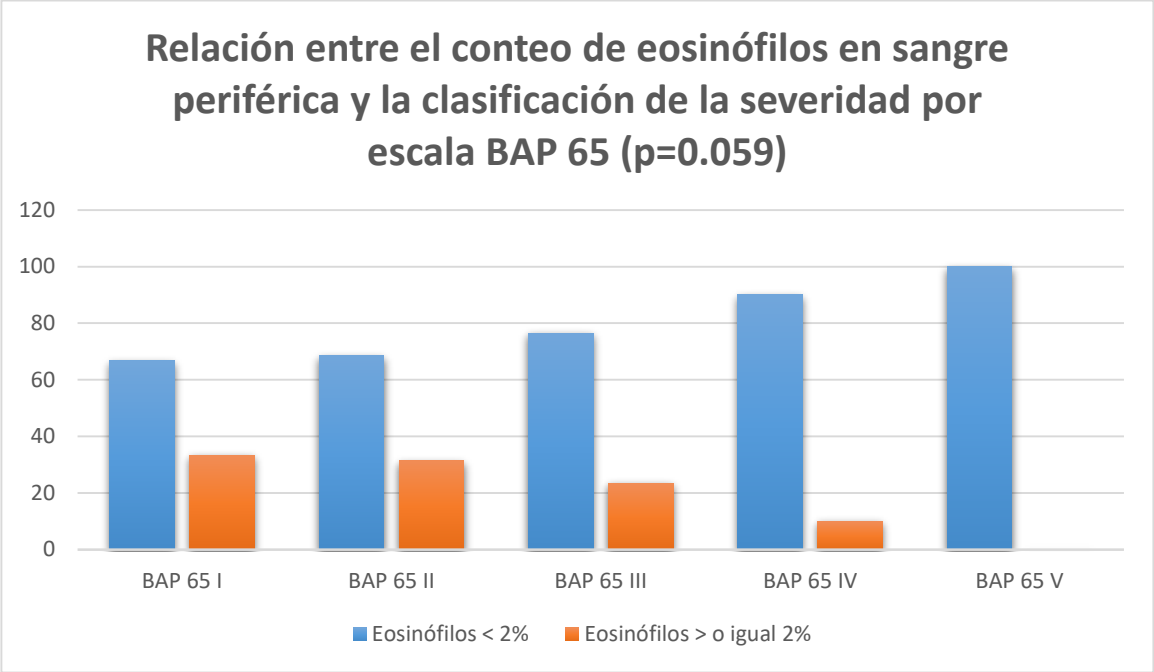
Figura 5. Relación del conteo de eosinófilos en sangre periférica con la escala Gold 2017.



En los casos de falla respiratoria que amenaza la vida se observó que el 80% de las exacerbaciones tenían niveles de eosinófilos < 2%, sin tener relación con mayor o menor severidad de la exacerbación por EPOC. **Tabla. 12**.

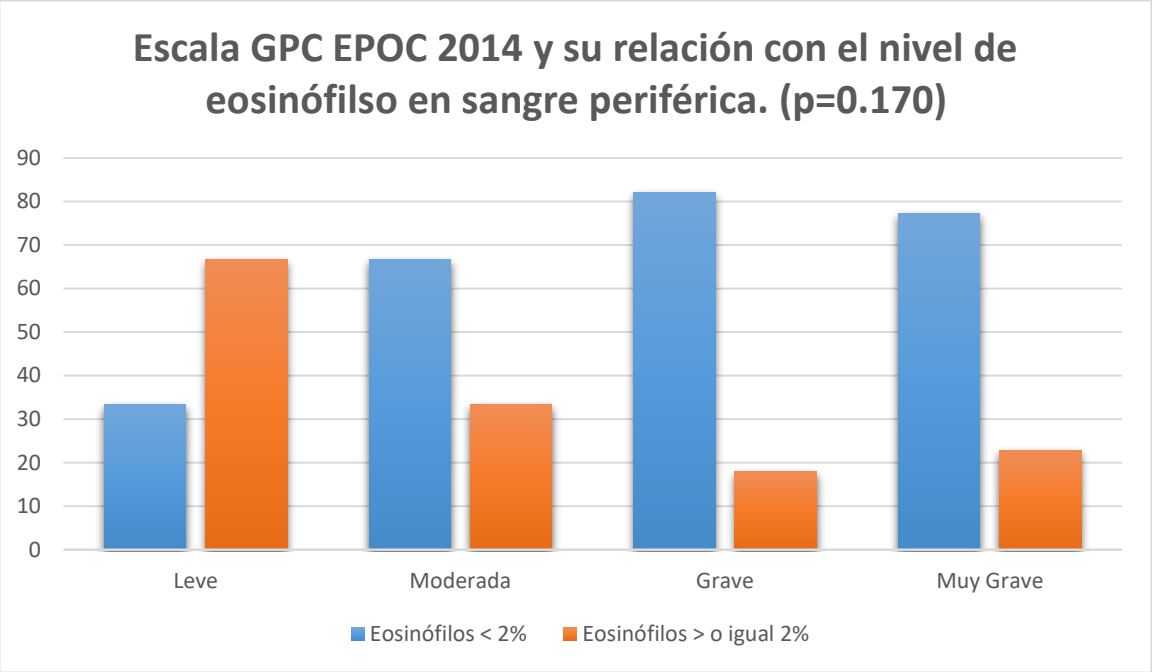
Al comparar el nivel de eosinófilos en sangre periférica con la mayor puntuación por la escala BAP 65 que denota mayor severidad del evento, no se observó relación entre mayor grado de severidad y el conteo > o igual al 2% (P = 0.559). **Figura 6.**

Figura 6. Escala BAP 65 y su relación con nivel de eosinófilos en sangre periférica.



Según la clasificación de las GPC colombianas actualmente vigentes para aplicación y uso obligatorio en nuestro país, tampoco se encontró relación entre mayor grado de severidad de la exacerbación con el nivel de eosinófilos en sangre periférica por categorías (<2% vs >o = 2%) (P=0.170).**Figura 7.**

Figura 7. Nivel de eosinófilos en sangre periférica y su relación con la escala de clasificación de severidad de la exacerbación GPC 2014.



A su vez tampoco se observó un gradiente de frecuencia en las diferentes categorías que aportaban mayor grado de exacerbación por EPOC en el conteo > o igual del 2% de eosinófilos en sangre periférica.

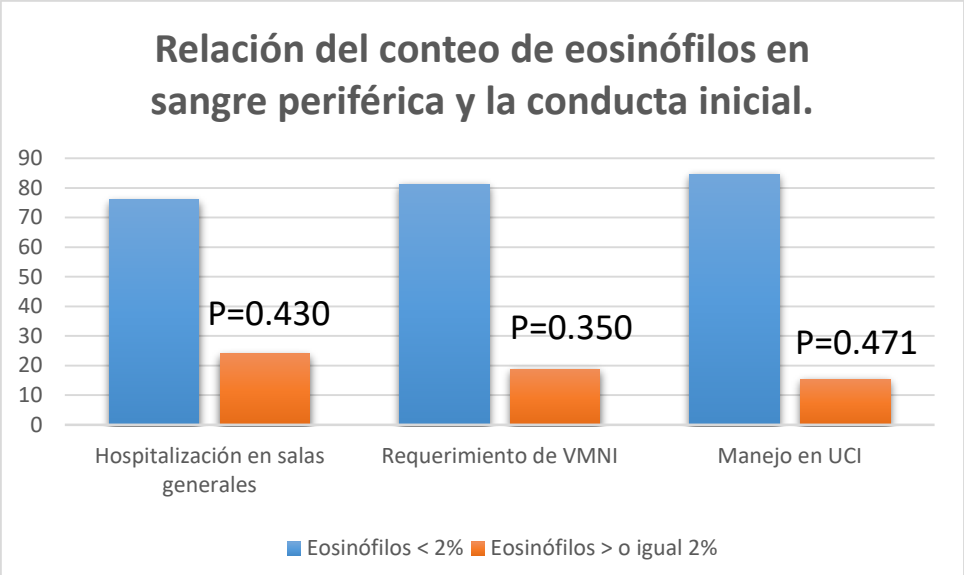
Por lo tanto, en vista de que no hubo relación entre el análisis categórico con el nivel de eosinófilos en sangre periférica, se analizó dicha variable de forma continua, sin encontrarse relación entre el grado de severidad de la exacerbación por EPOC con las diferentes escala aplicadas (BAP 65/p= 0.2704, GPC/p= 0.1787, GOLD /p=0.1387) y el nivel absoluto de eosinófilos en sangre periférica.

De los pacientes que requirieron manejo en UCI, no se encontró relación con el nivel de eosinófilos categorizado como >o igual 2% en sangre periférica (p=0.350), tampoco se observó relación con la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes hospitalizados (p=0.471). **Figura 8.**

Tabla. 12. Clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC y su relación con el nivel de eosinófilos en sangre periférica.

Escala	*Eosinófilos < 2% (%)*	*Eosinófilos % >o igual al 2%. (%)*	*P*
BAP65 • **Clase I** • **Clase II** • **Clase III** • **Clase IV** • **Clase V**	 66.67 68.63 76.47 90.00 100.00	 33.33 31.37 23.53 10.00 0.00	0.559
GPC Colombiana • **Leve** • **Moderada** • **Grave** • **Muy Grave**	 33.33 66.67 82.05 77.27	 66.67 33.33 17.95 22.73	0.170
GOLD 2017 • **No falla respiratoria.** • **Falla respiratoria que no amenaza la vida.** • **Falla respiratoria que amenaza la vida.**	 65.22 82.14 80.77	 34.78 17.86 19.23	0.180

Figura 8. Asociación del nivel de eosinófilos en sangre periférica y la necesidad de manejo intrahospitalario vs UCI.

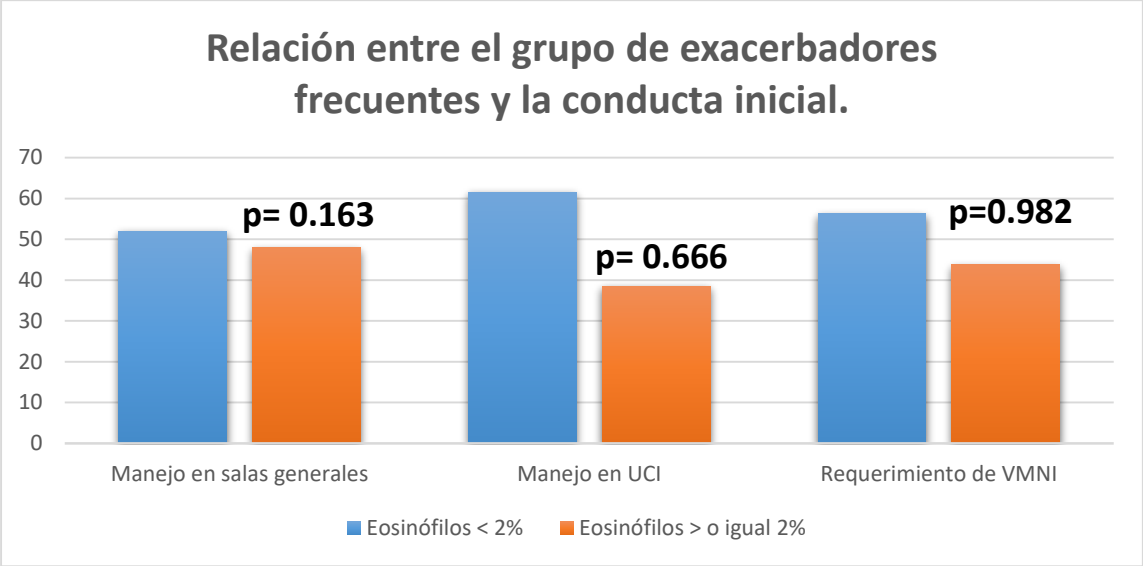


A su vez, no se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto al número de exacerbaciones en el último año y el nivel de eosinófilos en sangre periférica, independiente del porcentaje o conteo absoluto (p=0.3082).

Teniendo en cuenta que el 44% de los pacientes correspondía al grupo de exacerbadores frecuentes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al nivel categórico del porcentaje de eosinófilos en sangre periférica (p= 0.240), tampoco tuvo relación con el nivel de clasificación por escala de Anthonisen (p=0.705), y de forma similar no se encontró relación con el antecedente de hospitalización previa en el último año. (p=0.567)

La necesidad de ventilación mecánica no fue mayor en aquellos pacientes exacerbadores frecuentes. (p=0.982) **Figura 9.**

Figura 9. Comparación entre el nivel de eosinófilos en sangre periférica y la conducta inicial en el grupo de exacerbadores frecuentes.

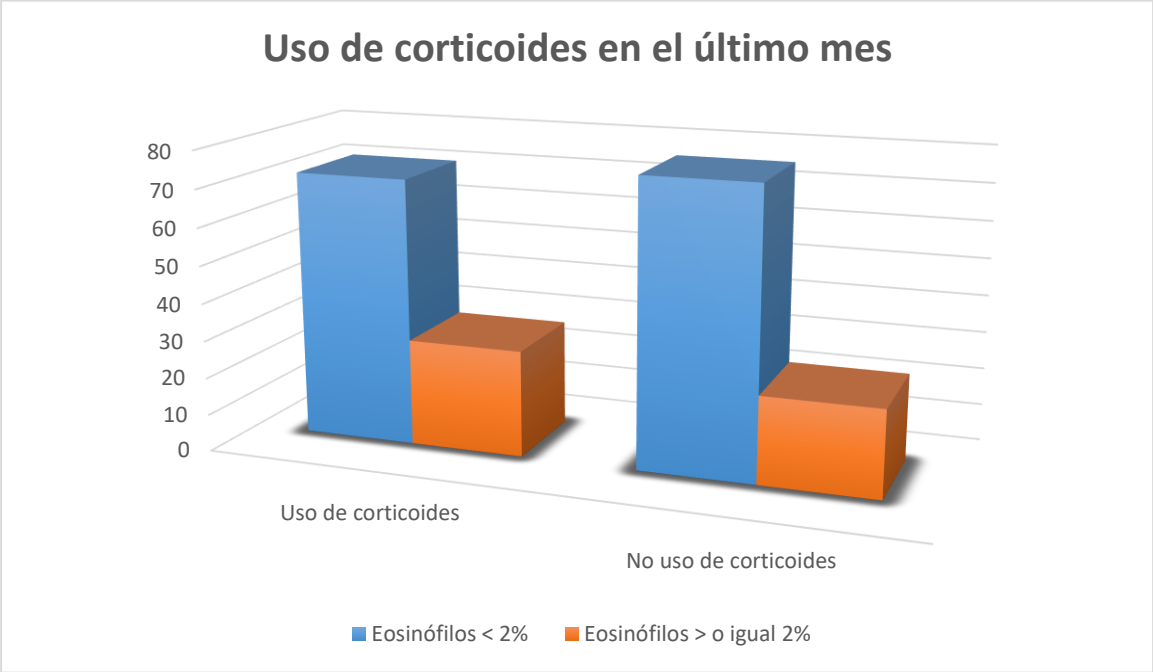


De igual manera, no se encontró relación con el uso de esteroides en el último mes, independiente de la vía de administración y la relación con el nivel de eosinófilos en sangre periférica. (p = 0.566). **Figura 10.**

En cuanto a la prescripción de antibióticos, no existió relación estadísticamente significativa según el porcentaje o recuento absoluto de eosinófilos y la necesidad de cubrimiento antibiótico (p= 0.0992).

Por el contrario, si se evidenció que los pacientes catalogados como Anthonisen II y III, eran más probable que recibieran manejo antibiótico (p=0.008), independiente del número de exacerbaciones. (p= 0.361)

Figura 10. Relación del nivel de eosinófilos en sangre periférica y el uso de corticoides inhalados en el último mes.



De los pacientes que requirieron manejo intrahospitalario en salas generales, no se identificó ninguna relación con el uso previo de Inhaloterapia en el último mes como corticoides inhalados o broncodilatadores frente a la necesidad de manejo intrahospitalario. (p=0.419, p=0.696 respectivamente).

Adicionalmente la indicación de hospitalización fue independiente del grado de exacerbación de la severidad por las diferentes escalas aplicadas, sin tener una relación estadísticamente significativa. (GOLD 2017 p=0.140, BAP65 p= 0.674, GPC p= 0.533).

12. DISCUSIÓN

La EPOC hoy en día, es considerada una enfermedad de índole sistémico, siendo la tercera causa de muerte a nivel mundial.

La tasa de exacerbación, ha sido asociada con mayor número de eventos cardiovasculares en comparación de la población general, como Infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular e incluso mayor prevalencia de tromboembolismo pulmonar durante el curso de una exacerbación, está última alcanzando hasta un 40%.

Adicionalmente en el curso natural de la EPOC, es esperado encontrar múltiples exacerbaciones a lo largo del tiempo, lo que genera que por cada evento se disminuya hasta en un 25% el VEF1, luego de cada episodio; por lo que el conocimiento de los factores asociados a mayores eventos ha generado mayor interés en la práctica clínica.

Del mismo modo, el grado de severidad de la exacerbación ha sido un punto relevante en el manejo inicial en los servicios de urgencias en este grupo de pacientes, por lo que las guías actuales recomiendan diversas escalas de clasificación, para el abordaje inicial, con la consecuente derivación al sitio de atención indicado que podría ser, ambulatorio, hospitalario o salas de UCI.

En este estudio, más de la mitad de los pacientes correspondieron a mujeres entre los 50-100 años, con un promedio de edad de 81 años, que podría reflejar mayor grado de severidad de la exacerbación por grupo etario, sin embargo no se encontró relación estadísticamente significante entre mayor edad y mayor riesgo de severidad de la exacerbación, contrario al estudio de Roche y Cols[9], en el cuál el punto de corte de 70 años, representaba mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria en las siguientes 30 días.

No obstante, una limitación de este estudio es la falta de seguimiento en el tiempo, más allá de 48 horas, por lo que dicha asociación no podría ser refutada.

En cuanto a la carga de la enfermedad medido por el grado subjetivo del nivel de disnea, más del 60% se encontraban en las categorías 3 y 4, sin embargo no hubo asociación con el mayor grado de severidad de la exacerbación por ninguna de las escalas aplicadas en el estudio y su relación basal en cuanto a disnea; tampoco tuvo relación con la necesidad de manejo intrahospitalario ni otras terapias como uso de oxígeno a bajo o alto flujo, como tampoco la necesidad de ventilación mecánica no invasiva.

Con respecto a los exacerbadores frecuentes, el 44% presentaron 2 o más exacerbaciones en el último año, sin embargo no se encontraron diferencias respecto al nivel de eosinófilos en sangre periférica ni el nivel mayor del 2% en este grupo de pacientes.

En el estudio más reciente por Couillard S y col, que evalúo solo a a aquellos pacientes clasificados como fenotipo eosinofilico sin recibir corticoterapia sistemica en las siguientes 48 horas , respecto la eosinofilia en sangre periférica en los pacientes con exacerbación por EPOC se dedujo a partir de una cohorte de 55 pacientes que aquellos con un conteo >200cel o > 2% de eosinófilos en sangre periférica presentaban un riesgo de 3 veces más de readmisión por exacerbación en el siguiente año con un OR 3.59 [1.65-7.82], p=0.0013 incluyendo el doble de riesgo de readmisión por cualquier causa.[18]

Sin embargo, una limitación de nuestro estudio, es que el fenotipo de exacerbación más frecuente fue neutrofilico y sólo el 26% correspondía a un patrón eosinófilico (>2% o mayor a 20cel/mm3), por lo que el grado de asociación en este punto, puede estar

relacionado con el tamaño de la muestra. Del mismo modo, se ha visto que la respuesta eosinofilica está más relacionada en paciente con coexistencia entre ASMA/EPOC, sin embargo, esta última fue considerado un criterio de exclusión por lo que dicha asociación no puede ser extrapolada la población descrita incluida en el presente estudio.

Ahora bien, al evaluar a los pacientes con eosinófilos < 2%, tampoco se encontró relación estadísticamente significativa, con menor grado de exacerbación con las escalas aplicadas y el tener un conteo menor de 200cel/mm3, por lo que no puede demostrarse una relación directamente proporcional entre el nivel de eosinófilos y la menor o mayor severidad de la exacerbación.

Tampoco tuvo relación con la menor necesidad de ventilación mecánica, inicio de antibioticoterapia y/o manejo intrahospitalario, independiente de si recibían o no tratamiento con corticoides inhalados en el último mes.

En relación con el manejo de base, durante los 30 días previos, dado el grupo etario de nuestra población, el principal broncodilatador prescrito fue bromuro de ipratropio, mientras que el corticoide inhalado más frecuentemente utilizado fue Beclometasona, lo que refleja que a pesar de la evidencia actual en cuanto a la preferencia de inducción temprana de broncodilatadores como Tiotropio o Indacaterol / Glicopirronio[19], por tener mejores desenlances y estabilidad en el nivel de VEF1, así como disminución en el número de exacerbaciones en el último año, no hay acceso a medicamentos no incluidos en el plan obligatorio de salud.

Contrario a las guías actuales, se documentó mayor uso de corticoides inhalados, conociendo el mayor riesgo de eventos adversos a largo plazo, como osteoporosis, sarcopenia, así como neumonía[17] y del mismo modo se observó en menos del 3% de la población el uso de Tiotropio, a pesar de la evidencia en cuanto a la menor disminución del VEF1 en pacientes con Gold 1 y 2.[20]

En cuanto al manejo de la exacerbación por EPOC, el principal antibiótico prescrito fue Ampicilina Sulbactam, siguiendo la recomendación de las guías Colombianas[4],[21], así mismo, el porcentaje de uso de amoxicilina fue inferior al 2%, correlacionándose al porcentaje de pacientes (25%) manejados de forma ambulatoria.

En este caso, podemos concluir que la elección de tratamiento antibiótico en su mayoría fue iniciada de acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes en nuestro país.

Uno de los puntos limitantes en el manejo de la exacerbación por EPOC, es la necesidad de uso antibiótico basado en los criterios de Anthonisen, debido a la subjetividad de los criterios clínicos que definen su uso y muchas veces referido por los cuidadores primarios.

En este contexto, se evaluó la necesidad de manejo antibiótico en relación al grado de eosinófilos en sangre periférica, sin encontrarse alguna relación estadísticamente significativa, independiente del nivel absoluto, o el porcentaje categórico entre > o < de 2% (p= 0.0992). Así pues, usando este corte de eosinófilos en sangre periférica empleado en la mayoría de los estudios, se planteó la hipótesis, de si un conteo mayor al 2% podría relacionarse al menor uso de antibióticos durante la exacerbación, dada la mayor

probabilidad de infección de etiología viral; sin embargo nuestro estudio no pudo confirmar tal asociación.

De igual forma, es difícil evaluar la causa directa de la exacerbación, dado que no es costo efectivo la realización de cultivos de esputo como protocolo en nuestra institución, teniendo en cuenta la naturaleza polimicrobiana en cada exacerbación.

Otra hipótesis evaluada, fue la relación entre mayor o menor grado de eosinófilos y la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 48 horas, en este último caso no se encontró diferencia estadísticamente significativa; al igual que la necesidad de manejo en UCI, el cuál no tuvo diferencia con aquellos con conteo mayor al 2% de eosinófilos en sangre periférica.

En pocas palabras, la utilidad de los eosinófilos en sangre periférica como biomarcador en el inicio de manejo antibiótico, requerimiento de ventilación mecánica y/o manejo en UCI, no pudo ser demostrada en nuestro estudio.

Por otra parte, la clasificación de la severidad de la exacerbación, hoy en día es un punto relevante en el manejo adecuado en los pacientes en los servicios de urgencias, sin embargo, existen diversas escalas que no han sido validadas en nuestro país para su uso obligatorio.

La única guía vigente publicada en el año 2014, plantea la necesidad de clasificación de la exacerbación por EPOC, en cuatro grupos: leve, moderada, grave y muy grave, con recomendación débil a favor para dicha intervención.[4]

En cuanto a su utilidad, no existen estudios que evalúen el grado de aplicabilidad en nuestra población, en nuestro estudio se realizó la aplicación inicial según dicho protocolo encontrando que la mayoría de las exacerbaciones correspondía a la categoría moderada y grave; sin embargo no tuvo relación con la necesidad de manejo antibiótico, la necesidad de ventilación mecánica y/o manejo en UCI.

Al compararlo con el nivel de eosinófilos en sangre periférica con las diferentes categorías, tampoco tuvo relación con el mayor grado de severidad independiente del conteo absoluto o porcentual en sangre periférica con el primer hemograma tomado al ingreso.

Otro punto relevante que buscó nuestro estudio, fue evaluar el grado de similitud respecto a la escala BAP 65 y el modelo Roche, en cuanto a mayor severidad de la exacerbación y los niveles de eosinófilos en sangre periférica, en cuyo caso no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, con ninguna de las tres escalas utilizadas, independiente de la clasificación inicial y la conducta establecida.

Otros factores evaluados en el análisis bivariado, incluyeron el grado de severidad y la necesidad de manejo antibiótico, necesidad de ventilación mecánica y/o derivación a UCI, sin encontrarse alguna diferencia estadísticamente significativa.

En conclusión, no se encontró ninguna relación entre la clasificación inicial de la exacerbación por EPOC por las escalas previamente descritas, como parámetro para toma de conductas en el servicio de urgencias, generando la necesidad de re plantear escalas más útiles en nuestro medio, fáciles y prácticas que impacten en el manejo y costos en la atención en estos casos.

Para finalizar, el único parámetro que se asoció con mayor necesidad de uso de antibiótico fue la clasificación de Anthonisen en los grupos II y III, lo que refleja que dicha escala sigue siendo el de mayor utilidad en la decisión de iniciar cubrimiento antibiótico en la exacerbación por EPOC (p=0.008).

13. CONCLUSIONES

Este estudio es el primero realizado en el área metropolitana que incluya la más reciente clasificación de la severidad de la exacerbación con tres escalas no validadas en nuestro país.

En cuanto al papel de los eosinófilos en sangre periférica, nuestro estudio no demostró su utilidad como biomarcador en la mayor severidad de la exacerbación, incluso no tuvo relación con el grupo de exacerbadores frecuentes, en los cuales se esperaba un nivel de eosinófilos > del 2%.

Al igual que el uso de antibióticos frente a la exacerbación, no se encontró relación estadísticamente significativa frente al número de eosinófilos en sangre periférica.

Además al evaluar el subgrupo que recibió corticoides inhalados en los últimos 30 días, no se encontró relación estadísticamente significativa frente al nivel de eosinófilos en sangre periférica, lo que demuestra el papel limitado en la inmunomodulación en este subgrupo de pacientes.

A pesar de que la distribución de eosinófilos en sangre periférica mostró un aumento a partir de la tercera exacerbación, la cantidad de la muestra no pertinente evaluar este hallazgo.

En conclusión, se requieren estudios prospectivos, con grupo control y mayor tamaño de muestra que permitan evaluar el papel de los eosinófilos en sangre periférica > del 2% o > 200cel como biomarcador de mayor severidad en la exacerbación por EPOC.

ANEXO 2

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de Medicina-*BUCARESPI*

CONSENTIMIENTO INFORMADO :CARACTERIZACIÓN DE LA EXACERBACIÓN POR EPOC Y SU ASOCIACIÓN CON EL NIVEL ABSOLUTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA

CÓDIGO: _____

La facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB, en su programa de postgrado en medicina interna está realizando una investigación para caracterizar la exacerbación por EPOC y su asociación con el nivel absoluto de eosinófilos en sangre periférica en pacientes de 40 años o mayores hospitalizados en la FOSCAL. La exacerbación por EPOC se define como un evento agudo en el curso natural de la EPOC, caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular.

La investigación consiste en que se seleccionarán pacientes de 40 años o mayores hospitalizado que cumplan con la definición anterior, a los que se les realizará por parte de un médico general y/o estudiante de Medicina entrenado, una entrevista que consta de preguntas que se le realizarán al paciente y al acompañante con una duración aproximada de 15 minutos, estas preguntas ofrecen datos sobre las características sociodemográficas, de salud y el actual en la evolución de la enfermedad del paciente.

Esto se realizará en el sitio donde se encuentre ubicado el paciente por lo que no requerirá movilizarlo, ni afectará el normal desarrollo de las actividades médicas. Después, independientemente del resultado obtenido, no se necesitarás más entrevistas ni pruebas durante el trascurso de su hospitalización.

Para poder hacer la entrevista es necesario que usted y un familiar den la autorización por escrito. Además es necesario contar con un testigo ajeno a la investigación que dé fe que el procedimiento fue realizado correctamente.

El participar no traerá ningún costo ni riesgo para Ud, será porque lo considera adecuado y como una forma de colaboración para generar estrategias de salud que ayuden a la detección de pacientes de 40 años o mayores con este problema.

Cualquier duda o inquietud puede comunicarse con los investigadores el Dr. Leidy Samara Pinilla Quintero y el Dr. Carlos Alfonso Machado Romero, Residente de medicina interna y médico internista-Neumólogo, ambos del programa de postgrado de medicina interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, a la dirección: Cra 20 #158-40 Makadamia, Teléfono contacto 3005169634.

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de una investigación, si no puede resolver sus inquietudes con el médico o personal del estudio, si tiene una queja o si tiene preguntas generales sobre que significa participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con Dr Carlos Paredes Gómez, presidente del comité de ética en investigaciones CEI-FOSCAL, al teléfono 3164907331.

Cordialmente,

_____	_____
Leidy Samara Pinilla Quintero	Carlos Alfonso Machado Romero
MD Residente de Medicina Interna	MD Internista-Neumólogo
Investigador Principal	Coinvestigador

FECHA:_____

Acepta el paciente:

_____

Nombre

_____

Firma CC:

Acepta el Familiar:

_____

Nombre

_____

Firma CC:

Testigo:

_____

Nombre

_____

Firma CC:

ANEXO 3: HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Episodio: Edad : Sexo: F M Escolaridad: Nivel Socioeconómico:

Diagnóstico clínico: Sí___ No: ____

Diagnóstico espirométrico: Sí:____ No: ____ Datos: VEF1/CVF: VEF1:

Persistencia del VEF1/CVF post broncodilatador menor 70%: Sí:____ No: _____ Anthonisen: I___ II___ III___

GOLD	VEF 1 (%)
1	Mayor 80%
2	50-80%
3	30-50%
4	Menor 30%

No aplica:___

C	D
A	B
mMRC 0-1	mMRC 2 o más

Fumador actual: Si: ___ No: ____ IPA: No. exacerbaciones en el último año : 1 ____ 2: ____ Ninguna:_____ Consulta previa por Neumología: Si:____ No:_____

Hospitalización por exacerbación en el último año: Sí:___ No:____

Uso de inhaladores en el último mes:

- Corticoides: Sí____ No:____ Cuál: _____ Dosis Diaria:
- Broncodilatadores: Sí:____ No:____ Cuál: _____ Inhaloterapia prescrita/ Nombre: Grupo: Dosis Diaria:_____

SABA: agonista b2 de acción corta/SAAC: anticolinérgico de corta acción/LABA: agonista b2 de larga acción/LAMA: anticolinérgico de larga acción

EI: Esteroide inhalado/EO: Esteroide oral/Teofilina/LABA+ EI/LAMA+LABA/LAMA+LABA+CI.

Hemograma de ingreso: Conteo leucocitario: Resultado PCR: Resultado Dímero D: Reporte de Glicemia de ingreso:

Conteo absoluto de eosinófilos: ____ Menor 2%: ___Mayor 2%: ___ Conteo de neutrófilos: _____ % Neutrófilos:_____

TA: FC: FR: Peso: Talla:

Reporte de Gases arteriales de ingreso: PH: Po2: Pco2: Fio2: PAFI: Creatinina: Bun:

Manejo de la exacerbación:

Antibiótico prescrito: Sí___ No: ____ Cuál: _____ Dosis de inicio:

Vía de administración: ____

Corticoide prescrito: Sí: ____ No: ____ Cuál: _____ Dosis de inicio:

Vía de administración: ____

Requerimiento de oxígeno a bajo flujo: Si: ____ No: ____

Alto Flujo (Ventury) Si: ____ No: _____

Requerimiento de VMNI:

Sí: ____ No: _____

Requerimiento de UCI:

Sí: ____ No: ____

Hospitalización en sala General:

Sí: ___ No: ____

1. **Escala BAP 65**: Mortalidad intrahospitalaria y necesidad de ventilación Mecánica en las primeras 48horas de la atención.

Interpretación:

Clase I: BAP 0, menor de 65 años.

Clase II: BAP 0 y mayor 65 años.

Clase III: BAP 1

Clase IV: BAP 2

Edad 65 años o más
BUN mayor o igual 25mg/dl
Alteración del estado de consciencia Glasgow menor 14, o presencia de estupor, desorientación o coma.
Pulso mayor 109lpm

Clase V: BAP 3

Tabla. 2. Clasificación de gravedad de la exacerbación[4]

	Factores relacionados con mortalidad a corto plazo en los estudios realizados	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Antecedentes	• Edad mayor 75 años • Disnea mMrc 3-4 • IMC menor 18 • Uso crónico de oxígeno • 2 o más hospitalizaciones o consultas a urgencias por exacerbaciones en el último año • Comorbilidades: - Fibrilación auricular - Falla cardiaca - Cardiopatía isquémica - ERC IIIa - Diabetes Mellitus	No	Sí	Sí/No	Si/No
Examen físico	• Disnea mMrc 4: Incapacidad para hablar por Disnea • Frecuencia cardiaca mayor 109lpm • Frecuencia respiratoria 30rpm • Edema en miembros inferiores • Cor pulmonale • Uso de músculos accesorios	No	No	Sí	• Deterioro del estado mental • Hipotensión • Arritmia no controlada • Riesgo de paro respiratorio
Paraclínicos	• Acidemia PH menor 7.35 por retención de C02 • BUN mayor 25 • Hiperglicemia • Hipoxemia o desaturación Saturación menor 88%, con Cánula nasal a 2L/min	No	No	Sí	• Acidemia con PH menor 7.30 con retención de C02

3 Escala de Disnea Modificada mMrc: Marque X en la casilla correspondiente

Escala de Disnea Modificada		
mMrc Grado 0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso	

mMrc Grado 1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.	
mMrc Grado 2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso.	
mMrc Grado 3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.	
mMrc Grado 4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.	

4 CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA EXACERBACIÓN GOLD 2017

No falla respiratoria	Falla respiratoria que no amenaza la vida	Falla respiratoria que amenaza la vida
• Frecuencia respiratoria 20-30. • No uso de músculos accesorios. • No cambios en el estado de conciencia. • Hipoxemia que mejora con oxígeno suplementario con Ventury 28-35%. • No incremento PC02.	• Frecuencia respiratoria mayor 30. • Uso de músculos accesorios. • No cambios en el estado de conciencia. • Hipoxemia que mejora con oxígeno complementario con Ventury 35-40%. • Hipercapnia dado por incremento del nivel basal o 50-60mmHg.	• Frecuencia respiratoria mayor 30. • Uso de músculos accesorios. • Cambios agudos en el estado de conciencia. • Hipoxemia que no mejora con oxígeno suplementario o requerimiento de FIO2 mayor 40%. • Hipercapnia dado por incremento del nivel basal o mayor 60mmHg. • Acidemia Ph menor 7.25

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero A, Torres-Duque C a., Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-349. doi:10.1378/chest.07-1361.

2. Brightling CE. Biomarkers that Predict and Guide Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(Supplement):S214-S219. doi:10.1513/AnnalsATS.201302-023AW.

3. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations. *Jama*. 2013;309(22):2353-2361.

4. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población adulta. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. 2014;(28).

5. (Alat) ALDT. Proyecto Latinoamericano de Investigacióon en Obstruccióon Pulmonar.

6. Wedzicha J a., Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):157-163. doi:10.1016/j.ccm.2013.11.001.

7. Devine JF. Chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Br J Nurs*. 2008;25(7):360-366. doi:10.12968/bjon.2016.25.7.360.

8. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-963. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201518.

9. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D, Committee UBCES. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2008;32(4):953-961. doi:10.1183/09031936.00129507.

10. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):81-89. doi:10.1513/AnnalsATS.201208-043OC.

11. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2011;140(5):1177-1183. doi:10.1378/chest.10-3035.

12. Baines. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(March):1264-1268. doi:10.5588/ijtld.14.0226.

13. Strategy G, The FOR, Of P, Obstructive C, Disease P. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. 2009.

14. Dasgupta A, Nair P. When are biomarkers useful in the management of airway diseases?

Pol Arch Med Wewn. 2013;123(4):183-188.

15. Nair P. Update on clinical inflammometry for the management of airway diseases. *Can Respir J*. 2013;20(2):117-120.

16. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: A post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-398. doi:10.1016/S2213-2600(16)00100-4.

17. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):731-741. doi:10.1016/S2213-2600(16)30148-5.

18. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest*. 2016. doi:10.1016/j.chest.2016.10.003.

19. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1516385.

20. Zhou Y, Zhong N, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018:923-935. doi:10.1056/NEJMoa1700228.

21. Gold. Global Srategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis*. 2015.

23. Avord, Ian D, Sally Lettis, Nicholas Locantore, Steve Pascoe, Paul W Jones, Jadwiga A Wedzicha, and Neil C Barnes. 2016. “Blood Eosinophils and Inhaled Corticosteroid / Long-Acting β -2 Agonist Ef Fi Cacy in COPD,” 118–25. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207021.

24. Bafadhel, Mona, Susan Mckenna, Sarah Terry, Vijay Mistry, Mitesh Pancholi, David A Lomas, Michael R Barer, Sebastian L Johnston, Ian D Pavord, and Christopher E Brightling. 2012. “Page 1 of 43,” no. C: 1–43. doi:10.1164/rccm.201108-1553OC.

25. Steer, John, John Gibson, and Stephen C Bourke. 2012. “The DECAF Score : Predicting Hospital Mortality in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,” 970–76. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202103.

26. Sethi S, Mahler DA, Marcus P, Owen CA. Inflammation in COPD : Implications for Management. *AJM*. 2012;125(12):1162-1170. doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.024.

27. Hasegawa KO, Jr CAAC. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. 2016:761-764. doi:10.1111/resp.12724.

28. Nair P. Update on clinical inflammometry for the management of airway diseases. *Can Respir J*. 2013;20(2):117-120.

29. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum Inflammatory Cell-Based Classification of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary

Disease. 2013;8(5). doi:10.1371/journal.pone.0057678.

30. Dasgupta A, Nair P. When are biomarkers useful in the management of airway diseases? *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(4):183-188.

31. Saha S. Eosinophilic airway in fl ammation in COPD. 2006;1(1):39-47.

32. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid / long-acting β -2 agonist ef fi cacy in COPD. 2016:118-125. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207021.

FUNDACION OFTALMOLOGICA DE SANTANDER
FOSCAL
NIT 890.205.361-4
Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL

Floridablanca, 23 de Febrero de 2018

Doctora
Leidy Samara Pinilla Quintero
Investigador Principal

De nuestra consideración:

En Floridablanca, a los 23 días del mes de Febrero de 2018, el CEI FOSCAL se reunió en sesión ordinaria dando cumplimiento a lo dispuesto en el ESTATUTO del Comité de Ética de la Investigación en el "ARTÍCULO 10. CONFORMACION.: que expresa: "El CEI-FOSCAL estará integrado por un grupo multidisciplinario de ocho miembros .....", en el "ARTÍCULO 20°. QUÓRUM: Para que exista quórum decisorio se debe cumplir los siguientes criterios: a) Contar con mínimo cinco miembros del comité b) Estar presente, al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL. c) Estar presente, al menos, un miembro no experto en el área de investigación clínica. d) Estar presente el Presidente del Comité, o el Vicepresidente. e) Estar presente, al menos, un miembro médico. f) Estar presente, al menos, un miembro no científico. g) Estar presente, al menos, el Representante de la comunidad. e) Las discusiones y deliberaciones de cada sesión se documentarán en el acta de sesión que estará a disposición de los entes regulatorios y auditorias de los patrocinadores. f) Solamente los miembros del CEI-FOSCAL que participen en la revisión y discusión deberán dar su opinión y/o asesoramiento y documentarán su presencia firmando las actas y en el numeral que define el Quórum decisorio cuando se cumplan los siguientes criterios: Contar con mínimo cinco miembros del Comité. Estar presente al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL, un miembro no experto en el área biomédica, y un miembro con experiencia en investigación en salud." y en su "ARTÍCULO 21o. MECANISMO DE LAS DECISIONES: Las decisiones del CEI-FOSCAL se tomarán preferencialmente por consenso, y ocasionalmente por mayoría absoluta de votos, requiriéndose en esta situación del voto favorable del experto en investigaciones biomédicas y del representante no vinculado a la FOSCAL, contando con el quórum para sesionar de la mitad más uno de los miembros, para expedir la aprobación de un estudio."

Asistieron los siguientes miembros activos: CARLOS PAREDES GOMEZ Médico Salubrista Presidente del Comité, DAISY ALEJANDRA MENDEZ CLAVIJO Abogada, LUZ MARINA CORSO MORALES Administración de Servicios de Salud y Docencia, SERGIO SERRANO GOMEZ - Médico Epidemiólogo, LUZ AMPARO HERNANDEZ DURAN Trabajadora Social –Especialidad en Gestión Humana -Representante de la Comunidad, GERMAN OLIVEROS VILLAMIZAR Miembro CEI-FOSCAL para desarrollar el orden del día 23 de Febrero de 2018, y procedieron a revisar el **Estudio:** "Caracterización de la exacerbación por EPOC y su asociación con el nivel absoluto de eosinófilos en sangre perifierica" Investigadora Principal Leidy Samara Pinilla Quintero, UNAB, se desarrolla en la Fundación Oftalmologica de Santander -FOSCAL con la siguiente documentación;

- Protocolo
- Consentimiento Informado
- Hoja de vida de Leidy Smara Pinilla Quintero
- Hoja de vida de Miguel Enrique Ochoa Vera

El CEI-FOSCAL revisada la documentación otorga la **APROBACIÓN: Estudio:** "Caracterización de la exacerbación por EPOC y su asociación con el nivel absoluto de eosinófilos en sangre perifierica" Investigadora Principal Leidy Samara Pinilla Quintero, UNAB, se desarrolla en la Fundación Oftalmologica de Santander -FOSCAL con la siguiente documentación;Protocolo,Consentimiento Informado,Hoja de vida de Leidy Smara Pinilla Quintero,Hoja de vida de Miguel Enrique Ochoa Vera y en consecuencia se registra en el Acta No. 05 del 23 de Febrero de 2018.

Atentamente,

CARLOS PAREDES GOMEZ
Presidente -CEI-FOSCAL

VARIABLE	*DEFINICIÓN CONCEPTUAL*	*INDICADOR*	*ESCALA*
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona.	0 al infinito	Razón Cuantitativa continua
Sexo	Características sexuales primarias con las que nació el participante.	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal dicotómica
Escolaridad	Periodo de tiempo, medido en años, durante el cual, alguien ha asistido a la escuela.	Analfabeta Primaria Bachillerato Universitario Técnico	Cualitativa Nominal
Estrato socioeconómico	Calidad del ambiente físico y social, condiciones de seguridad y saneamiento ambiental.	Estrato 1 Estrato 2 Estrato 3 Estrato 4 Estrato 5 Estrato 6	Cualitativa Nominal
Diagnóstico clínico	Antecedente de enfermedad diagnosticada previamente o todo paciente que presente disnea, tos crónica o producción de esputo y/o antecedente de exposición a factores de riesgo de la enfermedad.	Si / No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Diagnóstico espirométrico	Obstrucción irreversible de la vía aérea, dado por persistencia de VEF1/CVF < 70% aun con el uso de broncodilatador.	Si / No	Cualitativa Nominal Dicotómica
VEF 1	Indicador espirométrico que mie el Flujo espiratorio forzado en el primer segundo.	Gold 1: VEF> 80 Gold 2: VEF1 50-80% Gold 3: VEF 50-30% Gold 4: < 30%	Cualitativa Nominal
Anthonisen	Presencia de aumento de la tos y/o aumento de la purulencia del esputo y/o presencia de aumento	I II III	Cualitativa Nominal

	de disnea durante una exacerbación.		
mMrc	Escala de medición de la disnea.	0: Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso. 1: Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada. 2: La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso. 3: La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano. 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.	Cualitativa Nominal
Fumador actual	Exposición a tabaco en el último mes.	Si/ No	Cualitativa nominal Dicotómica
Número de exacerbaciones en el último año	Cantidad de eventos que cumple con la siguiente definición: E***pisodio agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios más allá de la variabilidad diaria y que obliga a un cambio en la medicación habitual.***	0 a Infinito	Cuantitativa discreta
Consulta previa por Neumología	Asistencia a consulta externa por la especialización en Neumología en el último año.	Si/ No	Cualitativa nominal Dicotómica

Hospitalización por exacerbación en el último año.	Atención intrahospitalaria durante una exacerbación por un período mayor a 24 horas.	Si/ No	Cualitativa nominal Dicotómica
Uso de inhaladores en el último mes	Uso de broncodilatadores o esteroides inhalados en el último mes independiente de su dosis o frecuencia de uso.	Si/ No	Cualitativa nominal Dicotómica
Conteo leucocitario	Número de glóbulos blancos en una muestra de sangre.	0 al infinito en mm3	Cuantitativa continua
PCR	Reactante de fase aguda	0 al infinito en mg/dl	Cuantitativa continua
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina por la plasmina, generado en el paso final de la formación de trombos.	0 al Infinito	Cuantitativa continua
Glicemia	Cantidad de glucosa en una muestra de sangre.	0 al infinito en mg/dl	Cuantitativa continua
Conteo absoluto de eosinófilos	Número de eosinófilos en una muestra de sangre	0 al infinito en mm3	Cuantitativa continua
Conteo absoluto de neutrófilos	Número de neutrófilos en una muestra de sangre	0 al infinito en mm3	Cuantitativa continua
Tensión arterial	La fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón.	0 al infinito en MmHG	Cuantitativa continua
Frecuencia cardiaca	Número de latidos del corazón en un minuto.	0 al infinito	Cuantitativa continua
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones en un minuto.	0 al Infinito	Cuantitativa continua
Peso	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado.	0 al Infinito	Cuantitativa continua
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	0 al infinito	Cuantitativa continua

PH	Grado de acidez o alcalinidad en la sangre	1 a 14	Cuantitativa Continua
paCo2	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.	0 a 100 mmHg	Cuantitativa Continua
paO2	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.	0 a 100 mmHg	Cuantitativa Continua
PAFI	Relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno.	0 al Infinito	Cuantitativa Continua
FIO2	Fracción inspirada de Oxígeno	0-100%	Cuantitativa Continua
Creatinina	Prueba de función renal	0 al Infinito en mg/dl	Cuantitativa Continua
BUN	Cantidad de nitrógeno ureico en sangre	0 al infinito	Cuantitativa Continua
Antibiótico prescrito	Prescripción y administración de cualquier tipo de antibiótico por más de 24 horas durante el manejo de la exacerbación ya sea hospitalizado o ambulatorio.	Si/ No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Corticoide prescrito	Prescripción y administración de cualquier tipo de esteroide por más de 24 horas durante el manejo de la exacerbación ya sea hospitalizado o ambulatorio, independiente de su vía de administración.	Si/ No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Requerimiento de oxígeno	Prescripción y administración de oxígeno a bajo o alto flujo en la primera atención en el servicio de urgencias.	Si/ No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Requerimiento de VMNI	Prescripción y administración de ventilación mecánica no invasiva desde la primera valoración por medicina interna.	Si/ No	Cualitativa Nominal Dicotómica

Requerimiento de UCI	Requerimiento de manejo en unidad de cuidado intensivo y/o intermedio en las primeras 24 horas de la admisión.	Si/ No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Hospitalización en sala General	Requerimiento de manejo intrahospitalario en las primeras 24 horas de la admisión.	Si/ No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Escala BAP 65	Resultado de la aplicación de la escala BAP65 para la exacerbación por EPOC.	• Clase I: BAP 0, menor de 65 años. • Clase II: BAP 0 y mayor 65 años. • Clase III: BAP 1 • Clase IV: BAP 2 • Clase V: BAP 3	Cualitativa Nominal
Clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC por GPC.	Resultado de la aplicación de la escala de las guías de práctica clínica Colombiana 2014, para la exacerbación por EPOC.	• Leve • Moderada • Grave • Muy Grave	Cualitativa Nominal
Clasificación de la severidad de la exacerbación por EPOC por guías GOLD 2017.	Resultado de la aplicación de la escala de las guías GOLD 2017, para la exacerbación por EPOC.	• No falla respiratoria • Falla respiratoria que no amenaza la vida. • Falla respiratoria que amenaza la vida	Cualitativa Nominal