



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ

TÉSIS:

***ÁCIDO ÚRICO COMO BIOMARCADOR DE EXACERBACIÓN EN  
PACIENTES CON EPOC***

Para obtener el título de

**Médico Especialista en Medicina Interna**

PRESENTA

**Dr. Yang David García Chang**

ASESORES

**Dr. Jesús Gutiérrez Bajata  
Dra. Berenice López González**

Facultad de Medicina



**Ciudad de México, Agosto de 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Se dedica este trabajo a:**

A mis padres, quienes han sido mi bastón desde que emprendí este proyecto de estudiar esta carrera tan noble, gracias a su ejemplo, sus enseñanzas, amor, paciencia, dedicación, en ningún momento me han dejado solo.

A todos esos amigos que han estado en todo este proceso, que han dejado una semilla y que han contribuido a que sea una mejor persona en el día a día.

A todos aquellos verdaderos maestros, los cuales han sido parte de mi formación y que han dejado un legado en pro de ser un excelente médico y un ser humano.

A mis hermanos por su calidez y apoyo en momentos difíciles.

A mis compañeros de residencia que han sido un gran equipo de trabajo.

A mis tíos Pablo Rosas, Sergio Leyva y María Esther Ramos por haberme adoptado como un hijo más en su familia y brindarme un espacio en su hogar.

Y al grupo de médicos internos, estudiantes, personal de enfermería y adscritos del servicio de Medicina Interna de mi Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

*Un excelente médico debe cumplir con un equilibrio de las siguientes virtudes:*

*Científica,  
Clínica y  
Humana.*

*Dr. Yang David García Chang*

**NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 337.2017**

---

**Dr. Emmanuel Melgarejo Estefan**  
**Coordinador de Enseñanza e Investigación**

---

**Dra. Laura Ibáñez Hernández**  
**Profesor Titular del Curso de Medicina Interna**

---

**Dr. José Heriberto Gómez Moreno**  
**Coordinador del Servicio de Medicina Interna**

---

**Dr. Jesús Gutiérrez Bajata**  
**Coordinador de Tesis**

---

**Dra. Berenice López González**  
**Asesor de Tesis**

---

**Dr. Yang David García Chang**  
**Presentador de Tesis**

## Contenido

RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. JUSTIFICACIÓN.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. HIPOTESIS NULA.....	12
5. HIPOTESIS ALTERNATIVA.....	12
6. OBJETIVO GENERAL.....	13
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
8. MARCO TEÓRICO.....	14
8.1 Definición.....	14
8.2 Exacerbación.....	15
8.3 Epidemiología.....	16
8.4 Costo de la exacerbación del EPOC.....	17
8.5 Fisiopatología.....	17
8.6 Exacerbación del EPOC y manejo en hospitalización.....	19
8.7 El fenotipo frecuente exacerbador.....	19
8.8 Impacto de las exacerbaciones.....	20
8.9 Biomarcadores y EPOC.....	23
8.10 Ácido Úrico.....	28
8.11 Definición y clasificación de las variables del estudio.....	29
9. MATERIAL Y METODOS.....	31
9.1 Tipo de estudio.....	31
9.2 Delimitación espacio-temporal.....	31
9.3 Muestra Poblacional.....	31
9.4 Procedimiento.....	32

9.5	Criterios de inclusión.....	32
9.6	Criterios de exclusión.....	32
9.7	Criterios de eliminación.....	32
9.8	Plan de análisis.....	33
9.9	Recursos humanos.....	33
9.10	Recursos materiales.....	33
9.11	Consideraciones Éticas.....	34
10.	RESULTADOS.....	35
10.1	Población de estudio.....	35
10.2	Aspectos Demográficos, características clínicas y comorbilidades...35	35
10.3	Exacerbación de pacientes.....	37
10.4	Ingreso y estancia intrahospitalaria.....	39
10.5	Uso de Ventilación Mecánica.....	41
10.6	Mortalidad.....	43
11.	DISCUSIÓN.....	45
12.	CONCLUSIONES.....	47
13.	LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.....	48
14.	REFERENCIAS LIOGRAFICAS.....	49
15.	ANEXOS.....	51
15.1	Cronograma de actividades.....	51
15.2	Hoja de recolección de datos.....	52
15.3	Hoja de consentimiento informado.....	53
15.4	Acta de evaluación de protocolos de investigación.....	54
15.5	Acta de evaluación de protocolos de investigación comité de ética en investigación.....	55

## RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se caracteriza por ser una enfermedad progresiva, generalmente irreversible, con limitación del flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria de los pulmones. La historia natural del EPOC es interrumpida por episodios de empeoramiento de los síntomas respiratorios. Las exacerbaciones del EPOC son importantes eventos y son determinantes en el bienestar de salud en EPOC. Las exacerbaciones del EPOC son predictores independientes de mortalidad así como factores de progresión, a la cual se le atribuye una declinación del 25% de la función pulmonar. El Ácido úrico sérico ha sido propuesto como un marcador de daño en el estrés oxidativo y predictor independiente de mal pronóstico en enfermedades cardiacas, sin embargo su relación con EPOC es muy poco conocido. MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio de Cohorte Prospectivo con un total de 66 pacientes con diagnóstico de EPOC, divididos en dos grupo: el primer grupo correspondió a pacientes con Ácido Úrico Elevado (>5.9 mg/dl), el segundo grupo correspondió a pacientes con Ácido Úrico Normal (<5.9 mg/dl). Ambos grupos se siguieron en un periodo de 6 meses en el cual se evaluaron el número de exacerbaciones, ingreso hospitalario por exacerbación secundaria al EPOC, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en relación con exacerbación de EPOC. RESULTADOS: 6 pacientes fueron eliminados del estudio. La frecuencia de exacerbación ácido úrico elevado vs ácido úrico normal (54 vs 39,  $p=.369$ ), (IC 95%) siendo estadísticamente no significativo. La frecuencia de hospitalización de Ácido Úrico Elevado vs Ácido Úrico Normal (10 vs 3,  $p=.243$ ), (IC 95%), por lo que tampoco fue estadísticamente significativo. El uso de ventilación mecánica en comparación Ácido Úrico Elevado vs Ácido Úrico Normal (3 vs 0,  $p=.155$ ) (IC 95%) por lo que no es estadísticamente significativo. De igual manera se comparó la mortalidad en ambos grupos fue reportada en 3 y 0 en el primer y segundo grupo (Log Rank 0.78) no se evidencia una diferencia significativa, con una mortalidad estimada del 10% en el grupo con ácido úrico elevado. CONCLUSIÓN: No hubo un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad en la comparación de ambos grupos. Por lo que concluimos en nuestro estudio que el ácido úrico elevado no es un biomarcador de exacerbación así como de mortalidad en pacientes con EPOC estable

### **PALABRAS CLAVE:**

Ácido Úrico; EPOC; exacerbación; biomarcador; ingreso hospitalario; ventilación mecánica; mortalidad.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por ser una enfermedad que progresa, generalmente irreversible con limitación del flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria de los pulmones. La enfermedad cursa con un deterioro lento, progresivo, se encuentra marcada por exacerbaciones, muchas de las cuales son serias, las cuales requieren hospitalización y está asociada a una mortalidad y costos elevados.<sup>1</sup> La EPOC afecta a millones de personas a nivel mundial y está asociado a un aumento de la mortalidad comparado con la población en general, el desarrollo de nuevos tratamientos para prolongar la vida es uno de los principales objetivos de los pacientes con EPOC.<sup>2</sup> La identificación de biomarcadores pronósticos para EPOC puede ayudar a mejorar la supervivencia, proporcionando terapia temprana reforzada para pacientes en alto riesgo, hasta el momento, varios factores pronósticos para la mortalidad se han identificado en pacientes con EPOC como son los eventos cardiovasculares, diabetes y abuso de alcohol.<sup>3</sup> El ácido úrico es un producto final del metabolismo de las purinas. En previos estudios se ha demostrado que el ácido úrico tiene una particular importancia en el cuerpo humano como antioxidante natural. Sin embargo, el ácido úrico se ha encontrado que tiene un efecto contrario, como factor proinflamatorio. El efecto proinflamatorio es más marcado cuando los niveles séricos de este se encuentran por arriba de  $420\mu\text{mol/L}$  en hombres y por arriba de  $360\mu\text{mol/L}$  en mujeres.<sup>2</sup> Comparados en individuos con normouricemia. En comparación con pacientes con normouricemia, pacientes con hiperuricemia tienen mayor daño por inflamación y estrés oxidativo. Aunque algunos estudios han estudiado la asociación entre el ácido úrico y EPOC, la relación causa-efecto entre hiperuricemia y EPOC sigue siendo desconocido. Recientemente, el rol pronóstico de hiperuricemia como factor pronóstico en pacientes con EPOC sigue siendo poco claro.<sup>4</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN

La EPOC es una de las principales de causas de mortalidad tanto a nivel mundial como a nivel nacional. Es uno de los problemas en salud pública relevantes por su impacto en la mortalidad, discapacidad y calidad de vida. En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de la enfermedad la cual se encuentra fuertemente relacionada con el consumo de tabaco. La morbilidad por EPOC es alta. Los pacientes con frecuencia necesitan una gran cantidad de recursos para su atención en los diferentes niveles. El número de pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC es del 13% del total de admisiones hospitalarias. Se ha estimado en algunos estudios que el promedio de días de estancia hospitalaria de 9.1 con una mediana de 6 días.<sup>5</sup> Se han hecho múltiples estudios de marcadores de exacerbación de pacientes, tomando en cuenta la edad, el sexo, el tabaquismo, cuestionario de sintomatología de EPOC, Interleucina 15, Interleucina 8, Proteína C reactiva, proteína de la célula Clara (cc16), Proteína de Surfactante D (SP-D), Metaloproteinasas/inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, desmosina entre otros biomarcadores.<sup>6 7 8</sup>. Sin embargo gran parte de los marcadores mencionados en previos estudios son poco accesibles en nuestro medio. Se han hecho estudios de la relación que hay entre el ácido úrico y relación con enfermedades pulmonares.<sup>9 10</sup> Pero es poca la información de relación de EPOC con Ácido úrico. En revisión bibliográfica hasta el momento solo existe un estudio realizado de forma prospectiva de ácido úrico como marcador de exacerbación, así como de forma retrospectiva.<sup>3 11</sup> Se ha estudiado el Ácido úrico como factor pronóstico en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda encontrándose un relación en estos últimos tres estudios previamente mencionados. <sup>10</sup> En México es escasa la información que existe de marcadores de exacerbación de EPOC, por lo que se quiere estudiar si el ácido úrico puede ser un marcador de exacerbación de EPOC. La cuantificación de ácido úrico sérico es accesible en el medio hospitalario y extrahospitalario, tiene un bajo costo y la toma de muestra es sencilla. De tener un marcador de exacerbación de EPOC accesible en nuestro medio, se puede implementar medidas para evitar complicaciones en los pacientes con EPOC en una fase estable, y de esta forma disminuir costos por el tratamiento farmacológico, días de estancia hospitalaria así como la disminución de morbi-mortalidad. Por tanto se va estudiar si la hiperuricemia (>5.9mg/dl) es un buen marcador de exacerbación, de paciente con diagnóstico de EPOC en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

### 3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una enfermedad pulmonar progresiva y potencialmente mortal que puede causar disnea y que predispone a padecer exacerbaciones y enfermedades graves. Se estima que en el 2015 murieron por esta causa cerca de 3 millones de personas en todo el mundo, lo cual representa un 5% de todas las muertes registradas ese año, ocupando el cuarto lugar de mortalidad a nivel mundial. Más de 90% de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos como es el caso de México. En México en el 2013 las enfermedades pulmonares crónicas se encontraban en el lugar número 17 como causa de mortalidad, para el 2015 las Enfermedades Obstructivas Crónicas fueron las 7ma causa de defunción, lo que refleja el aumento de la mortalidad relacionada con esta enfermedad. Se estima que la tasa de mortalidad por EPOC por cada 100,000 habitantes es de 9.6 en México. Actualmente la EPOC en México se ubica entre el 6to y 4to lugar de mortalidad. La EPOC es una enfermedad caracterizada por una reducción persistente del flujo de aire. Los síntomas empeoran gradualmente y la disnea con el tiempo aparece en reposo. Los pacientes presentan frecuentes exacerbaciones que se traducen en episodios más intensos de disnea, tos y expectoración el cual es de origen multifactorial y que puede durar de días a semanas. Estos episodios pueden ser muy incapacitantes, requieren atención médica de urgencia y en una gran parte de estas exacerbaciones requieren hospitalización y, en ocasiones pueden ser mortales. Son altos los costos para estos pacientes, debido al manejo multidisciplinario, haciendo más altos los costos cuando el paciente presenta exacerbaciones. Si se contara con algún biomarcador accesible en nuestro medio para exacerbación se podría dar una intervención oportuna así como un tratamiento para evitar este desenlace el cual puede ser mortal y costoso. Son poco accesibles los biomarcadores de exacerbación en pacientes con EPOC en nuestro medio, por lo que se va a estudiar si el Ácido Úrico elevado es un biomarcador de exacerbación en pacientes con diagnóstico de EPOC en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

#### **4. HIPOTESIS NULA**

El Ácido Úrico Sérico elevado es un marcador de exacerbación en pacientes con EPOC, pacientes con hiperuricemia tienen más exacerbación que pacientes con normouricemia.

#### **5. HIPOTESIS ALTERNATIVA**

El Ácido Úrico Sérico elevado no es un marcador de exacerbación en pacientes con EPOC, pacientes con hiperuricemia no tienen más exacerbación que pacientes con normouricemia.

## **6. OBJETIVO GENERAL**

- Demostrar el papel de ácido úrico como marcador de exacerbación en pacientes con EPOC

## **7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Medir la frecuencia de hospitalización
- Medir la frecuencia de requerimiento de Ventilación Mecánica
- Medir la frecuencia de Mortalidad

## 8. MARCO TEÓRICO

### 8.1 Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por ser una enfermedad que progresiva, generalmente irreversible con limitación del flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria de los pulmones.<sup>1</sup> La limitación del flujo aéreo crónico del EPOC que es característico del EPOC se causado por múltiples enfermedades que afectan las vías aéreas pequeñas, destrucción del parénquima.<sup>2</sup>

En todo el mundo, el factor de riesgo más común para la EPOC es el tabaquismo. Otros tipos de tabaco (por ejemplo pipa, puro) y la marihuana también son factores de riesgo para la EPOC, contaminación al aire libre y en la vivienda secundaria a la quema de combustible. Personas no fumadoras pueden desarrollar EPOC, ya que este es el resultado de una compleja interacción de la exposición acumulativa de gases y partículas nocivas, combinada con una variedad de factores del huésped incluyendo genéticos, hiperreactividad de las vías respiratorias y mal desarrollo pulmonar durante la infancia. A menudo la prevalencia de EPOC está directamente relacionada con la prevalencia del tabaquismo, la contaminación ambiental y la quema de combustible dentro de las casas son los principales factores de riesgo de EPOC. El riesgo de desarrollar EPOC se relaciona con los siguientes factores: Humo de tabaco: incluyendo cigarrillos, pipas, puros, pipas de agua y otros tipos de tabaco. Contaminación del aire dentro de las viviendas: por el uso del combustible de biomasa usada para cocinar y calentar la temperatura. Exposiciones ocupacionales: incluyendo polvos orgánicos e inorgánicos y agentes químicos. Contaminación ambiental: por la carga total de partículas inhaladas, aunque parece tener un efecto relativamente pequeño para causar EPOC. Factores hereditarios: como la deficiencia hereditaria de la alfa 1-antitripsina. Edad y género: el envejecimiento y el género femenino incrementan el riesgo de EPOC. Crecimiento y desarrollo pulmonar: cualquier factor que esté relacionado con la gestación y el embarazo (bajo peso al nacer, infecciones respiratorias etc.) tiene el potencial de aumentar el riesgo del individuo de desarrollar EPOC. Situación socioeconómica: hay una evidencia fuerte que el riesgo de desarrollar EPOC es inversamente relacionado con el estatus socioeconómico. Asma e hiperreactividad bronquial: el asma puede ser un factor de riesgo para desarrollar limitación del flujo aéreo y EPOC. Bronquitis crónica puede aumentar la severidad y frecuencia de exacerbaciones. Infecciones: una historia de infección respiratoria severa en la niñez se ha asociado con reducción de la función pulmonar y aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta.<sup>2</sup>

En cuanto al diagnóstico y abordaje de EPOC, debe considerarse en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de expectoración, y/o exposición a factores de riesgo para la enfermedad. La espirometría es requerida para hacer el diagnóstico, se hace una prueba post-broncodilatador y si la relación FEV1/FVC <0.70 confirma la presencia de limitación del flujo aéreo. Las metas del EPOC de la evaluación de la EPOC son determinar la gravedad de la enfermedad, el grado de limitación del flujo aéreo, el impacto de la enfermedad en el estado de salud y riesgo de eventos como exacerbaciones, hospitalizaciones y/o muerte.<sup>2</sup>

Las enfermedades crónicas concomitantes ocurren con frecuencia en pacientes con EPOC como enfermedades cardiovasculares, disfunción de músculo esquelético,

síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón. Estas comorbilidades deben ser buscadas de forma intencionada y tratadas de forma apropiada, ya que pueden influir en la mortalidad y hospitalizaciones independientemente del EPOC.<sup>2</sup>

La EPOC cursa con un deterioro lento, progresivo, se encuentra marcada por exacerbaciones, muchas de cuales son serias, las cuales requieren hospitalización y está asociada a una mortalidad y costos elevados.<sup>1</sup> La EPOC afecta a millones de personas a nivel mundial y está asociado a un aumento de la mortalidad comparado con la población en general, el desarrollo de nuevos tratamientos para prolongar la vida es uno de los principales objetivos de los pacientes con EPOC.<sup>3</sup>

## **8.2 Exacerbación**

La historia natural del EPOC es interrumpida por episodios de empeoramiento de los síntomas respiratorios. Las exacerbaciones del EPOC son importantes eventos y son determinantes en el bienestar de salud en EPOC. Las exacerbaciones del EPOC son predictores independientes de mortalidad así como factores de progresión, a la cual se le atribuye una declinación del 25% de la función pulmonar.<sup>4</sup>

Los síntomas más comunes de la exacerbación del EPOC es el incremento de la disnea, esputo purulento y tos, pero otros síntomas pueden incluir aumento de las sibilancias, malestar torácico, y síntomas de un resfriado común. Cambios fisiológicos en la exacerbación del EPOC suele ser insignificantes, y no son útiles para predecir o monitorizar las exacerbaciones.<sup>4</sup>

Las exacerbaciones de la EPOC se definen en función de los síntomas, pero hay una gran variabilidad en la percepción de éstos por parte de los pacientes y no resulta fácil. Se ha propuesto definir la exacerbación, una comisión de expertos propone definir la exacerbación como un deterioro mantenido en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria habitual, que aparece de forma aguda, y cursa con un aumento de la disnea, un aumento de la expectoración y un cambio en el aspecto del esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio terapéutico.<sup>4</sup>

Una exacerbación de EPOC es definido por GOLD en términos prácticos como: un evento agudo caracterizado por empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente, que va más allá de las variaciones del día a día y que conlleva a cambios en la medicación. Hay evidencia considerable, sin embargo, que aproximadamente la mitad de las exacerbaciones de EPOC no son reportados a los profesionales en salud para el tratamiento. Además, estas exacerbaciones no reportadas, aunque generalmente de menor gravedad que las exacerbaciones reportadas y tratadas, también tiene un impacto en el estado de salud.<sup>4</sup>

Contrariamente a la percepción común de que la disminución de la función pulmonar es un proceso gradual y constante que se puede visualizar mediante el diagrama de Fletcher-Peto. La evidencia muestra que la disminución de la función pulmonar no es un proceso constante y estable. Es el resultado acumulado de las pérdidas leves durante el estado estacionario y las pérdidas agudas, debido a las exacerbaciones agudas, que se aceleran a medida que las exacerbaciones se vuelven más frecuentes y más severas con el tiempo, durante el curso natural de la enfermedad. Incluso desde finales de la década de 1970, las exacerbaciones han sido implicadas como un posible factor independiente asociado con la disminución de la función pulmonar. Pero solo después de grandes estudios de cohorte, se estableció la relación entre las exacerbaciones y el volumen espiratorio forzado en 1

segundo (FEV1). El estudio “The Lung Health Study” informó que cada exacerbación adicional se asoció con una disminución anual mayor de 7ml. En el estudio “The London COPD Cohort”, los investigadores demostraron una disminución anual mayor de 8 ml en los agudizadores frecuentes, en comparación con los que no estaban propensos a las exacerbaciones. En el estudio UPLIFT Los pacientes con mayores tasas de exacerbaciones mostraron una disminución más rápida de la función pulmonar. Las exacerbaciones pueden contribuir a la disminución del 25% de la función pulmonar.<sup>12</sup>

Si no se producen más exacerbaciones en el siguiente periodo de 6 meses, el estado de salud puede recuperarse a niveles similares a los de los pacientes sin exacerbaciones. Pero esta no es una regla común. En el estudio SUPPORT, se inscribió una cohorte prospectiva de 1,016 pacientes con una exacerbación de EPOC y PaCO<sub>2</sub> de 50 mmHg o más. La mortalidad a los 60 días, 180 días, 1 año y 2 años fue alta (20%, 33%, 43% y 49% respectivamente, y a los 6 meses, solo el 26% de la cohorte estaba vivo y era capaz de informar una buena, muy buena o excelente calidad de vida.<sup>13</sup>

Las altas tasas de mortalidad de una exacerbación aguda de EPOC también se informaron en el estudio ERS COPD. Este fue un estudio transversal y multicéntrico que analizó los resultados de pacientes con EPOC ingresado a unidades hospitalarias con una exacerbación en toda Europa. Finalmente, 16 000 pacientes y 400 centros hospitalarios en 13 países europeos se incluyeron en este estudio. La mortalidad entre los pacientes con EPOC egreso del hospital y dentro los 90 días de su ingreso fue del 6.1% (5.8% en hombres y 6.8% en mujeres). La tasa de mortalidad compuesta (intrahospitalaria y fuera del hospital 90 días de seguimiento) fue del 11.1%.<sup>12</sup>

Las exacerbaciones muestran una distribución estacional y tienden agruparse juntas en el tiempo, lo que sugiere un período de alto riesgo de 8 semanas para las exacerbaciones recurrentes después de la exacerbación inicial. La Sociedad Respiratoria Europea reveló altas tasas de readmisión en los 90 días, llegando a casi el 40%. El período de tiempo después de una exacerbación también es un período de alto riesgo para la mortalidad por todas las causas.<sup>12</sup>

Las exacerbaciones por EPOC también están relacionados con eventos cardiovasculares, especialmente con infarto al miocardio, y pacientes hospitalizados con EPOC son particularmente vulnerables a eventos isquémicos. Además existe una sorprendente similitud en la cascada fisiopatológica desencadenada por exacerbaciones aguda de EPOC e infarto agudo al miocardio. El último, en el contexto de enfermedad coronaria, conduce a más síntomas, eventos recurrentes, empeoramiento de la FEVI, menor capacidad para el ejercicio, hospitalizaciones más frecuentes, menor calidad de vida. En la EPOC cada nuevo evento de exacerbación severa que requiere hospitalización incrementa el riesgo de una exacerbación subsecuente, y cada nueva exacerbación severa incrementa 5 veces el riesgo de muerte después de la décima exacerbación, comparado con el primer evento de hospitalización por EPOC. Las exacerbaciones de EPOC son más frecuente en los meses de invierno.<sup>4</sup>

### **8.3 Epidemiología**

Las exacerbaciones de la EPOC es un importante problema de salud pública. El gasto económico que genera es enorme. Casi el 60% del coste global de la EPOC es imputable a la exacerbación. Sin embargo, más allá del impacto económico, el interés actual se sustenta en evidencias científicas recientes que destacan el fuerte impacto clínico de la exacerbación sobre el estado de salud de las personas enfermas, la repercusión sobre

determinados aspectos extrapulmonares y la influencia sobre la progresión de la enfermedad e incluso el pronóstico.<sup>12</sup>

En algunos países como Reino Unido el EPOC es la segunda causa de ingreso a urgencias, uno de cada 8 pacientes hospitalizados suelen tener EPOC, generando costos por año de hasta 1300 billones de dólares. (4) De acuerdo a varios reportes, en Estados Unidos, los costos que genera el EPOC en el sistema de salud han escalado de 18 billones de dólares en el 2002 ha 29.5 billones en el 2010. Los costos promedios para las personas que se jubilan temprano debido a la EPOC se han estimado en \$316,000 dólares por individuo. En Europa el costo anual debido a la EPCO es de €38.7 billones. Las hospitalizaciones contribuyen de forma más importante a los costos, atribuyéndosele el 87% del costo en relación con el EPOC. Los sistemas de salud en todo el mundo necesitan mejorar las políticas de salud para prevenir y apropiar el manejo en las exacerbaciones del EPOC.<sup>12</sup>

#### **8.4 Costos de la exacerbación del EPOC**

En recientes años ha suscitado el aumento de la necesidad de prevenir las exacerbaciones de EPOC. Previamente la farmacología del EPOC era basado en la filosofía paliativa y era limitada a tratar los síntomas de los eventos agudos, como broncodilatadores de acción corta para mejorar los síntomas, o los corticoides orales más algún antibiótico para exacerbaciones severas. Nuevos tratamientos, como broncodilatadores de larga acción y más potentes corticoesteroides inhalados, han demostrado reducir la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, y esto ha cambiado la filosofía del tratamiento para abordajes terapéuticos más agresivos, como objetivo prevenir las exacerbaciones y mejorar la función basal.<sup>14</sup>

Se han hecho estudios que tratamientos que reducen las exacerbaciones pueden estar asociados con reducción de costos. Las mayores determinantes de la efectividad en costos, la eficacia del tratamiento, la frecuencia de las exacerbaciones, la severidad de las exacerbaciones. Como fue esperado, el ahorro de costos fue mayor en aquellos pacientes con alta incidencia de exacerbaciones. Las investigaciones sobre los costos de las exacerbaciones de la EPOC en todo el mundo han encontrado sistemáticamente que los costos de hospitalización son al menos diez veces mayores que las visitas ambulatorias no programadas y, en los estudios de cohorte, las hospitalizaciones representan el 50-90% de los costos atribuibles a la EPOC.<sup>14</sup>

Los ensayos clínicos de tiotropo, corticoesteroides inhalados y combinaciones de corticoesteroides inhalados y agonistas de receptores beta adrenérgicos de acción prolongada han demostrado que las hospitalizaciones y el número de días de hospital para el tratamiento de la EPOC pueden reducirse, pero no se sabe que tan bien estas catastróficas hospitalizaciones con costos extremadamente altos pueden evitarse.<sup>14</sup>

#### **8.5 Fisiopatología**

La fisiopatología de la exacerbación es multifactorial. Los factores que más influyen son la inflamación y la hiperinsuflación dinámica. Aun así, todavía no está claro cuál de estos dos componentes es el más relevante o si ambos intervienen en todas las ocasiones. El aumento de la reacción inflamatoria local induce varios cambios en la vía aérea: aumento de la producción de esputo, engrosamiento y edema de la pared bronquial y broncoconstricción. Esto condiciona un ensanchamiento bronquial brusco del calibre bronquial e incrementa la limitación espiratoria al flujo aéreo y la hiperinsuflación dinámica. La hiperinsuflación dinámica aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo

de oxígeno, lo que origina a su vez un descenso en la presión parcial de oxígeno en sangre. La EPOC también tiene un componente sistémico que afecta al balance nutricional, el hábito corporal, la fuerza muscular, la cognición y el estado emocional de los pacientes. Los mediadores inflamatorios están aumentado en la fase estable, pero mucho más durante las agudizaciones, lo que se correlaciona con las manifestaciones clínicas y con la función pulmonar. Las comorbilidades que se asocian con más frecuencia a mal pronóstico en la EPOC son la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal y la diabetes mellitus. Un elevado número de pacientes con EPOC tienen agudizaciones frecuentes, sin que se haya podido determinar con claridad las circunstancias que los predisponen a éstas.<sup>15</sup>

Un 50-70% de las exacerbaciones de la EPOC se puede atribuir a infecciones respiratorias (virus o bacterias potencialmente patógeno), e incluso más en los pacientes más graves, entre los patógenos destacan *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, que causan el 80-90% de las exacerbaciones bacterianas. En el resto de los casos, el agente causal está mal definido, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos muy probablemente se relacione con estas exacerbaciones.<sup>15</sup>

La mayoría de las exacerbaciones del EPOC son desencadenadas por infecciones virales respiratorias, especialmente rinovirus, la causa más común de resfriado. Usando técnicas moleculares, los virus respiratorios pueden identificar el 60% de las causas de exacerbación. Las exacerbaciones asociadas con virus tienden a tener una respuesta respiratoria e inflamatoria sistémica más exagerada que aquellos sin evidencia de infección viral. La contaminación ambiental puede estar asociada con exacerbaciones, especialmente cuando hay interacción con virus respiratorios, aunque efectos significativos de la contaminación ambiental solo son vistos en áreas donde hay alta contaminación urbana.<sup>4</sup>

Las bacterias están presentes en las vías respiratorias bajas y es sabido que se encuentran presentes en fase estable y pueden colonizar el tracto respiratorio. Aunque la sobrecarga de bacterias pueden incrementar durante las exacerbaciones, actualmente se ha considerado que las bacterias no siempre es la primera causa de exacerbación, pero invaden de forma secundaria después de que los virus desencadenan la exacerbación.<sup>4</sup>

Los exacerbados frecuentes tienen una mayor incidencia de colonización bacteriana de las vías respiratorias inferiores, y las bacterias pueden jugar un papel en la susceptibilidad a la infección viral en el EPOC. *H. influenzae* aumenta la molécula de adhesión intracelular tipo 1 y el receptor tipo toll 3, y el rinovirus aumento su capacidad de adhesión el cual se ha demostrado en epitelio respiratorio cultivado. Por lo tanto, los pacientes colonizados con bacterias pueden ser más susceptibles al desarrollo de exacerbaciones desencadenadas por virus. Se ha demostrado que existe un efecto sinérgico de las infecciones víricas y bacterianas en la exacerbación de pacientes con EPOC. Los síntomas de exacerbación y la disminución del FEV1 fueron más severos en presencia de bacterias y resfriados (sugestivo de infección viral) que con un resfriado o bacteriano solo, las exacerbaciones asociadas a rinovirus y *H. influenzae* mostraron una mayor carga bacteriana e inflamación que aquellos sin ambos patógenos. Los pacientes hospitalizados por exacerbaciones por EPOC también tienen un deterioro más marcado de la función pulmonar y una mayor duración de la estancia en el contexto de la infección bacteriana y viral.<sup>4</sup>

Los efectos de desencadenantes infecciosos es aumentar a un más la inflamación en una vía aérea con inflamación crónica, lo que lleva a un incremento en la broncoconstricción, edema y producción de moco, resultando en un incremento en la

hiperinsuflación dinámica e incremento de los síntomas como el aumento de la disnea que es característica de una exacerbación. Así que cualquier intervención que reduzca la inflamación en el EPOC reduce el número y severidad de las exacerbaciones, donde los broncodilatadores tienen un impacto en la exacerbación por sus efectos reduciendo la hiperinsuflación dinámica.<sup>4</sup>

Datos epidemiológicos apoyan el papel de la contaminación del aire y la causa de algunas exacerbaciones por EPOC, estudios han demostrado que existe una relación entre el mayor riesgo de hospitalización por EPOC y niveles crecientes de contaminación. La contaminación del aire probablemente cause exacerbación del EPOC mediante la modulación de la inflamación y la inmunidad de las vías respiratorias. La inhalación de humo de diésel induce la inflamación de las vías respiratorias en personas sanas, que se caracteriza por un mayor porcentaje de neutrófilos en expectoración, IL-6 y metilhistamina. Además, la inhalación de humo de diésel reduce la activación de las células T, e induce la migración de los macrófagos alveolares hacia los espacios aéreos.<sup>4</sup>

### **8.6 Exacerbación del EPOC y manejo en hospitalización**

El evento de exacerbación de EPOC, es una condición médica severa que demanda acción inmediata. El manejo inicial incluye: historial médico, signos clínicos de severidad, administración de oxígeno suplementario, aumento de la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores inhalados, administraciones de corticoesteroides sistémicos (intravenosos u orales), antibioticoterapia si existen signos de infección bacteriana.<sup>2</sup>

En caso de acidosis respiratoria aguda, se considera iniciar ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Se ha demostrado que la VMNI mejora la dificultad para respirar y la acidosis respiratoria aguda y disminuye la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio, las complicaciones como la neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva (VMI), y la duración de la hospitalización. Más importante aún, la VMNI disminuye las tasas de intubación y la mortalidad. Si un paciente no tolera la VMNI, o en caso de que falle, se procede a la ventilación mecánica invasiva. Las indicaciones para iniciar la VMI incluyen: paro respiratorio o cardíaco, pausas respiratorias con pérdida de la conciencia o dificultad para respirar, aspiración masiva, arritmias ventriculares severas, inestabilidad hemodinámica grave e incapacidad persistente para eliminar las secreciones respiratorias. En todo momento del tratamiento de una exacerbación aguda, el equipo médico debe llevar un control estricto de líquidos y nutrición del paciente; se debe considerar heparina de bajo peso molecular, y lo más importante, se deben identificar las comorbilidades. Las comorbilidades son frecuentes en el EPOC, por lo cual se deben identificar y tratar las afecciones asociadas (ej: insuficiencia cardíaca, arritmias etc).<sup>2</sup>

Cuando se tiene que tratar una exacerbación aguda, un problema grave es que el paciente con EPOC, rara vez solo tiene EPOC. Las comorbilidades influyen negativamente en la supervivencia, por ejemplo la cardiopatía isquémica y el EPOC, comparten un factor de riesgo importante que es el fumar. La coexistencia ha sido tan alta hasta en un 30%. En algunos estudios de revisión de expediente de paciente con EPOC, la cardiopatía isquémica se ha encontrado hasta en un 70%, también la Fibrilación Auricular (FA) y el EPOC son dos enfermedades comunes y coexistentes. La presencia y la gravedad del EPOC se asocian con un mayor riesgo de FA, flúter auricular y taquicardia ventricular no sostenida. Se ha informado que la prevalencia de FA y taquicardia ventricular no sostenida entre los pacientes con EPOC es hasta un 23.3% y 13.0% respectivamente. La hipertensión arterial sistémica, la diabetes, el síndrome metabólico, la caquexia, la miopatía, los trastornos mentales, la osteoporosis y la enfermedad renal crónica también son comorbilidades comunes en pacientes con EPOC. Finalmente los estudios muestran

que hasta el 94% de los pacientes con EPOC tiene al menos una comorbilidad y hasta el 46% tienen 3 o más comorbididades. Durante una exacerbación de EPOC, la coexistencia de comorbididades es un “coctel letal” que los médicos deben enfrentar.<sup>16</sup>

### **8.7 El fenotipo frecuente exacerbador**

Al incrementar la severidad del EPOC, las exacerbaciones se vuelven más frecuentes y severas, un grupo distintivo de pacientes parece ser más susceptible a la exacerbación y respectivamente a tener una mayor severidad de la enfermedad. Este fenotipo de EPOC de exacerbación frecuente es estable la mayor parte del tiempo, el mayor determinante para desarrollar una exacerbación es el antecedente de exacerbaciones previas. Este fenómeno se ha visto en todos los estadios de GOLD, incluyendo pacientes en el estadio 2 de la enfermedad, de los cuales un 22% tienen exacerbaciones frecuentes en el primer año en el estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints).<sup>4</sup>

Se realizó un estudio, donde se identificó al asma como un factor significativo en el desarrollo de eventos adversos graves frecuentes en pacientes con EPOC dentro de un año después de una exacerbación aguda. Además de una función pulmonar deteriorada, representada por la FEV1, se asoció inversamente con el desarrollo de eventos adversos graves dentro de los 90 días después de un episodio severo. Los pacientes que requirieron oxígeno en casa fueron los más propensos a presentar una exacerbación aguda severa después de la primera exacerbación. Ha habido controversia en torno al rol de las comorbididades y el desarrollo de exacerbaciones agudas graves. Estudios previos han evaluado las comorbididades utilizando el índice de comorbilidad de Charlson que se ha utilizado ampliamente como un factor de predicción relacionado con la comorbilidad de los pacientes con EPOC. Recientemente, varios estudios han destacado el impacto del asma coexistente en pacientes con EPOC. En el estudio PLATINO con población general, los sujetos con asma y EPOC coexistentes tenían un mayor riesgo de exacerbación y hospitalización en comparación con los pacientes con EPOC sola. Además, un estudio observacional de una población de atención primaria mostró que varias comorbididades, incluyendo el asma, se asociaron con exacerbaciones de moderadas a graves durante un período de seguimiento de 1 año. Se extendieron estos hallazgos al demostrar una asociación significativa entre el asma coexistente y los eventos adversos graves frecuentes de EPOC en pacientes atendidos en un entorno hospitalario.<sup>17</sup>

Paciente con historia de exacerbaciones frecuentes tiene un particular riesgo de presentar nuevos eventos e incluso la muerte. Estudios han demostrado que este grupo de pacientes tienen peor calidad de vida, aumento de riesgo de hospitalización y mayor riesgo de exacerbaciones recurrentes. También los exacerbadores frecuentes presentan una rápida declinación de la función pulmonar que puede empeorar el estatus funcional. Por eso es de vital importancia identificar en riesgo de presentar frecuentes exacerbaciones.<sup>4</sup>

### **8.8 Impacto de las exacerbaciones**

Las exacerbaciones son un componente significativo en el curso clínico del EPOC. Además, a medida que el EPOC progresa, las exacerbaciones se vuelven más frecuentes. Se ha informado que los pacientes con EPOC grave (GOLD III) tenían una frecuencia de exacerbación anual de 4.43 por año en comparación con 2.68 por año a aquellos con GOLD II. Otros estudios mostraron que los pacientes que padecen un alto número de exacerbaciones presentaron episodios más frecuentes. Estudios clínicos prospectivos grandes han demostrado que los pacientes con EPOC en categoría GOLD II también tienen un número significativo de exacerbaciones que pueden reducirse con farmacoterapia. Por

lo tanto, los pacientes con EPOC más grave van a desarrollar exacerbaciones más frecuentes, pero también es importante señalar que los pacientes con una enfermedad más moderada también desarrollan un número significativo de eventos.<sup>18</sup>

Aunque se asume que las infecciones respiratorias son los principales factores de riesgo para la exacerbación del EPOC, se han identificado otras afecciones, como contaminantes industriales, alérgenos, sedantes, insuficiencia cardíaca congestiva y embolia pulmonar. La causa de una exacerbación del EPOC puede ser multifactorial, por lo que infecciones virales o los niveles de contaminación del aire pueden exacerbar la inflamación existente de vías respiratorias, que a su vez puede predisponer a infecciones bacterianas secundarias. Los pacientes con EPOC tienen condiciones comorbidas frecuentes, en particular enfermedad cardíaca, hipertensión arterial sistémica, diabetes, etc. La enfermedad cardíaca coexistente ha demostrado ser un factor de riesgo para el ingreso hospitalario, y la mortalidad en pacientes con exacerbación de EPOC. Además se ha reportado que la cardiopatía isquémica y/o la insuficiencia cardíaca congestiva aumentan la tasa de falla del tratamiento, lo que contribuye al empeoramiento del estado de salud de los pacientes. La comorbilidad cardíaca es un factor de riesgo de mal resultado, particularmente en paciente con EPOC moderado-grave; sin embargo, cuando la enfermedad pulmonar es grave, el deterioro de la función pulmonar prevalece sobre la enfermedad cardíaca. Además, los pacientes adultos mayores que también tiene condiciones comórbidas más graves parecen estar en riesgo de exacerbaciones graves que ponen en peligro la vida y que pueden resultar en hospitalización e incluso la muerte.<sup>18</sup>

Varios estudios han demostrado que los pacientes con EPOC tienen más altos niveles de algunos marcadores inflamatorios, principalmente proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y citosinas inflamatorias. Se ha demostrado que los pacientes con EPOC tenían más probabilidades de tener una disminución significativa en los niveles sanguíneos de osteoprotegrina y niveles más altos de PCR. También pudieron identificar que los cambios del receptor de TNF-1 y osteoprotegrina estaban relacionados con la gravedad de la enfermedad, según el estadio GOLD y la frecuencia de las exacerbaciones.<sup>18</sup>

Algunos investigadores creen que las exacerbaciones más frecuentes se asocian con una disminución más rápida del FEV1. En un estudio se reportó que una media de 2.92 exacerbaciones por año en pacientes con EPOC con enfermedad moderada-grave. La tasa medio de disminución del FEV1 en la cohorte total fue de 36ml pero fue mayor en los pacientes con más exacerbaciones. Las exacerbaciones frecuentes (más de dos por año) se han asociado con un aumento de la disnea y la reducción de la capacidad de ejercicio, y una mayor probabilidad de postración. El impacto de las exacerbaciones frecuentes sobre la disminución de la FEV1, experimentaron una mayor frecuencia de exacerbaciones durante el periodo del estudio (3 años) y tuvieron un mayor declive del FEV1 en la conclusión de un estudio.<sup>19 20</sup>

Parece lógico que los episodios repetidos de exacerbaciones del EPOC pueden dañar el tejido pulmonar y llevar a una tasa acelerada de la disminución de la función pulmonar. Las exacerbaciones se asocian con una disminución transitoria de la función pulmonar que, en algunos casos, tardan semanas en volver a niveles basales. Se ha demostrado que los pacientes que sufren exacerbaciones recurrentes tienen concentraciones aumentadas de marcadores inflamatorios en expectoración, incluso en fase estable, lo que sugiere inflamación persisten y daño pulmonar potencial. Los neutrófilos son atraídos hacia la luz de la vía aérea durante las exacerbaciones. De hecho el aumento de los niveles de neutrófilos en la expectoración se correlacionó con la disminución rápida del FEV1 en un estudio de seguimiento de 15 años. Existen informes recientes que han identificado un

número significativamente mayor de eosinófilos en pacientes con exacerbación de EPOC. En estudios transversales, la mayor carga bacteriana en las secreciones respiratorias se ha asociado con una mayor inflamación y disminución de la función pulmonar. La excreción urinaria de desmosina e isodesmosina, productos de la degradación de elastina pulmonar, se incrementan significativamente durante las exacerbaciones del EPOC en comparación con la fase estable, coincidiendo con un aumento de la elastasa libre durante las exacerbaciones; además, concentraciones más altas de desmosina en la orina se han asociado con una disminución más rápida del FEV1 en el EPOC. Se ha encontrado una correlación entre el número de exacerbaciones previas y el alcance de los cambios enfisematosos observado mediante tomografía computarizada.<sup>18 21 22</sup>

Pacientes que participaron en el estudio UPLIFT, en los cuales fueron observados por un periodo de 4 años, donde se registraron exacerbaciones y eventos adversos. Las tasas de incidencia de eventos adversos graves no respiratorios (IRS por 100 pacientes-año) se registraron antes y después de la primera exacerbación. La comparación de IR 30 días antes y después de una exacerbación mostró cambios significativos (20.2 vs 65.2) con RR del 95%. Se observaron cambios similares de IR para los 180 días (12.3 vs 31.0). Los principales eventos adversos graves no respiratorios fueron cardíacos, otras afecciones respiratorias y gastrointestinales. Todos estos eventos, incluidos los eventos cardíacos, fueron más frecuentes después de la primera exacerbación, independientemente de la comorbilidad del paciente.<sup>23</sup>

La combinación de empeoramiento de los síntomas respiratorios y aumento de los eventos sistémicos, particularmente poco después de una exacerbación, tiene un impacto dramático en la calidad de vida y el estado emocional de los pacientes. Este impacto fue evaluado en un estudio cualitativo basado en entrevistas, que se llevó a cabo para obtener una idea de la comprensión y experiencia de los pacientes de las exacerbaciones de la EPOC, y para explorar su perspectiva sobre la carga de exacerbaciones. La mayoría de los pacientes citaron que las exacerbaciones afectaron su estado de ánimo, causando una variedad de sentimientos negativos como ansiedad, aislamiento, depresión, irritabilidad, enojo y culpabilidad. En general, los pacientes reportaron más frecuentemente falta de energía, depresión y ansiedad al describir sus sentimientos acerca de las exacerbaciones. Estos efectos parecen tener consecuencias adversas en sus relaciones personales y familiares, conllevando a aislamiento. Es notable que los médicos subestimen el impacto psicológico de las exacerbaciones, en comparación con los informes de los pacientes.<sup>24</sup>

Se ha demostrado que las exacerbaciones afectan drásticamente la sensación de bienestar en pacientes con EPOC. Las diferencias en los puntajes en los cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud entra la fase estable y la exacerbación son notables. Un grupo de pacientes con exacerbación del EPOC mostró una mejoría moderada a grave en los cuatro dominios del cuestionario de enfermedades respiratorias crónica después de 10 días de tratamiento. Esta mejora no se observó en pacientes que recayeron después del tratamiento de la exacerbación. En un estudio se informó que los resultados de calidad de vida en pacientes hospitalizados con exacerbaciones aguda de EPOC. A los 6 meses, el 54% de los pacientes requirió asistencia con al menos una actividad de la vida diaria y el 49% consideró que su estado de salud era regular o deficiente. En pacientes exacerbados que no presentaron recidivas durante el seguimiento experimentaron una mejora en el cuestionario de St George de 11.8 unidades al mes y 17 unidades después de 5 meses del inicio de la exacerbación. Estos resultados indican que la recuperación del estado de salud después de una exacerbación puede llevar más tiempo de lo esperado. Por el contrario, el tiempo medio de recuperación para la función pulmonar después de una exacerbación es de 6 días y para los síntomas es de 7 días. Sin embargo, esta recuperación puede estar

influenciada por la gravedad de la exacerbación. Cuanto más grave es la exacerbación, más tiempo se demora en recuperarse. Un estudio público que solo el 75% de los pacientes volvieron a sus valores de flujo máximo basal 35 días después del episodio. Se aplicaron los cuestionarios de St. George y el Medical Research Council concluyendo que en el cuestionario de St. George fue significativamente peor en los pacientes con exacerbaciones frecuentes. Se correlacionó fuertemente la frecuencia de la exacerbación y la puntuación de los cuestionarios aplicados. Por lo tanto este estudio concluyó que los pacientes que mostraron más exacerbaciones tenían puntajes significativamente peores en comparación con los exacerbadores infrecuentes.<sup>25</sup>

Además, la terapia de un paciente durante la exacerbación puede influir en el resultado. En un estudio se demostró que los pacientes que recibieron oxigenoterapia a largo plazo tuvieron una mejora, evaluado con cuestionario de St. George en una media de 14 unidades después de 3 meses; en contraste, aquellos que no recibieron oxígeno mostraron un cambio de 9 unidades. Las exacerbaciones no informadas son comunes y se ha identificado su impacto a largo plazo. Estudios previos han demostrado que al menos la mitad de todas las exacerbaciones del EPOC identificadas por el empeoramiento de los síntomas no se reportan a servicios médicos y, por lo tanto no fueron tratadas. En otro estudio se demostró que las exacerbaciones no informadas tenían características similares a las informadas. Estas exacerbaciones se asocian con el empeoramiento de los síntomas que empeoran cuando se tratan. Los impactos a corto y largo plazo de las exacerbaciones no reportadas se asociaron a un empeoramiento significativo de la sintomatología. Estos datos sugieren que las exacerbaciones no informadas pueden tener un impacto importante a largo plazo en los pacientes, y existe una necesidad urgente de desarrollar herramientas que enfatizan el reconocimiento temprano de las exacerbaciones.<sup>18</sup>

Las exacerbaciones del EPOC no solo afectan la calidad de vida a corto y largo plazo, sino que también producen una reducción significativa de la actividad física. La pérdida de masa muscular se ha establecido también como una característica del EPOC. Los pacientes con EPOC tienen una disminución de la fuerza de los cuádriceps y de la masa libre de grasa. Estos efectos son peores después de exacerbaciones agudas. Estos efectos pueden ser más pronunciados si tenemos en cuenta que estos pacientes recibieron dosis altas de corticoesteroides durante la exacerbación. Se ha reportado también una disminución del nivel de actividad física 1 mes después de una exacerbación en comparación con los que no lo hicieron. Por tanto se concluyó que las exacerbaciones disminuyeron la tolerancia general al ejercicio.<sup>18</sup>

Los estudios clínicos han informado una alta tasa de mortalidad en los pacientes ingresados en el hospital con una exacerbación aguda del EPOC. Varios estudios han identificado los factores de riesgo asociados con un aumento de la mortalidad. En el estudio SUPPORT informó una tasa de mortalidad del 11% en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda en pacientes con exacerbación de EPOC. La tasa de mortalidad a 180 días fue del 33% y la tasa de mortalidad a 2 años fue del 49%. Los predictores de mortalidad incluyeron escala APACHE III, índice de masa corporal, edad, estado funcional 2 semanas previa admisión, presión parcial de oxígeno arterial, fracción inspirada de oxígeno, insuficiencia cardíaca, albumina sérica, cor pulmonale, índice del estado de actividad de Duke.<sup>13</sup>

## **8.9 Biomarcadores y EPOC**

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea con manifestaciones pulmonares y extrapulmonares que son capturadas por una sola variable. Hasta el momento todas las variables predictivas en EPOC ya sea por si sola o en combinación, son de naturaleza clínica, debido que la EPOC es también una enfermedad compleja y heterogénea a nivel genético, celular y molecular, es probable que la precisión predictiva de las medidas clínicas puedan ampliarse con el uso de biomarcadores que reflejen vías patológicas que pueden estar alteradas en esta enfermedad como se ha demostrado en otras enfermedades.<sup>20</sup>

Por lo tanto la identificación de biomarcadores pronósticos para EPOC puede ayudar a mejorar la supervivencia, proporcionando terapia temprana reforzada para pacientes en alto riesgo, hasta el momento, varios factores pronósticos para la mortalidad se han identificado en pacientes con EPOC como son los eventos cardiovasculares, diabetes y abuso de alcohol.<sup>21</sup>

Un biomarcador es un indicador biológico de un proceso, evento o condición biológicamente distinta (envejecimiento, enfermedad o respuesta a tratamiento). El biomarcador ideal debe tener las siguientes características: a) relevancia clínica, b) sensibilidad y especificidad, c) confiabilidad y reproducibilidad, d) facilidad en su medición y obtención. Los biomarcadores pueden ser analizados a partir de diferentes fuentes biológicas (lavado bronquioalveolar, esputo, aire exhalado y sangre). Además, ofrecen información complementaria para estable diagnóstico, estadio, progresión y actividad de una enfermedad, así como la respuesta al tratamiento.<sup>6</sup>

El marcador más usado para evaluar la severidad y progresión de las enfermedades de la vía aérea es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1); sin embargo este marcador se correlación pobremente con severidad y progresión de enfermedad, por lo que se hace necesario contar con otros marcadores biológicos que nos permitan una mejor caracterización de los pacientes.<sup>6</sup>

La EPOC es una enfermedad que progresa lentamente, aunque la tasa de progresión varía. Es un concepto importante ya que tiene un impacto en ciertas características del EPOC, la actividad de la enfermedad, gravedad y el impacto en el paciente. La actividad del proceso de la enfermedad influirá en la gravedad actual o futura de una forma dependiente del tiempo, es decir, si presenta mayor actividad de la enfermedad conllevara a consecuencias más graves a edad más temprana. Del mismo modo, la gravedad de la enfermedad tendrá un impacto variable en el paciente, dependiendo de la velocidad a la que se desarrolló. Pequeños cambios que se desarrollan rápidamente tiene más probabilidades de tener un mayor impacto en el paciente más joven que el mismo que se desarrollará lentamente en un paciente más anciano. Además, se reconocen cada vez que en el EPOC, aunque definida por cambios importantes en la espirometría, tiene distintos fenotipos (clínica y patológicamente), así como características adicionales, como el complejo de exacerbación, y las comorbilidades reconocidas, que pueden tener algunos mecanismo patológicos fisiológicos comunes pero distintos.<sup>22</sup>

La hiperinsuflación del tórax, el bajo índice de masa corporal (IMC), el uso de músculos accesorios de la respiración y la espiración prolongada siempre han sido los marcadores físicos en la presencia de obstrucción del flujo aéreo, especialmente la que ocurre con un fenotipo de enfisema predominante. Sin embargo, las medidas objetivas de la fisiología

pulmonar han sido los biomarcadores “estándar de oro” hasta la fecha. En particular, no solo la espirometría ha sido el eje del diagnóstico, sino que el FEV1 ha sido fundamental para determinar la gravedad. Es un marcador de progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia, así como un buen predictor de mortalidad y un indicador débil de futuras exacerbaciones. Sin embargo solo mide un aspecto de la EPOC y se relaciona pobremente con la presencia de enfisema o con la calidad de vida reportada por el paciente, además que su deterioro no es lineal con el tiempo. Sin embargo la espirometría sigue siendo fundamental para nuestro seguimiento del EPOC, requiere poco equipamiento, es relativamente fácil de realizar e interpretar (con la capacidad adecuada) y, por lo tanto, es una herramienta útil para detectar la enfermedad temprana.<sup>22</sup>

Quizá la manifestación más obvia de la heterogeneidad del EPOC es la existencia concurrente de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y enfisema con extensiones respectivas de la severidad. El moco en la luz de las vías respiratorias, fibrosis peribronquiolar y la presencia de células inflamatorias caracterizan la enfermedad de vías respiratorias pequeñas de los pacientes con EPOC. El enfisema representa la destrucción y la dilatación de los bronquios respiratorios más allá de los bronquiolos de los terminales. La expresión diferencial de los genes de reparación tisular en la patogénesis del EPOC sugiere que los procesos patogénicos de la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y el enfisema son bastante diferentes.<sup>23</sup>

Debido a que las exacerbaciones del EPOC presentan una carga tanto para el paciente como para el sistema de salud, la identificación de un biomarcador que pueda predecir el riesgo de futuras exacerbaciones sería útil para establecer estrategias de prevención de exacerbaciones o apuntar al desarrollo de nuevas terapias. El predictor más confiable de exacerbaciones del EPOC es el historial de exacerbaciones previas que sugiere un fenotipo de susceptibilidad a la exacerbación. Sin embargo, en los estudios reportados, entre la mitad y dos terceras partes de las exacerbaciones no se informaron a los médicos.<sup>23</sup>

En un estudio se evidenció una relación del tabaquismo con una disminución acelerada en el FEV1 con la edad fue más evidente en adultos jóvenes con obstrucción del flujo de aire preexistente. UN FEV1 más bajo en la edad adulta joven, por lo tanto, puede indicar un riesgo futuro considerable de EPOC en la mediana edad e identificar una población en riesgo de futura enfermedad pulmonar.<sup>23</sup>

Estudios transversales han documentado que la inflamación sistémica aumentada se asocia con una función pulmonar más baja tanto en adultos sanos como en pacientes con EPOC. Los niveles más altos de PCR se asociaron con una función pulmonar más baja sin relación con el tabaquismo, obesidad y asma. En poblaciones añosas parece haber una asociación entre la inflamación sistémica y el riesgo de EPOC.<sup>23</sup>

El estrés oxidativo en las exacerbaciones aguda del EPOC acelera el declive de la función pulmonar y tiene implicaciones importantes en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad de pacientes con EPOC.<sup>23</sup>

El fibrinógeno e Il-6 en expectoración aumentaron más rápidamente con el tiempo en pacientes con EPOC que tenían exacerbaciones más frecuentes. El amiloide sérico A otro reactivo de fase aguda ha sido evaluado y se ha encontrado que es potencialmente útil tanto para el diagnóstico de una exacerbación como también para su gravedad. El amiloide sérico A supero a la PCR. La evaluación de la copeptina, una porción estable del precursor

de vasopresina, en paciente con exacerbación de EPOC mostró que niveles alto de copeptina tuvo una estancia hospitalaria significativamente más larga y una mortalidad hospitalaria más alta en comparación con aquellos con niveles de copeptina normal. El grupo con niveles elevado de copeptina tenía más del triple de probabilidades de tener otra exacerbación que requiriera ingreso al hospital dentro de los 6 meses.<sup>23</sup>

Se han desarrollado varias medidas integradoras que incorporan medidas tradicionales de la función pulmonar y otros factores que afectan el estado de salud de un individuo. El índice más aceptado es el BODE index. El cual es un compuesto de 4 factores fácilmente medibles (índice de masa corporal, FEV1, grado de disnea por escala mMRC y capacidad de ejercicio según la distancia caminada en 6 minutos. El índice BODE es una escala de 10 puntos en la que los valores más altos reflejan una mayor gravedad de la enfermedad, y supera al FEV1 en la predicción de la mortalidad por todas las causas durante un período de 1 año. Los estudios más recientes también han señalado el índice BODE como un predictor de hospitalización (nuevamente superando el FEV1), y los datos emergentes indican que el BODE puede servir como un parámetro útil para evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas en EPOC. El índice ADO incluye la edad, disnea y FEV1. El poder discriminatorio de ADO es similar al índice de BODE, pero no ha sido evaluado como un indicador de respuesta terapéutica. El índice DOSE incorpora escalara mMRC, FEV1, estado de tabaquismo y frecuencia de exacerbación. La inclusión de las exacerbaciones y el tabaquismo distingue a DOSE de otras medidas integradoras. El índice DOSE predice importantes resultados futuros del EPOC, incluidos los ingresos hospitalarios, la insuficiencia respiratoria y las exacerbaciones. Si el índice de BODE, como el FEV1 solo se correlaciona con biomarcadores moleculares requiere una investigación futura. Ningún mediador inflamatorio sérico específico se correlacionó completamente con los parámetros del índice BODE en pacientes con EPOC estable. El MCP-1 en suero, sin embargo, se asoció con múltiples componentes, incluido el estado actual de fumar, el FEV1 y la distancia de caminata de 6 minutos en pacientes con EPOC estable. El enfisema fue un predictor del índice BODE en la evaluación de la TC de tórax de alta resolución en pacientes con EPOC.<sup>23</sup>

Como se mencionó, la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y el enfisema son dos características patológicas comúnmente observadas en la EPOC que despiertan un interés en la identificación de la TC cuantitativa como un biomarcador de imágenes para dirigirse a grupos de pacientes o influir en decisiones terapéuticas específicas. Enfisema y espesor de la pared de la vía aérea. Las mediciones de TC se correlacionan de forma independiente con la disnea después del ajuste para el FEV1 predicho lo que indica que ambos hallazgos tienen un impacto igualmente importante sobre la enfermedad. Se ha demostrado que el grosor de la pared de las vías respiratorias se asocia de forma significativa con tos y sibilancias. Los sujetos a los cuales se le realizó TC de alta resolución con EPOC severa mostraron en el calibre de las vías respiratorias son más bajos en los pacientes con enfisema predominantemente en comparación con el subtipo predominante de vías respiratorias.<sup>23</sup>

Hay datos extensos con respecto a la relación entre la cuantificación del enfisema por TC y manifestaciones de la enfermedad, así como la mortalidad. El índice de masa corporal y la pérdida de densidad mineral ósea se correlacionan con el grado de enfisema la TC de tórax. Los pacientes con mayor enfisema radiográfico pueden mostrar una inflamación más

continua, como la se demostró en la asociación de enfisema y el recuento elevado de neutrófilos en expectoración y la relación de la distribución de la elastasa neutrofílica tisular con el enfisema. El enfisema se ha asociado con la mortalidad independientemente de la edad, IMC, FEV y capacidad de difusión. Un hallazgo similar se informó previamente.<sup>23</sup>

La identificación de marcadores inflamatorios asociados con fenotipos radiográficos específicos puede subclasificar aún más los fenotipos de EPOC, y si es específico, puede distinguir fenotipos sin la necesidad de exposición y costo de la radiación. Además de la correlación con el índice de BODE y los marcadores inflamatorios séricos, los hallazgos de la TC pueden asociarse con enfermedad pulmonar vascular y cardíaca en el EPOC. La cuantificación cuantitativa por TC del área total de la sección transversal de los vasos pulmonares pequeños en pacientes con enfisema severo se correlacionó con la presión arterial pulmonar media medida por cateterismo cardíaco derecho. La obstrucción del flujo de aire y el enfisema se ha asociado con deterioro del llenado del ventrículo izquierdo.<sup>23</sup>

Se ha estudiado la relación de neutrófilos/linfocitos (NLR por sus siglas en inglés), relación eosinófilos/basófilos (ERB por sus siglas en inglés) en biometría hemática de rutina, y se concluyó que NLR y ERB tiene una correlación significativa con la severidad de pacientes con EPOC. La NLR es un predictor de mortalidad independiente y la ERB es un predictor independiente de exacerbación.<sup>24</sup>

Aunque el estrés oxidativo ha sido ampliamente estudiado en la EPOC, todavía se carece de biomarcadores estandarizados útiles en el diagnóstico y en el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Los productos de peroxidación lipídica son los biomarcadores más estudiados del estrés del EPOC, especialmente malondialdehído (MDA). En la mayoría de los casos se ha informado un aumento de este marcador como MDA o como péroxidos lipídicos, 8-isoprostano, o LDL oxidado. Otros biomarcadores del estrés oxidativo que a menudo se han estudiado en el plasma de pacientes con EPOC son los productos de oxidación de proteínas, en particular carbonilos proteicos, los cuales aumentan en aproximadamente 85% de los casos. Un marcador de estrés oxidativo que se ha descrito siempre aumentado. Además el estado oxidativo se ha descrito siempre aumentado.<sup>25</sup>

Curiosamente, se han encontrado resultados concordantes para estos biomarcadores de estrés oxidativo al menos en 80%, si no en todos los estudios examinados, incluso utilizando diferentes métodos de análisis. Los hallazgos resumidos del estrés oxidativo y el EPOC presentan un aumento de oxidantes y disminución de algunas defensas antioxidantes en comparación con los controles.<sup>25</sup>

Se ha observado que los marcadores tumorales como: antígeno de cáncer 19-9 (CA19-9) y el antígeno de cáncer 125 (CA125) aumentan en relación con la gravedad del EPOC. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre Proteína C reactiva y CA125, enfatizando el papel potencial de la inflamación. El CA19-9 se ha encontrado elevado en pacientes con EPOC muy graves en comparación con los pacientes con enfermedad moderada, así como también existe una correlación significativa entre los niveles de PCR y CA19-9.<sup>26</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es un biomarcador inflamatorio que comúnmente se encuentra elevado en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones. Un gran estudio prospectivo de cohorte con 6,547 pacientes reveló que los pacientes con EPOC estable con elevación concurrente en los niveles de PCR y otros biomarcadores inflamatorios

tienen un mayor riesgo de exacerbaciones. A pesar de estos hallazgos, no hay datos disponibles que apoyen una asociación entre el nivel elevado de PCR en el momento de una presentación severa y la aparición de eventos adversos graves posteriores. El presente estudio reveló que los pacientes con EPOC con nivel elevado en presentación con exacerbaciones graves, tenían más probabilidades de presentar exacerbaciones graves posteriores. Sin embargo se necesitan más estudios para validar esta correlación con más detalle.<sup>27</sup>

### **8.10 Ácido úrico**

Los cambios en la tensión de oxígeno, asociado con la isquemia hipóxica puede modular el recambio de nucleótidos de purina y la producción de catabolismo asociados. Propiedades antioxidantes del ácido úrico se sugiere que se debe a la transferencia de electrones. Esto indica que el ácido úrico puede estar implicado en la reparación de bases de ADN dañados por estrés oxidativo. Por lo que la hipoxia produce una gran acumulación de Ácido Úrico.(28) Como se menciona previamente el ácido úrico es un producto final del metabolismo de las purinas y la importancia en el cuerpo humano como antioxidante natural. Sin embargo, el ácido úrico se ha encontrado que tiene un efecto contrario, como factor proinflamatorio. El efecto proinflamatorio es más marcado cuando los niveles séricos de esta se encuentra por arriba de 420 $\mu$ mol/L (7.06mg/dl) en hombres y por arriba de 360 $\mu$ mol/L (6.05 mg/dl) en mujeres.<sup>3</sup>

Es importante destacar que el Ácido Úrico sérico ha sido propuesto como un marcador de daño en el estrés oxidativo y predictor independiente de mal pronóstico como en la insuficiencia cardiaca congestiva, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, síndrome de Eisenmenger o Infarto Agudo al Miocardio. En comparación con pacientes con normouricemia, pacientes con hiperuricemia tienen mayor daño por inflamación y estrés oxidativo. Aunque algunos estudios han estudiado la asociación entre el ácido úrico y EPOC, la relación causa-efecto entre hiperuricemia y EPOC sigue siendo desconocido. Recientemente, el rol pronóstico de hiperuricemia como factor pronóstico en pacientes con EPOC sigue siendo poco claro.<sup>9</sup> Hay evidencia en un estudio en el que se encuentra una asociación de mortalidad temprana en pacientes con exacerbación de EPOC a los 30 días así como el aumento de hospitalizaciones al año.<sup>11</sup> Sin embargo en México no hay información al respecto de dicha asociación.

### 8.11 Definición y clasificación de las variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE			UNIDAD DE MEDIDA
EPOC	Trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de obstrucción de las vías respiratorias generalmente progresiva a irreversible	Dependiente	Cuantitativa			Relación de FEV1/CVF expresada en decimales
Ácido úrico	Producto de degradación de purinas	Dependiente	Cuantitativa			Unidad de mg/dl
Exacerbación	deterioro mantenido de la situación clínica basal del paciente	Dependiente	Cuantitativa			Numero entero
Edad	Tiempo expresado en años desde el nacimiento a la fecha del estudio	Independiente	Cuantitativa			Años cumplidos
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Independiente	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Masculino: 1 Femenino: 2
IMC	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Independiente	Cuantitativa	Continua		Relación entre la talla al cuadrado y el peso expresada en número entero

Tratamiento actual EPOC	Medidas farmacológicas y no farmacológicas implementadas para el control de la enfermedad	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Policotómica	Beta agonistas: (1) Esteroides inhalados: (2) Anticolinérgico (3) Oxígeno (4) Otros (5)
Comorbilidades	Enfermedades no asociadas a la patología de base	Independiente	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	HAS: (0) SI, (1) NO Cardiopatía: (0) SI, (1) NO, DM: (0) SI, (1) NO
Exacerbación Previa	deterioro mantenido de la situación clínica basal del paciente	Independiente	Cuantitativa	Nominal		Numero entero
Clasificación GOLD	Se realiza con base a FEV 1. La cual es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración máxima, realizada tras una inspiración máxima	Independiente	Cuantitativa	Nominal	Policotómica	GOLD 1: FEV1 >80% teórico GOLD II: FEV1 <80% Y >50% del valor teórico GOLD III: FEV1 <50% Y >30% del valor teórico GOLD IV: FEV1 <30%.
Escala Charlson	Relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente	Independiente	Cuantitativa			Puntaje que va de 0 puntos a >8 puntos
Indicador de tabaquismo	Numero de cigarrillos que fuma al día multiplicado por número de años que lleva fumando, y dividido entre 20	Independiente	Cuantitativa	Nominal	Dicotómica	Paquetes/año

## 9. MATERIALES Y METODOS

### 9.1 Tipo de estudio

Estudio de Cohorte Prospectivo

### 9.2 Delimitación espacio-temporal

El estudio se realizó en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1 de junio del 2017 al 15 de mayo del 2018.

Se realizó identificación, captura y recopilación de datos en el servicio de consulta externa de Neumología, Cardiología y Medicina Interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE de pacientes con diagnóstico de EPOC, lo anterior mediante espirometria. Los datos incluidos fueron identificación del paciente, antecedentes de importancia para el estudio, determinación de FEV1 y clasificación con base a esta variable, así como la clasificación de GOLD por cuadrantes (A, B, C o D), tiempo de diagnóstico de la enfermedad, tratamiento actual del EPOC, determinación de ácido úrico sérico, así como comorbilidades; al final se registró que pacientes presentaron exacerbación del EPOC, si amerito hospitalización por exacerbación del EPOC, necesidad de ventilación mecánica y si el paciente falleció.

### 9.3 Muestra Poblacional

Con base a los datos obtenidos del SIMEF del Hospital General Dr. Fernando Quiroz y con apoyo del departamento de estadística en un año (enero del 2014 a enero del 2017) se diagnosticaron 325 pacientes con EPOC, basado en ello se utilizó la fórmula para población finita (universo conocido) obteniendo un total de 31 pacientes, teniendo una confiabilidad del 90% con un error del 10%.

FORMULA DE CALCULO

$$n = \frac{Z^2 * N * p * q}{e^2 * (N-1) + (Z^2 * p * q)}$$

Donde:

Z =	nivel de confianza (correspondiente con tabla de valores de Z)
p =	Porcentaje de la población que tiene el atributo deseado
q =	Porcentaje de la población que no tiene el atributo deseado = 1-p
	Nota: cuando no hay indicación de la población que posee o nó el atributo, se asume 50% para p y 50% para q
N =	Tamaño del universo (Se conoce puesto que es finito)
e =	Error de estimación máximo aceptado
n =	Tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra fue de 31 pacientes, sin embargo se ingresaron 66 pacientes al estudio de los cuales fueron eliminados 6 pacientes.

#### **9.4 Procedimiento.**

Los pacientes seleccionados fueron seleccionados en 2 grupos:

- Grupo con ácido úrico sérico aumentado: conformado por pacientes con cuantificación sérica de ácido úrico >5.9 mg/dl.
- Grupo con ácido úrico sérico normal: conformado por pacientes con cuantificación sérica de ácido úrico <5.9 mg/dl.

Estos grupos se registraron al folio de la hoja de recolección de datos correspondiente.

Se evaluó el número de exacerbaciones en un periodo de 6 meses, considerando como exacerbación la presencia de alguno de los siguientes criterios: aumento de requerimiento de inhaladores para el tratamiento del EPOC, aumento del volumen de expectoración, cambio en la coloración de la expectoración (de ser normalmente hialina a amarilla-verdosa), aumento de la disnea con respecto a la disnea de base. También se evaluó la necesidad de hospitalización y los días de estancia hospitalaria en caso de haber requerido hospitalización, el apoyo de ventilación mecánica, y la mortalidad a los 30 días, 90 días y 180 días.

Se obtuvo la información mediante el sistema de datos del hospital (SIMEF), expediente clínico y vía telefónica.

#### **9.5 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de EPOC en el Hospital Fernando Quiroz

#### **9.6 Criterios de exclusión**

- Paciente con exacerbación de EPOC de menos de 4 semanas que ameritó hospitalización
- Paciente con escala de Charlson de 5 puntos o más
- Pacientes menores de 40 años
- Pacientes con hospitalización previa en menos de 4 semanas
- Pacientes con enfermedad renal crónica
- Uso de diuréticos tiazidicos
- Hiperuricemia mayor a 10 mg/dl
- Hiperuricemia sintomática (GOTA)

#### **9.7 Criterios de eliminación**

- Iniciar tratamiento de hiperuricemia y/o gota
- Ataque agudo de gota
- Pacientes quienes durante el desarrollo del protocolo de investigación decida no continuar su participación en el mismo.
- Pacientes a los cuales no se pudo contactar al término de los 6 meses del estudio.

## 9.8 Plan de análisis

Los resultados obtenidos fueron procesados en una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS versión 22.

Teniendo en cuenta que las variables cuantitativas: estancia hospitalaria, número de exacerbaciones y requerimiento de ventilación mecánica de los dos grupos cumplieron con los criterios de normalidad (prueba Shapiro-Wilk) y homocedasticidad se analizaron con la prueba t de Student para muestras independientes.

Los resultados de mortalidad fueron analizados mediante métodos estadísticos no paramétricos, así las curvas de supervivencia se realizaron usando el método de límite de producto de Kaplan-Meier realizando proporciones exactas de supervivencia. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó con la prueba estadística de logaritmo del rango (Log Rank) estableciéndose o no la relación entre la concentración sérica de ácido úrico y mortalidad.

## 9.9 Recursos humanos

- Dr. Jesús Gutiérrez Bajata. Médico Adscrito del servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador responsable
- Dr. Yang David García Chang. Médico Residente de Medicina Interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador primario, se encargará de la identificación de la muestra de individuos a evaluar, seguimiento, recopilación y análisis de la información además de la interpretación.
- Dra. Berenice López González. Médico Adscrito del servicio de Neumología del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador secundario. Colaborará en el análisis estadístico de la información y la interpretación de los resultados.

## 9.10 Recursos Materiales

Insumos de escritorio y papelería:

1. Hoja de recolección de datos en formato impreso: 90 unidades
2. Hoja de consentimiento informado en formato impreso: 90 unidades
3. 1 computadora portátil y 1 de mesa
4. 1 impresora
5. 1000 hojas de papel blanco tamaño carta
6. 1 calculadora científica, 3 plumas tinta negra y tabla de apoyo

Insumos médicos

1. Expediente Médico
2. Equipo de Cuantificación de ácido úrico
3. Espirómetro
4. Báscula
5. Oximetría de Pulso

### **9.11 Consideraciones Éticas**

Este estudio se apega a los lineamientos nacionales e internacionales de investigación sobre seres humanos, siguiendo estrictamente las recomendaciones establecidas.

- Pautas internacionales para la investigación biomédica en seres Humanos CIOMS 1982.
- Revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, Escocia)
- Revisión de las Pautas de CIOMS (Ginebra)
- Traducción y adecuación de Pautas de CIOMS para América Latina (OPS)

Cada uno de los sujetos a estudio deberá autorizar bajo consentimiento informado, que aceptan ser incluidos en el estudio, mismo que se detalla a continuación.

## 10. RESULTADOS

### 10.1 Población de estudio

Desde el 1 de septiembre al 28 de septiembre del 2017 se recolectaron 66 pacientes de la consulta externa de Neumología, Cardiología y Medicina Interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz que cumplieron con los criterios de diagnóstico de EPOC por espirometría.

Las características demográficas, características clínicas y comorbilidades se muestran en la tabla 1.

Se contó con una muestra de 66 pacientes, sin embargo 6 de ellos fueron eliminados durante la realización del estudio debido a que 4 pacientes no fue posible localizar y el resto por que decidieron no continuar en el estudio. Quedando un total de 60 pacientes, cada grupo con un numero de 30 pacientes.

### 10.2 Aspectos Demográficos, características clínicas y comorbilidades

Tabla 1. Aspectos Demográficos, características clínicas y comorbilidades

	Grupo de ácido úrico aumentado (Grupo 1)	Grupo de ácido úrico normal (Grupo 2)
(n)	30	30
Edad (Años)	70.23 años (10.43)	73.76 años (9.45)
Masculino/Femenino	22/8	15/15
IMC	28.08 (5.40)	25.6 (5.60)
Tiempo de Diagnóstico	5.13 años (4.81)	4.93 años (5.17)
FEV1	59.4 (14.65)	64.12 (9.24)
GOLD	GOLD A: 3 GOLD B: 16 GOLD C: 2 GOLD D: 9	GOLD A: 6 GOLD B: 14 GOLD C: 0 GOLD D: 10
Fumadores (n)	25	25
Índice de Tabaquismo	38.75 (47.65)	28.66 (27.75)
Tratamiento Actual:		
LABA	17	16
SABA	21	18
LAMA	20	16
SAMA	15	15
Oxigeno	19	15
Otros	7	8
Comorbilidades:		
Total	19	22
Diabetes Mellitus	6	15
Hipertensión Arterial Sistémica	17	18
Cardiopatía Isquémica	5	3
Escala de Charlson	1.93 (0.84)	1.90 (0.66)
Pacientes con exacerbaciones previas	9	11
Exacerbaciones en el año previo	0.53 (0.93)	0.66 (1.09)

En el grupo de ácido úrico aumentado (Grupo 1) en cuanto a la edad promedio del grupo fue de 70 años, mientras que en el grupo de ácido úrico normal (Grupo 2), la edad promedio fue de 73 años. En el Grupo 1 se conformó por 22 hombres y 8 mujeres, en el Grupo 2 fue una muestra equilibrada de 15 pacientes de ambos sexos.

En cuanto al IMC se presentó un IMC mayor en el Grupo 1 con 28 mientras que el IMC del Grupo fue de 25.

El tiempo de diagnóstico fue muy similar siendo de 5.13 años en el Grupo 1 y en el Grupo 2 4.93 años. En el grupo 1 la FEV1 fue menor que el grupo 2 siendo de 59.4 y 64.12 respectivamente. La estadificación de GOLD por cuadrantes A, B, C y D fue de 3 (10%), 16 (53%), 2 (6%) y 9 (30%) para el Grupo 1; y 6 (20%), 14 (46%), 0 (0%) y 10 (33%) en el Grupo 2 respectivamente.

En la comparación de fumadores, en ambos grupos 25 pacientes referían antecedente de tabaquismo correspondiendo a un 83% en cada grupo, con un IT de 38.7 en el grupo 1, y de 28.6 en el grupo 2.

Con respecto al tratamiento actual, el fármaco más prescrito en ambos grupos fueron los SABA por sus siglas en inglés *Short Action Beta Agonist*; 21 (70%) pacientes en el grupo 1 y 18 (60%) pacientes en el grupo 2 se encontraban bajo tratamiento con SABA. Cabe mencionar que existe un uso importante de oxígeno en ambos grupos, 19 (63%) pacientes y 15 (50%) pacientes en grupo 1 y 2 respectivamente. El segundo fármacos más usado fueron los LAMA (*Long Action Antimuscarinic Antagonist*) encontrándose bajo tratamiento 20 (66%) pacientes en el grupo 1, y 16 (53%) pacientes en el grupo 2. En cuanto a los LABA (*Long Action Beta Agonist*) 17 pacientes (56%) del grupo 1 se encontraban bajo tratamiento con este grupo de fármacos y 16 pacientes (53%) en el grupo 2. Los SAMA (*Short Action Muscarinic Antagonist*) estaban prescritos en 15 pacientes de ambos grupos, correspondiendo al 50% de los fármacos.

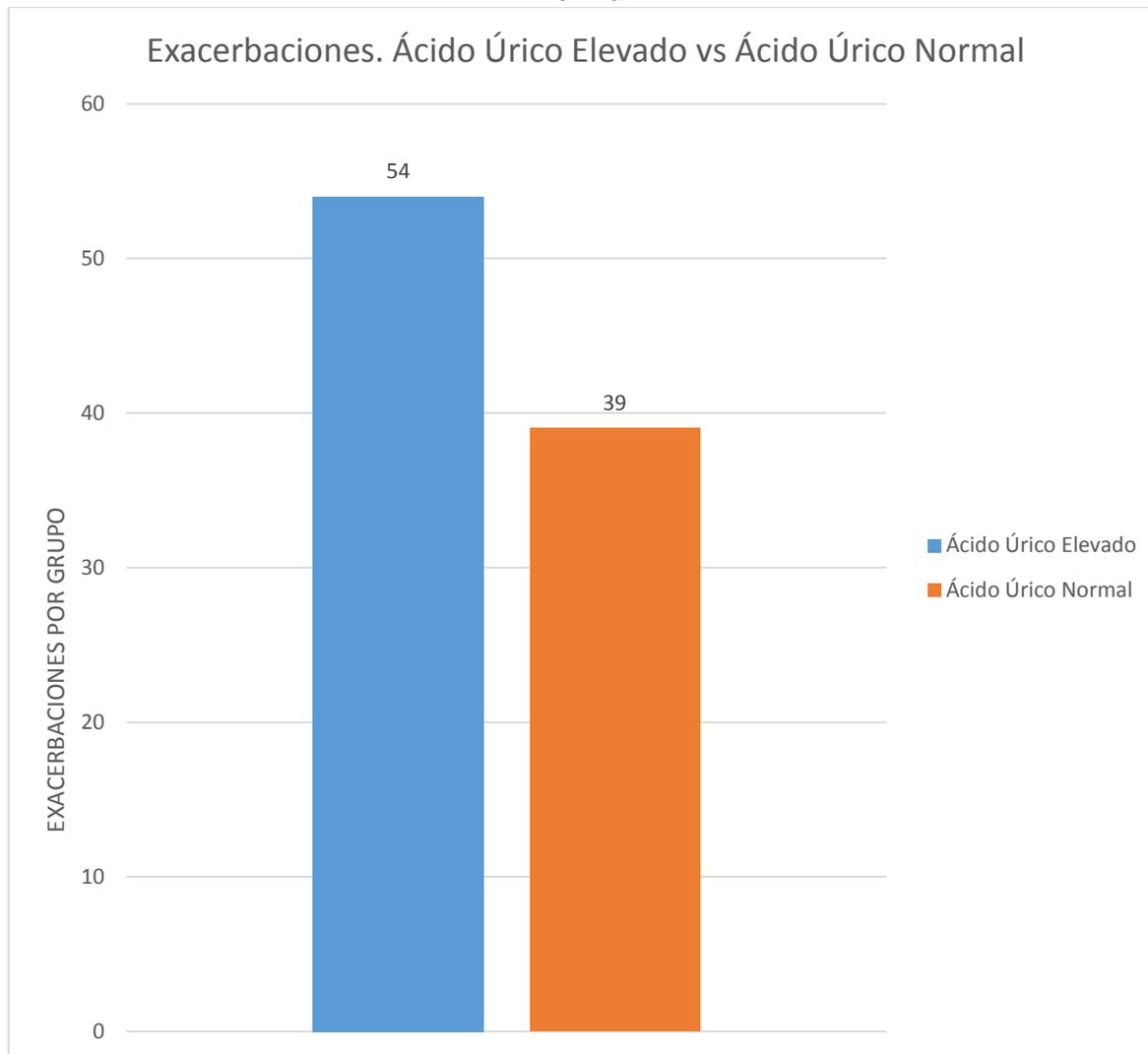
La escala de Charlson que evalúa comorbilidades, tuvo un promedio de 1.93 en pacientes del grupo 1, en el grupo 2 el promedio fue de 1.90, siendo muy similares en ambos grupos.

En cuanto a las exacerbaciones en el año previo al inicio del estudio, en el grupo 1 solo 9 pacientes (30%) presentaron exacerbaciones previas, en el grupo 2 un total de 11 pacientes (36%) las presentaron y; el promedio fue de 0.53 exacerbaciones para el grupo 1, mientras que en el grupo 2 fue de 0.66 exacerbaciones en promedio. Considerando que fue mayor en el grupo 2 el cual corresponde al grupo de pacientes con ácido úrico normal.

### 10.3 Exacerbación de pacientes

Como parte principal de la investigación, el estudiar la relación de ácido úrico con la frecuencia de exacerbaciones en un periodo de 6 meses, los resultados fueron los siguientes:

**Gráfica 1. Exacerbaciones Totales por grupo. Ácido Úrico Elevado vs Ácido Úrico Normal**



Como poder observar en la Gráfica 1. El grupo de ácido úrico elevado tuvo un número total de exacerbaciones de 54 en comparación con el grupo de ácido úrico normal fue de 39, presentando un 28% más de exacerbaciones el grupo 1 que el grupo 2.

**Tabla.2 Prueba t de exacerbaciones. Grupo de ácido úrico elevado vs Grupo de ácido úrico normal**

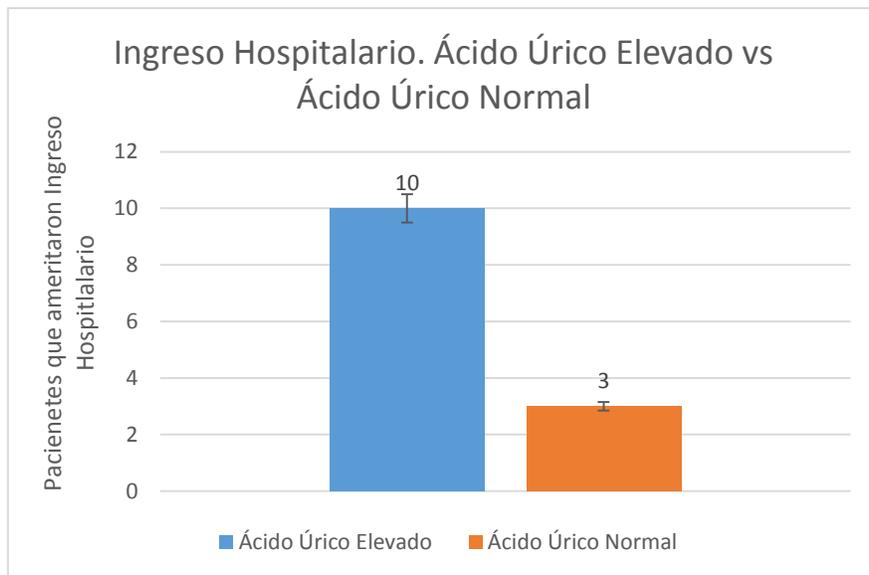
Estadísticas de grupo. Exacerbaciones										
		Grupos		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar			
Concentración de Ácido úrico		Ácido Úrico Elevado		30	1.80	1.972	.360			
		Ácido úrico Normal		30	1.30	2.292	.418			
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EXACERBACIONES DE EPOC	Se asumen varianzas iguales	.397	.531	.906	58	<b>.369</b>	.500	.552	-.605	1.605
	No se asumen varianzas iguales			.906	56	<b>.369</b>	.500	.552	-.605	1.605

Como podemos observar en la tabla 2, la media de exacerbaciones en el grupo de ácido úrico elevado fue de 1.8 mientras que en el grupo de ácido úrico normal fue de 1.3, con una desviación estándar de 1.97 para el grupo 1 y 2.29 en el grupo 2. Por lo que el grupo de ácido úrico elevado tuvo una media mayor que el grupo de ácido úrico normal. Sin embargo la significancia bilateral por este método fue de .369 por lo que no es estadísticamente significativo para decir que existe una relación del ácido úrico elevado y aumento de la frecuencia de exacerbaciones.

#### 10.4 Ingreso y estancia Intrahospitalaria

También se evaluó la necesidad de hospitalización en relación a la exacerbación por EPOC en ambos grupos, los resultados fueron los siguientes:

**Grafica 2. Ingreso Hospitalario.**



Como se observa en la Grafica 2. Los pacientes con Ácido Úrico Elevado presentaron una mayor ingreso hospitalario que el grupo de Ácido Úrico Normal, presentando un 70% mayor ingreso hospitalario, en cuanto al análisis de estancia hospitalaria los resultados fueron los siguientes.

**Tabla 3. Prueba t para estancia hospitalaria Ácido Úrico Elevado vs Ácido Úrico Normal**

Estadísticas de grupo. Estancia Intrahospitalaria												
		Niveles de Ácido úrico	N	Media	Desviación estándar				Media de error estándar			
Estancia Hospitalaria		Ácido úrico Elevado	30	1.8667	2.96803				.54189			
		Ácido úrico Normal	30	.9667	2.94177				.53709			
Prueba de muestras independientes												
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias								
				F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
											Inferior	Superior
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Se asumen varianzas iguales	2.435	.124	1.180	58	<b>.243</b>	.90000	.76296		-.6272	2.42723	
	No se asumen varianzas iguales			1.180	57.995	<b>.243</b>	.90000	.76296		-.6272	2.42723	

En la tabla 3 se reporta la media de estancia hospitalaria en ambos grupos la media del grupo de Ácido Úrico Elevado fue de 1.86 días con una desviación estándar de 2.96. En el grupo de Ácido Úrico Normal fue de .96 con una desviación estándar de 2.94.

La significancia bilateral fue de .243 por lo que por este método estadístico no se considera estadísticamente significativo, por lo que el Ácido Úrico elevado no tiene un impacto en una estancia hospitalaria aumentada en comparación con pacientes con Ácido Úrico Normal.

### 10.5 Uso de Ventilación Mecánica

Los pacientes que presentaron exacerbación del EPOC y ameritaron ingreso hospitalario, se estudió si alguno de estos ameritó ventilación mecánica. Solo 2 pacientes de los 10 pacientes que ameritaron ingreso hospitalario en el grupo de Ácido Úrico Elevado fue manejado con ventilación mecánica.

En el grupo de Ácido úrico Normal de los pacientes que ameritaron ingreso hospitalario, ninguno de ellos necesito de ventilación mecánica.

**Tabla 4. Uso de ventilación Mecánica**

Estadísticas de grupo de Uso de Ventilación Mecánica										
		Niveles de ácido úrico	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
Ventilación Mecánica		Ácido úrico Elevado	30	1.0667	.25371	.04632				
		Ácido úrico Normal	30	0.0000	.00000	.00000				
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
REQUERIMIENTO DE INTUBACIÓN	Se asumen varianzas iguales	9.609	.003	1.439	58	.155	.0666	.0463	.0260	.15939
	No se asumen varianzas iguales			1.439	29	.161	.0666	.0463	.0280	.16140

En cuanto al análisis estadístico, la media de necesidad de ventilación mecánica en el grupo de ácido úrico elevado fue de 1.067 con una desviación estándar de .25, mientras que la media en el grupo de ácido úrico normal fue de 0 debido a que ningún paciente que se ingresó por exacerbación en el grupo de ácido úrico normal tuvo necesidad de apoyo mecánico ventilatorio. La significancia bilateral la cual fue de .155 no fue estadísticamente significativo para establecer que el ácido úrico elevado es un factor riesgo para una mayor necesidad de apoyo mecánico ventilatorio en comparación con el grupo de ácido úrico normal.

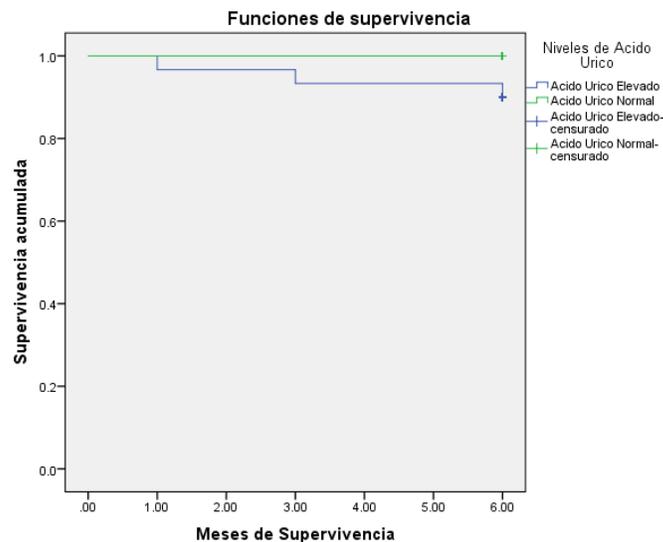
## 10.6 Mortalidad

**Tabla 5. Mortalidad en relación con exacerbación de EPOC. Ácido Úrico Elevado vs Ácido Úrico normal**

Concentración de Ácido úrico	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Ácido Úrico Elevado	30	3	27	90.0%
Ácido úrico Normal	30	0	30	100.0%
Global	60	3	57	95.0%

En la tabla 5 podemos observar la tasa de mortalidad que presentaron ambos grupos en relación con exacerbación de EPOC. Durante el estudio fallecieron 3 pacientes en el grupo de Ácido Úrico Elevado, estos eventos fueron en relación con exacerbación del EPOC, sobreviviendo al finalizar el estudio en este grupo el 90% de los pacientes. En el grupo de Ácido Úrico Normal el 100% de los pacientes finalizaron el estudio sin presentar un desenlace de mortalidad. Lo cual traduce que la tasa de mortalidad es mayor en los pacientes con Ácido Úrico elevado en comparación con cifras normales de Ácido úrico.

**Grafica 3. Gráfica de Kapla-Meier comparativa de Ácido Úrico Elevado vs Ácido Úrico Normal**



En la Gráfica 3 de Kaplan-Meier vemos la sobrevida acumulada de ambos grupos. El grupo de Ácido Úrico Elevado fallecieron pacientes al 1, 3 y 6 mes, a razón de 1 fallecimiento por intervalo, mientras que en el grupo de Ácido Úrico Normal no hubo fallecimientos.

Podemos concluir que no hubo una mayor tendencia de aumento de mortalidad por intervalo.

**Tabla 6. Mortalidad por método actuarial**

Grupos por Concentración de Ácido Úrico	Tiempo en Meses	Número que entra en el intervalo	Número de retirada durante el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de Eventos terminales	Proporción que termina	Proporción Que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error estándar de la proporción acumulada que perdura al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error estándar de la densidad de probabilidad	Índice de riesgo	Error estándar del índice de riesgo
SOBREVIVENCIA Y MORTALIDAD ACUMULADA	Ácido úrico Elevado	0	0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00
		1	0	30.000	1	.03	.97	.97	.03	.033	.033	.03	.03
		2	0	29.000	0	.00	1.00	.97	.03	.000	.000	.00	.00
		3	0	29.000	1	.03	.97	.93	.05	.033	.033	.04	.04
		4	0	28.000	0	.00	1.00	.93	.05	.000	.000	.00	.00
		5	0	28.000	0	.00	1.00	.93	.05	.000	.000	.00	.00
		6	27	14.500	1	.07	.93	.87	.08	.000	.000	.00	.00
	Ácido úrico Normal	0	0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00
		1	0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00
		2	0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00
		3	0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00
		4	0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00
5		0	30.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00	
6		30	15.000	0	.00	1.00	1.00	.00	.000	.000	.00	.00	

En la tabla 6 vemos el análisis estadístico de mortalidad por método actuarial, analizando el índice de riesgo, este se presentó el primer y tercer mes siendo de un 3% y 4% la exposición al ácido úrico elevado, en comparación con el grupo de ácido úrico normal. Se estable una densidad de probabilidad al primer y tercer mes de un 33% de presentar un evento de exacerbación que conlleve a un desenlace de mortalidad.

**Tabla 5. Comparaciones globales de mortalidad**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.105	1	.078

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Concentración de Ácido úrico

En la tabla 5, de comparaciones globales de mortalidad por prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los grupos de distintos niveles de concentración de

Ácido úrico, la significancia fue de .078 siendo esto no estadísticamente significativo por este método de análisis

## 11. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue establecer una relación de ácido úrico elevado y eventos de exacerbación en pacientes con diagnóstico de EPOC ya establecido antes del inicio del estudio.

El interés del estudio nace con revisión bibliográfica, a la relación de enfermedades pulmonares y elevación del ácido úrico. El ácido úrico como ya se comentó es un metabolito del metabolismo de purinas, los cambios en la tensión de oxígeno, asociado con la isquemia hipóxica puede modular el recambio de nucleótidos de purina y la producción de metabolitos asociados. Por lo que el ácido úrico puede estar implicado en la reparación de bases de ADN dañados por estrés oxidativo. Por lo que la hipoxia produce una gran acumulación de Ácido úrico y este se ha relacionado como un factor proinflamatorio, siendo este más marcado cuando se encuentra por arriba de los valores normales.<sup>3 29</sup>

En el EPOC, es bien establecido la relación que hay con una disminución de la tensión de oxígeno por alteración en el intercambio gaseoso. Elsayed et al. estudiaron la disminución de tensión de oxígeno y aumento de ácido úrico, estableciendo por t de Student con una  $p < 0.05$ .<sup>29</sup> El promedio de presión arterial de oxígeno en el grupo ácido úrico elevado fue de 55 mmHG (DS 11.06), mientras que en el grupo de ácido úrico elevado fue de 60 mmHG (DS 12.1). En el estudio de Elshafey et al.<sup>10</sup> se estableció que un punto de cohorte  $> 8.4$  mg/dl tuvo una sensibilidad de 89% y especificidad de 80% de mortalidad en pacientes con Síndrome de Dificultad respiratoria a su ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos con un área bajo la curva de 0.88 con una  $p < 0.001$ .

En el estudio de Zhang et al.<sup>3</sup> publicado en el 2015 realizó un análisis retrospectivo en China acerca de la relación de ácido úrico elevado, estableciendo un valor de p por test de log-rank de 0.005 siendo estadísticamente significativo para establecer que la hiperuricemia tiene un riesgo mayor de mortalidad en pacientes con EPOC en comparación con pacientes los pacientes con normouricemia. En nuestro estudio el valor de p por test de log-rank fue de .078 por lo cual no establecemos una relación en cuanto al ácido úrico elevado y la mortalidad relacionada al EPOC.

En el estudio de Zhang et al.<sup>3</sup> también se evaluó la mortalidad al año de egreso después de un evento de exacerbación de EPOC la cual del 14.7% para los pacientes con Ácido úrico Elevado siendo más alto en comparación con el grupo de normouricemia el cual fue de 5.9%, sin embargo no hubo diferencia significativa con una  $p = 0.15$ , al igual que en nuestro estudio la mortalidad a los 6 meses fue de 10% en pacientes con hiperuricemia mientras que en el grupo de normouricemia fue de 0, al igual que en el estudio de Zhang no se obtuvo un p significativa.

En otro estudio el cual se publicó en 2014 realizado en Grecia por Bartziokas et al.<sup>11</sup> se analizó por método de regresión de univariable y multivariable de Cox para evaluar la influencia en la mortalidad a los 30 días, presentando un área bajo la curva de 0.738 (95% CI 0.686-0.786), con una sensibilidad del 0.81 y una especificidad del 0.56 con un punto de cohorte de 6.9 mg/dl de ácido úrico como punto de cohorte, así como también se evaluaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar mortalidad, reportando una mortalidad a los 30 días y al año con un log-rank de  $p < 0.001$  y  $p = 0.004$  respectivamente. Sin embargo cabe mencionar que en este estudio, el seguimiento de los pacientes fue posterior a un evento de exacerbación de EPOC que ameritó hospitalización, lo cual ya está bien establecido que posterior a un evento de agudización el aumento del riesgo de presentar un nuevo evento de exacerbación y/o mortalidad es más alto que en pacientes con EPOC

los cuales no han presentado exacerbación,<sup>18</sup> como es el caso de nuestro estudio donde el seguimiento de los pacientes no fue posterior un evento de exacerbación.

## 12. CONCLUSIONES

En nuestro estudio el cual fue un seguimiento a los 6 meses no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a exacerbación en pacientes con ácido úrico elevado ( $>5.9$  mg/dl) en comparación con pacientes con ácido úrico norma ( $<5.9$  mg/dl). En cuanto a la necesidad de hospitalización tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de ambos grupos, así como en la necesidad de manejo avanzado de la vía aérea.

No hubo un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad en la comparación de ambos grupos. Por lo que concluimos en nuestro estudio que el ácido úrico elevado no es un biomarcador de exacerbación así como de mortalidad en pacientes con EPOC estable.

### **13. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES**

Sería recomendable establecer un seguimiento por lo menos a 1 años al grupo de pacientes, así como el seguimiento de pacientes posterior a una exacerbación. Establecer un “n” de pacientes más grande y otro tipo de análisis estadístico, para corroborar si realmente no hay una relación con el ácido úrico elevado y aumento del riesgo de exacerbación, hospitalización y mortalidad.

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International Journal of COPD*. 2014;9:871–88.
2. Augusti et al. *Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A guide for Health Care Professionals*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. 2017.
3. Zhang X, Liu L, Liang R, Jin S. Hyperuricemia is a biomarker of early mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(1):2519–23.
4. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):157–63.
5. CENETEC. *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica* 2010.
6. García AH, Moreno D, Garmendia J V, Sanctis JB De. Revisión de biomarcadores en asma y EPOC. *Neumol Cir Torax*. 2013;72(4):299–305.
7. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleecker ER, Bowler RP, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;(17):1–8.
8. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-singer R, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD Respiratory Research. 2017;18(117):1–10.
9. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2007;185(1):21–4.
10. Elshafey M, Mossalam AMA, Makharitha MY, Elewa A. Prognostic role of serum uric acid in acute respiratory distress syndrome patients: A preliminary study. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014;64(1):197–202.
11. Bartzikas K, Papaioannou AI, Loukides S, Papadopoulos A, Haniotou A, Papis S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(1):43–53.
12. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the stroke of the lungs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1579–86.
13. Connors AF, Dawson N V, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes Following Acute Exacerbation of Severe Chronic Obstructive Lung Disease. *Am Journal of Respir Crit Care Medicine*. 1998;154:959–67.
14. Mapel DW, Schum M, Lydick E, Marton JP. A new method for examining the cost savings of reducing COPD exacerbations. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(9):733–49.
15. Rubio MC, Morales B, Luis J, Hermosa R. Exacerbación de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*. 2010;46 (7):21–5.
16. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–61.
17. eong SH, Koh W. Comorbidity as a contributor to frequent severe acute exacerbation in COPD patients. *International Journal of COPD* 2016;11 1857–65.
18. Anzueto A. Impact of exacerbations on copd. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113–8.
19. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between

- exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–52.
20. Celli R, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;128:332-338
  21. Stanescu D, Sanna A, Veniter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM. Airways obstruction , chronic expectoration , and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267–71.
  22. Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D, Gale ME, Weiss ST, Snider GL, et al. Urinary Desmosine Excretion in Smokers With and Without Rapid Decline of Lung Function The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1290-1295
  23. Antoniu SA. UPLIFT Study: The effects of long-term therapy with inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):719–22.
  24. Kessler R, Stáhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, et al. Patient understanding, detection experience of COPD exacerbations: An observational, interview-based study. *Chest*. 2006;130(1):133–42.
  25. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608.
  26. Barouchos N, Papazafiropoulou A, Iacovidou N, Vrachnis N, Barouchos N, Armeniakou E, et al. Comparison of tumor markers and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease ( COPD ) exacerbations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2015;1–7.
  27. Karadeniz G, Polat G, Senol G, Buyuksirin M. C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Inflammation*. 2013;36(4):948–53.
  28. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065–72.
  29. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I. Serum uric acid and the risk of respiratory disease: a population-based cohort study. *Thorax* 2014;69(11):1021–6
  30. Stockley RA. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease : confusing or useful ?. *International Journal of COPD*. 2014;9:163–77.
  31. Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res*. 2012;159(4):228–37.
  32. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu J. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test ?. *International Journal of COPD*. 2017;12:615–25.
  33. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease : a systematic review. *Respir Res*. 2016;1–11.
  34. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung . *Arch Biochem Biophys*. 1993;302: 228–32.

## 15. ANEXOS

### 15.1 Cronograma de actividades

		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																																																
Semana/ Actividades		jun-17				jul-17				ago-17				sep-17				oct-17				nov-17				dic-17				ene-18				feb-19				mar-19				abr-17				may-17				Responsable
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4									
1	Diseño de Proctocolo	█	█	█	█																																					Dr García	Dr							
2	Identificación de la muestra	█	█	█	█																																					Dr García								
3	Captura de datos					█	█	█	█	█	█	█	█																													Dr García								
4	Recopilación de información									█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█													Dr García								
5	Análisis estadístico									█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█													Dr García	Dr							
6	Interpretación de resultado																													█	█	█	█									Dr García	Dr							
7	Entrega de tesis																																	█	█							Dr García								

## 15.2 Hoja de recolección de datos



HOSPITAL GENERAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO : 001

Nombre : ..... EXPEDIENTE.....  
 Edad: ..... Sexo: ..... Peso:..... Talla:..... IMC:.....

Tiempo de diagnóstico de EPOC ..... Tratamiento actual de EPOC:      Beta agonista (1)    Esteroides Inhalados (2)    Anticolinérgico (3)    Oxígeno (4)    Otros (5)

Comorbilidades EPOC: (0) Si    (1) No      HAS: (0) SI / (1) NO      DM (0) SI / (1) NO      Cardiopatía Isquémica: (0) SI / (1) NO

Exacerbación previa: (0) SI / (1) NO    Numero de exacerbaciones.....

Exposición a biomasa: (0) SI / (0) NO

Parámetro	
Ácido úrico	
Numero de exacerbaciones	
Días de estancia intrahospitalaria	
Uso de ventilación mecánica	
Defunción	
FEV1	
Clasificación GOLD	
Creatinina Sérica	
Tasa de Filtrado glomerular calculado	
Oximetría de Pulso	
Índice de Tabaquismo	
Escala de Charlson	

### 15.3 Hoja de consentimiento informado



HOSPITAL GENERAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del siguientes consentimiento informado yo el / la Sr/  
Sra \_\_\_\_\_ con expediente \_\_\_\_\_

autorizo participar en el protocolo de estudio con nombre **"ÁCIDO ÚRICO COMO BIOMARCADOR DE EXACERBACIÓN EN PACIENTES CON EPOC"**, con la finalidad de contribuir en el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos en el control de la nefropatía diabética y complicaciones de la misma tal como es la Enfermedad Renal Crónica Terminal.

Se me ha explicado a detalle los beneficios y probables complicaciones que pudiera tener durante el tratamiento, además de responder cada una de mis dudas acerca del mismo.

Además de autorizar el manejo de información y resultados para el análisis del estudio según corresponda y convenga.

México, D.F a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2017

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Médico

## 15.4 Acta de evaluación de protocolos de investigación



DELEGACIÓN REGIONAL PONIENTE  
H.G. "DR. FERNANDO QUIRÓZ GUTIÉRREZ"  
Subdelegación Médica  
Coordinación de Enseñanza e Investigación  
Dirección

"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

Ciudad de México, a 17 de Agosto del 2017

### ACTA DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN REGISTRO N° 15CI09010062

En la Ciudad de México, el día 15 de Agosto del 2017, en el Auditorio del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez", sitio en Felipe Ángeles 120, esquina canario, Colonia Bellavista, C.P. 01140, Delegación Álvaro Obregón. Se reunieron los miembros del Comité de Investigación que a continuación se enlistan: D en C. Ángel Chávez Mendoza, como Presidente del Comité, adscrito a la Coordinación de Enseñanza e Investigación; Dra. Daniela González Herrera, Secretaria del Comité Médico, adscrita a la Coordinación de Enseñanza e Investigación; Dra. María Guadalupe Madrigal Hernández, Vicepresidente del Comité; Dr. Gerardo Alfonso Saucedo Campos, Primer Vocal del Comité; D en C. Perla Granados Lara, Segundo Vocal del Comité; todos ellos evaluadores.

Donde se sesionó y se realizó la revisión del Protocolo titulado: "ACIDO URICO COMO BIOMARCADOR DE EXACERBACION EN PACIENTES CON EPOC", cuyo investigador responsable es el Dr. Jesús Gutiérrez Bajata, y el investigador asociado es el Dr. Yang David García Chang.

Una vez evaluado y revisadas las modificaciones de cada una de las recomendaciones solicitadas, se determinó emitir dictamen de APROBADO SIN RESTRICCIONES, para que el protocolo antes descrito sea llevado a cabo por el grupo de investigación bajo la responsabilidad del Dr. Jesús Gutiérrez Bajata.

Atentamente

D. en C. Ángel Chávez Mendoza  
Presidente del Comité

Dra. Daniela González Herrera  
Secretaria del Comité

Ciudad de México, a 17 de Agosto del 2017

## 15.5 Acta de evaluación de protocolos de investigación comité de ética en investigación



DELEGACIÓN REGIONAL PONIENTE  
H.G. "DR. FERNANDO QUIRÓZ GUTIÉRREZ"  
Subdelegación Médica  
Coordinación de Enseñanza e Investigación  
Dirección

"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

### ACTA DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

En la Ciudad de México, el día 15 de Agosto del 2017, en el Auditorio del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez", sitio en Felipe Ángeles 120, esquina canario, Colonia Bellavista, C.P. 01140, Delegación Álvaro Obregón. Se reunieron los miembros del Comité de Investigación que a continuación se enlistan:

D en C. Ángel Chávez Mendoza, Encargado de la Coordinación de Enseñanza e Investigación, y como Presidente del Comité, Secretaria del Comité Médico, adscrita a la Coordinación de Enseñanza e Investigación; Dra. María Guadalupe Madrigal Hernández, Vicepresidente del Comité; Dr. Gerardo Alfonso Saucedo Campos, Primer Vocal del Comité; D en C. Perla Granados Lara, Segundo Vocal del Comité; todos ellos evaluadores.

Donde se sesionó y se realizó la revisión del Protocolo titulado: "ACIDO URICO COMO BIOMARCADOR DE EXACERBACION EN PACIENTES CON EPOC", cuyo investigador responsable es el Dr. Jesús Gutiérrez Bajata, y el investigador asociado es el Dr. Yang David García Chang.

Una vez evaluado y revisadas las modificaciones de cada una de las recomendaciones solicitadas, se determinó emitir dictamen de APROBADO SIN RESTRICCIONES, para que el protocolo antes descrito sea llevado a cabo por el grupo de investigación bajo la responsabilidad del Dr. Jesús Gutiérrez Bajata.

ATENTAMENTE

D. en C. Ángel Chávez Mendoza  
Presidente del Comité

Dra. Daniela González Herrera  
Secretaria del Comité

Ciudad de México, a 17 de Agosto del 2017