



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

**IMPLEMENTACIÓN DE LA PROPUESTA ROMA EN
PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y
DESENLACES CLÍNICOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA

EN:
NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
DR. CLAUDIO ALEJANDRO GONZÁLEZ CHAN

TUTOR DE TESIS:
DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO

Asesora metodológica:

DRA. ALEJANDRA VELAZQUEZ MONTERO

Asesor temático:

DR. ROBINSON EMMANUEL ROBLES HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
Planteamiento del problema	4
Justificación	5
Pregunta de investigación	6
Preguntas secundarias	6
Hipótesis	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	7
RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO.....	8
Antecedentes	8
Metodología	10
Tipo de estudio:.....	10
Criterios de inclusión:.....	10
Criterios de exclusión:	11
Análisis estadístico	11
Tamaño de muestra	11
Procedimientos realizados para estudio.....	11
Definición de las variables.....	13
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	26
La propuesta Roma	29
Otras escalas de gravedad conocidas	31
Fortalezas y debilidades	34
CONCLUSIONES	35
ANEXOS	35
BIBLIOGRAFIA.....	37

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición común, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo por anomalías de la vía aérea o a nivel alveolar usualmente secundarias a exposición significativa a partículas nocivas con influencia de factores del hospedero que incluyen desarrollo pulmonar anormal.¹

Constituye una de las tres primeras causas de muerte a nivel mundial y el 90% de estas muertes ocurre en países de medianos y bajos ingresos. Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2012 siendo el 6% de todas las muertes globalmente¹. La EPOC representa un reto importante en salud pública ya que es una enfermedad prevenible y tratable. Es una causa importante de morbilidad a nivel mundial, mucha gente muere prematuramente por sus complicaciones.¹

Una exacerbación aguda de EPOC (EAEPOC), se define como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en terapia farmacológica adicional. Constituyen eventos importantes en el manejo de la enfermedad ya que impactan negativamente en el estado de salud, en hospitalizaciones y en progresión de la enfermedad.¹⁻²

A partir de la descripción de Fletcher sobre “episodios torácicos” en 1976, se ha despertado interés y gran cantidad de investigación en el campo de la exacerbación de EPOC.² Desde ese entonces, la ausencia de criterios estandarizados para el diagnóstico de la EAEPOC ha requerido del desarrollo e implementación de definiciones operacionales que permitan evaluar la condición del paciente y las intervenciones terapéuticas correspondientes. De ello emergió la definición clásica de Anthonisen³, en la cual se clasifica tres tipos de exacerbación basados en la sintomatología del paciente. Sin embargo, esta definición se desarrolló para intentar diferenciar la etiología infecciosa y decidir el uso de antibióticos. Esta definición hoy en día continúa siendo la más referenciada y constituye la base de muchos criterios subsecuentes.²⁻³

En 2021 Celli et al, con un panel de expertos publicaron una nueva propuesta de criterios (tanto clínicos como paraclínicos), para clasificar la gravedad de las exacerbaciones de EPOC llamándolos La Propuesta de Roma. El consenso propuso una nueva definición para exacerbación de EPOC: “En un paciente con EPOC, una exacerbación es un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que han empeorado en los últimos 14 días, los cuales se pueden acompañar por taquipnea y/o

taquicardia y frecuentemente se asocia con incremento local o sistémico de inflamación causado por infección de la vía aérea, contaminación u otros daños a las vías respiratorias”.⁴

Al día de hoy, no se tiene registro de la utilización de dichos criterios en la población mexicana con EPOC. Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio que aplicará y evaluará estos criterios en México y, a su vez, validará su desempeño a una altitud moderada.

Planteamiento del problema

Como se comentó previamente, la EPOC figura entre las tres primeras causas de muerte a nivel mundial, desde la segunda mitad del siglo XX se ha estudiado de forma extensa la fisiopatología de su forma estable y de sus exacerbaciones. Desde finales de la década de los 80's, Anthonisen et al estableció una definición para EAEPOC que se ha mantenido vigente por más de 35 años y forma la base de la definición de la ERS y ATS: “En un paciente con diagnóstico de EPOC, las exacerbaciones son episodios de incremento en los síntomas respiratorios, particularmente disnea, tos y producción o purulencia del esputo.”^{1,3} Posteriormente se ha empleado una versión discretamente modificada utilizada principalmente en investigación: “Un empeoramiento significativo de la condición del paciente en su estado basal y mayor a sus variaciones día a día, las cuales requieren un cambio en la medicación habitual; en un paciente con EPOC.” Esta definición es similar a la de la GOLD, la cual a su vez clasifica las exacerbaciones en tres niveles.¹⁻² Por otra parte, sin negar los progresos terapéuticos en el manejo de la EAEPOC desde entonces, el tratamiento per se ha permanecido relativamente sin cambios.

La definición actual de EAEPOC tiene algunas deficiencias que impactan negativamente en la toma de decisiones terapéuticas. Primeramente, recae exclusivamente en la percepción subjetiva del incremento de los síntomas respiratorios del paciente y a su vez podrían verse enmascarados o agravados por otros padecimientos como neumonía, eventos cardiovasculares o tromboembólicos.⁵ Segundo, no relaciona los síntomas con variables fisiopatológicas medibles que podrían caracterizar el evento en sí. Tercero, carece de variables que definan la cronología del evento, un elemento que podría ayudar al diagnóstico diferencial con otros procesos con síntomas similares. Finalmente, se establece la gravedad *a posteriori* por el profesional de la salud y la terapéutica empleada para la exacerbación.^{2,3,5}

Por lo anterior, En 2021 Celli con un panel de expertos idearon mediante un método Delphi modificado una nueva propuesta de definición de EAEPOC, de igual forma analizaron 21 variables clínicas y paraclínicas para clasificar la gravedad de la misma, llamándolos La Propuesta de Roma.⁴

Hasta nuestro conocimiento, al día de hoy aún no se cuenta con una aplicación extensa o validación de la propuesta mencionada fuera de países de Norteamérica o Europa Occidental. En México, el aplicar la definición y los criterios de la Propuesta de Roma podría ofrecer una alternativa actualizada y sistemática que podría ser de utilidad en la práctica ambulatoria y hospitalaria para identificar y plantear una mejor estrategia terapéutica en pacientes con EAEPOC. A su vez, sería la primera vez que estos criterios se apliquen formalmente en este país y también evaluaría el desempeño que tuvieren en una población como la de Ciudad de México que vive a altitud moderada (2250 metros sobre el nivel del mar).

En adición a lo anterior, se deben señalar algunas consideraciones al aplicar los criterios de Roma en la ciudad de México. La más importante es el ajuste de los criterios de hipoxemia. Con base un estudio conducido por Vázquez-García y Pérez-Padilla, se establece que la presión barométrica disminuye casi linealmente con respecto a la altitud hasta los primeros 5,000 metros sobre el nivel del mar. Consecuentemente, existe un efecto significativo en los valores gasométricos conforme cambia la altura. Para la Ciudad de México, los valores de PaO₂ y PaCO₂ estimados para sujetos aclimatados a 2,240 m son en promedio de 67 y 31 mm Hg. Esto evidentemente difiere con poblaciones que viven a nivel del mar en donde los valores de PaO₂ y PaCO₂ son en promedio de 95 y 38 mm Hg respectivamente. Por ello es que al aplicar los ítems de la propuesta de Roma en la ciudad de México se tendrían que ajustar los puntos de corte.⁶

Justificación

Como se comentó previamente, resulta evidente la necesidad de implementar una nueva definición y clasificación para las EAEPOC, no solo para optimizar el manejo terapéutico y mejorar el pronóstico de estos pacientes; una definición consensuada sobre la cual se puedan desarrollar proyectos de investigación, ensayos clínicos y, por ende, revisiones sistemáticas las cuales permitirían el avance del conocimiento de la fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad.

Sin demeritar los progresos en investigación y práctica médica que se han logrado en las últimas décadas a partir de la definición de Anthonisen y posteriormente modificada por consensos de

expertos hasta la definición de la GOLD, éstas resultan aún imprecisas, ambiguas y basadas en gran medida subjetivamente por los cambios en el estado basal de los síntomas de los pacientes. Esta heterogeneidad en las definiciones en la literatura médica en cierta forma obstaculiza el desarrollo de más revisiones que generen evidencia para una mejor comprensión de la enfermedad en conjunto.

Si bien no está exenta de limitaciones reconocidas por sus propios autores, la Propuesta de Roma podría ofrecer una alternativa actualizada y sistemática con potencial utilidad tanto en la práctica médica ambulatoria como hospitalaria para diagnosticar y plantear una mejor estrategia terapéutica en pacientes con EAEPOC. A su vez, podría sentar precedentes para una mejor estandarización del diagnóstico de esta entidad patológica.

Hasta nuestro conocimiento, al día de hoy aún no se han publicado estudios en los cuales se hayan aplicado los criterios de la propuesta Roma en la población mexicana. Este estudio podría sentar un precedente que permita a su vez evaluar esta nueva definición primeramente en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y posteriormente en otros centros hospitalarios del país y de esta forma se podrían desarrollar otros proyectos de investigación a mayor escala que establezcan la validez y utilidad en la práctica médica ambulatoria y hospitalaria.

Pregunta de investigación

En pacientes con Exacerbación Aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias:

¿Cuál es el desempeño de los criterios Roma para discriminar la gravedad de las exacerbaciones?

Preguntas secundarias

En pacientes con Exacerbación Aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias:

- ¿Existe correlación entre la disnea por escala visual análoga y el lugar de manejo de la exacerbación (ambulatorio u hospitalizado)?
- ¿Existe correlación entre la frecuencia respiratoria y cardíaca con el lugar de manejo de la exacerbación (ambulatorio u hospitalizado)?

- ¿Existe correlación entre la desaturación por pulsioximetría y el lugar de manejo de la exacerbación (ambulatorio u hospitalizado)?
- ¿Existe correlación entre los niveles de proteína C reactiva mayores de 10 mg/L y el lugar de manejo de la exacerbación (ambulatorio u hospitalizado)?
- ¿Existe correlación entre la acidosis respiratoria por gasometría arterial y el lugar de manejo de la exacerbación (ambulatorio u hospitalizado)?

Hipótesis

En pacientes con exacerbación aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica las variables de los criterios de la propuesta de Roma clasifican casos leves de moderados y graves.

Objetivo general

Determinar las propiedades clasificatorias de los criterios de La Propuesta de Roma para diferenciar las exacerbaciones leves, moderadas y graves.

Objetivos específicos

En pacientes con diagnóstico de EAEPOC conforme a los criterios de Roma en el INER:

- Describir las características basales de la población.
- Categorizar por nivel de gravedad del episodio (leve, moderada, grave) conforme a los criterios antes mencionados.
- Estimar la relación entre cada una de las 6 variables de clasificación de gravedad y el lugar de manejo del paciente (ambulatorio u hospitalización).

RESUMEN

En 2021 Celli y cols. realizaron una propuesta de criterios (tanto clínicos como paraclínicos), para clasificar la gravedad de las exacerbaciones agudas de EPOC (EA-EPOC) llamándolos La Propuesta de Roma. La propuesta de una nueva definición para EA-EPOC: “En un paciente con EPOC, una exacerbación es un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que han empeorado en los últimos 14 días, los cuales se pueden acompañar por taquipnea y/o taquicardia y frecuentemente se asocia con incremento de la inflamación causado por infección, contaminación u otros daños a las vías respiratorias”⁴.

Se propusieron 3 categorías (leve, moderado y grave), por la integración de 6 variables. Se decidió aplicar estos criterios para clasificar EA-EPOC en pacientes del INER en Ciudad de México y adaptarlos a nuestra población.

Estudio analítico, longitudinal, comparativo y prospectivo, se aplicaron los criterios ya comentados en pacientes adultos con exacerbación de EPOC valorados en el servicio de urgencias o en la consulta externa de EPOC tanto ambulatorios como hospitalizados. Se clasificaron de acuerdo con la propuesta Roma (*ver anexo 1*):

Entre marzo de 2022 y mayo de 2023 se incluyeron 45 pacientes de los cuales se clasificaron de acuerdo a los criterios Roma. Para el análisis de cada variable de la propuesta los pacientes se agruparon en 2 categorías de acuerdo con el lugar en donde se trató la exacerbación: Ambulatorio u hospitalario.

Se concluye que la Propuesta de Roma podría ofrecer una alternativa actualizada y sistemática de utilidad en la práctica ambulatoria y hospitalaria para un manejo más preciso de pacientes con exacerbación de EPOC. Hasta nuestro conocimiento es la primera vez que se aplican estos criterios en un centro de referencia de enfermedades respiratorias en México.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

A mediados del siglo pasado Anthonisen estableció una clasificación para EA-EPOC que se ha mantenido vigente por más de 35 años dividiéndola en 3 tipos³:

- Tipo 1: La aparición de incremento de la disnea, volumen o purulencia de esputo.
- Tipo 2: Cuando dos de los síntomas previos están presentes.
- Tipo 3: Cuando uno de los síntomas previos está presente en adición con al menos uno de los siguientes:
 - Infección de vías respiratorias altas en los últimos 5 días.
 - Fiebre sin causa identificada.
 - Incremento en la tos o sibilancias.
 - Incremento de la frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca mayor al 20% de la basal.³

Por otra parte, de acuerdo al reporte de la GOLD 2022, las EAEPOC constituyen eventos complejos usualmente asociados con incremento en la inflamación de la vía aérea, incremento en la producción de moco y atrapamiento aéreo los cuales contribuyen al incremento de la disnea que es el síntoma cardinal del evento. Debido a que otras comorbilidades que podrían empeorar los síntomas respiratorios en un paciente con EPOC, se debe establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades patológicas antes de establecer el diagnóstico de EAEPOC. GOLD a su vez clasifica las EAEPOC en 3 grupos¹:

- Leve: Cuando requiere solamente broncodilatadores de acción rápida.
- Moderada: Requiere broncodilatadores de acción rápida más antibióticos y/o corticoesteroides orales.
- Grave: Requiere hospitalización o visita a sala de urgencias. Pueden estar acompañadas de insuficiencia respiratoria aguda.

Se reconoce que muchas exacerbaciones no se reportan al médico y, sin embargo, tienen un impacto negativo significativo en el estado de salud. Por lo tanto, los pacientes con EPOC deben recibir una adecuada educación sobre la importancia de entender los síntomas de exacerbación y cuándo solicitar atención médica.^{1,2}

Las EAEPOC son provocadas principalmente por infecciones respiratorias virales, aunque las infecciones bacterianas y factores ambientales como la contaminación y temperatura también pueden iniciar o amplificar estos eventos por sí solos⁷. La exposición a partículas finas (PM 2.5) está asociada con un incremento en hospitalizaciones y mortalidad en EPOC⁷. El virus más comúnmente aislado en estos eventos es el rinovirus humano y puede ser detectado hasta una semana posterior al establecimiento de la exacerbación.^{1,7} Cuando se asocian con infecciones virales, las exacerbaciones suelen ser más graves, con mayor duración y precipitan más ingresos, como se ve durante la temporada invernal.^{1,7}

Existen estudios que han demostrado el incremento de la carga bacteriana en el esputo de los pacientes en exacerbación⁸. Existe una evidencia razonable que respalda el concepto de que los eosinófilos se encuentran incrementados en la vía aérea, pulmones y sangre en proporción significativa en pacientes con EPOC. Asimismo, el conteo de eosinófilos se incrementa en conjunto con los neutrófilos y otras células inflamatorias durante las EAEPOC.^{1,8}

Durante las exacerbaciones, los síntomas duran alrededor de 7 a 10 días, pero en algunos eventos puede tener mayor duración. A las 8 semanas, el 20% de los pacientes no recobran su estado basal en síntomas. Estos episodios contribuyen a la progresión de la enfermedad, la cual es más probable cuanto mayor el tiempo de recuperación de las exacerbaciones.^{7,8}

Algunos pacientes son particularmente susceptibles a presentar exacerbaciones frecuentes (definidos como 2 o más exacerbaciones en un año), y estos pacientes por lo general tienen un peor estado de salud y mortalidad en comparación a los pacientes con menos exacerbaciones. Los exacerbadores frecuentes se encuentran en todos los grupos de gravedad de acuerdo a GOLD. Se desconoce la razón exacta por la que un individuo tenga una mayor susceptibilidad a las EAEPOC.¹

Al día de hoy resulta evidente mencionar que las EAEPOC son episodios relativamente frecuentes en muchos pacientes y contribuyen enormemente al incremento en morbilidad y disminuyen la calidad de vida. La frecuencia y gravedad de las EAEPOC se van incrementando conforme progresa la enfermedad, resultando en deterioro funcional, ingresos hospitalarios frecuentes e incremento en los costos relacionados a la salud. En adición, las EAEPOC frecuentes provocan una caída acelerada de la función pulmonar contribuyendo a la progresión de dicha enfermedad.^{1,2}

La necesidad de un mejor entendimiento de los tipos de EAEPOC es evidente. Aunque se han realizado muchos esfuerzos para mejorar las opciones del tratamiento, estos se han visto obstaculizados por un problema fundamental: La falta de una definición consistente y ampliamente aceptada de EAEPOC con la cual evaluar y comparar intervenciones terapéuticas.^{1,2}

Metodología

Tipo de estudio: Estudio analítico, comparativo, longitudinal y prospectivo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 40 años con antecedente de EPOC diagnosticado en el INER. O bien, que se presenten al servicio de urgencias con antecedentes exposicionales, cuadro clínico y radiológico compatible con exacerbación de EPOC, aunque no cuenten con espirometría previa
- Pacientes con los laboratorios y escalas (Disnea VAS, PCR, BH y gasometría arterial) previas que cumplan con la definición de La Propuesta de Roma para EAEPOC.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con comorbilidad pulmonar concomitante: EPID, asma, bronquiectasias, apnea obstructiva del sueño, cáncer pulmonar.
- Pacientes con datos radiológicos de síndrome combinado: EPOC+EPID.
- Pacientes en quienes cursen con neumonía, tromboembolia pulmonar, infarto al miocardio, neumotórax, cáncer o derrame pleural durante la estancia hospitalaria o consulta.

Análisis estadístico

Se describieron las características generales de la población y de acuerdo a la gravedad de la exacerbación mediante estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo a la distribución de las variables. La comparación entre grupos se realizó para cada una de las variables dicotómicas con la prueba de Chi-cuadrada de Pearson para determinar diferencias significativas entre los grupos, tomando como valor significativo $p < 0.05$. De igual forma, se empleará la prueba de Anova de Kruskal Wallis para analizar variables cuantitativas continuas con respecto a los grupos de gravedad.

Tamaño de muestra

Se incluyeron todos los casos que cumplan con los criterios de inclusión ya mencionados entre diciembre de 2021 a mayo de 2023. Se calculó el tamaño de la muestra con la siguiente fórmula para encontrar una diferencia de frecuencias o porcentaje de 60% para ser hospitalizado entre exacerbación leve versus exacerbaciones moderadas-graves: $n = [2PQ(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2] / \Delta^2$, donde $\alpha = 0.05$, $P = 0.20$, $Q = 0.80$, $Z_{\alpha} = 2.59$, $Z_{\beta} = 1.645$, $\Delta = 0.60$, para un total de 16 sujetos por grupo, se incluyeron un total de tres grupos (leve, moderado y grave).

Procedimientos realizados para estudio.

Se analizarán expedientes clínicos electrónicos de pacientes mayores de 40 años con antecedente de EPOC diagnosticado en el INER con espirometría con relación FEV1/FVC < 0.7 post broncodilatador, o bien, con antecedente clínico (síntomas), exposicional y radiológico compatible con EPOC⁹; que acudan al servicio de urgencias o consulta externa de clínica de EPOC con sospecha de EAEPOC.

Las espirometrías deberán haber sido realizadas dentro del Instituto con espirómetros de flujo marca EasyOne® NDD y las maniobras conforme a la estandarización de la actualización 2019 de la ATS/ERS, en donde figuran algunas consideraciones técnicas. Para un control de calidad óptimo, se utilizan pantallas en tiempo real tanto de volumen-tiempo como de flujo-volumen, y los operadores

inspeccionan visualmente el desempeño de cada maniobra para garantizar la calidad antes de continuar con otra maniobra. Para el gráfico de flujo-volumen, el flujo espiratorio se traza hacia arriba y el volumen espiratorio se traza hacia la derecha. Se mantiene una relación de aspecto de 2:1 entre las escalas de flujo y volumen¹⁰. Los requisitos mínimos de calidad y calibración se enlistan con mayor detalle en *anexo 2*.

Posteriormente utilizando la información del expediente institucional se aplicarán los criterios de La Propuesta de Roma para verificar que cumplan con la definición de EAEPOC y luego se categorizará cada paciente conforme a los criterios ya citados (*véase anexo 1*).

Entre los ítems contenidos en la propuesta Roma destaca la cuantificación de proteína C reactiva en suero. Todas las determinaciones de dicho marcador se realizarán en el laboratorio clínico del Instituto por método cuantitativo.

Es importante mencionar que se utilizarán puntos de corte de valores gasométricos distintos a los que se refieren en los criterios Roma ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$), esto es debido a que nuestra población se encuentra viviendo en la Ciudad de México a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar. En un estudio de Cid-Juárez y colaboradores, se describieron los valores gasométricos en 217 personas sanas mayores de 15 años residentes de la Ciudad de México (2240 metros sobre el nivel del mar). Se encontró una PaCO_2 promedio de $30.2 \pm 3.4 \text{ mm Hg}$ y una PaO_2 promedio de $71.2 \pm 5.9 \text{ mm Hg}$ ¹⁶. Por lo anterior se decidió fijar como puntos de corte para la variable gasométrica una $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ y una $\text{PaCO}_2 > 38 \text{ mm Hg}$, las cuales corresponden a valores por debajo del percentil 5 y por arriba del percentil 95, respectivamente¹¹. Todas las muestras de sangre se analizaron utilizando un mismo tipo de gasómetro (ABL 800 FLEX, Radiometer, Dinamarca), los cuales cuentan con controles de muestras y de calibración diaria.

Por su parte, la evaluación de disnea por Escala Visual Análoga (EVA), ha sido extensamente utilizada en el medio intrahospitalario en las últimas décadas. Fue descrita por Aitken en 1969 como una propuesta para graduar sentimientos subjetivos o síntomas en un contexto clínico/psiquiátrico¹². Posteriormente ha sido validada tanto en forma horizontal, como vertical y gráfica demostrando ser una herramienta práctica y confiable para la valoración de síntomas en el medio hospitalario¹³.

De igual forma se registrará en la base de datos variables basales como edad, sexo, antecedente de exposición al humo de tabaco o humo de leña. Así mismo, condiciones basales de la EPOC como uso de oxígeno suplementario, inhaladores, y síntomas objetivados por CAT.

Por último, 2 semanas posteriores al egreso se verificará la evolución clínica de cada paciente, se registrará la mortalidad si hubiese, el requerimiento de VMNI, VMI, uso de antibióticos, esteroide sistémico, entre otros (*ver apartado de variables*).

Definición de las variables

Tabla 1. Definición de las variables				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	Años	Cuantitativa Discreta	40-100
Sexo	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer	NA	Cualitativa nominal Dicotómica	0: Hombre 1: Mujer
Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido en días desde el ingreso hospitalario hasta el alta médica	Días	Cuantitativa Discreta	>0
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Kilogramos	Cuantitativa Continua	>1

Talla	Distancia corporal medida desde el talón de los pies hasta la parte superior de la cabeza.	Centímetros	Cuantitativa Continua	>100
Índice de masa corporal	Peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.	N/A	Cuantitativa Continua	>15
Factor de exposición	Exposición a humo de cigarrillo, humo de leña, laboral o combinación de las anteriores	N/A	Cualitativa Nominal	0: Ninguno 1: Tabaquismo 2: Humo de leña 3: Laboral 4: Mixto
Exposición actual	Exposición actual a cigarrillo y/o humo de leña	N/A	Cualitativa Dicotómica	0: No 1: Sí
Índice tabáquico	Cantidad de cigarrillos fumados por día por la cantidad de años fumando/20	Número de paquetes/año	Cuantitativa Continua	≥ 0
Índice de exposición al humo de leña	Número de horas de exposición por día por la cantidad de años expuestos	Número de horas/año	Cuantitativa Continua	≥ 0

Comorbilidades	Enfermedades concomitantes al diagnóstico de EPOC	N/A	Cualitativa Nominal	0: No 1: Hipertensión arterial sistémica. 2: Diabetes tipo 2. 3: Tromboembolia pulmonar. 4: Apnea obstructiva del sueño. 5: Cáncer. 6: Otros. 7: Mixto.
Tratamiento inhalado previo	Tratamiento farmacológico prescrito para EPOC	N/A	Cualitativa Nominal	0: Sin tratamiento 1: Monoterapia (LAMA o LABA). 2: LAMA+LABA. 3: LABA+ICS. 4: Triple (LAMA+LABA+ ICS)
Oxigenoterapia previa	Oxígeno suplementario medicinal prescrito para el tratamiento de EPOC	N/A	Cualitativa Dicotómica	0: No 1: Sí
Disnea EVA	Sensación de ahogo o dificultad para la respiración	Escala visual análoga	Cuantitativa Dicotómica	0: <5 1: ≥5

Frecuencia respiratoria al ingreso	Número de respiraciones del paciente durante un minuto durante la exacerbación	Número de respiraciones en un minuto	Cuantitativa Dicotómica	0: ≤ 24 1: > 24
Frecuencia respiratoria al ingreso (Cifra absoluta)	Número de respiraciones del paciente durante un minuto durante la exacerbación	Número de respiraciones en un minuto	Cuantitativa Continua	> 0
Frecuencia cardíaca al ingreso	Número de latidos cardíacos del paciente durante un minuto durante la exacerbación	Número de latidos cardíacos en un minuto	Cuantitativa Dicotómica	0: < 96 1: ≥ 96
Frecuencia cardíaca al ingreso (Cifra absoluta)	Número de latidos cardíacos del paciente durante un minuto durante la exacerbación	Número de latidos cardíacos en un minuto	Cuantitativa Continua	> 0
Saturación arterial de oxígeno	Porcentaje de oxígeno unido a la hemoglobina en sangre arterial por gasometría	Porcentaje	Cuantitativa Dicotómica	0: $saO \geq 92\%$ ó con disminución igual o menor a 3% del basal con oxígeno prescrito previamente 1: $saO < 92\%$ ó con disminución mayor a 3% del basal con oxígeno prescrito previamente

Saturación arterial de oxígeno (Cifra absoluta)	Porcentaje de oxígeno unido a la hemoglobina en sangre arterial por gasometría	Porcentaje	Cuantitativa Continua	>0%
Proteína C reactiva	Proteína plasmática circulante sintetizada en el hígado en respuesta a procesos inflamatorios	Miligramos por litro de suero	Cuantitativa Dicotómica	0: <10 mg/L 1: ≥10 mg/L
Proteína C reactiva (Cifra absoluta)	Proteína plasmática circulante sintetizada en el hígado en respuesta a procesos inflamatorios	Miligramos por litro de suero	Cuantitativa Continua	≥0 mg/L
Acidosis respiratoria	Aumento primario de la presión parcial de dióxido de carbono (Pco2) con o sin incremento compensador de la concentración de bicarbonato (HCO3-) acompañado de disminución del pH de la sangre, medido a través de gasometría arterial	N/A	Cualitativa Dicotómica	0: PaCO2> 38 y pH ≥ 7.35 1: PaCO2> 38 y pH <7.35
Gravedad de la exacerbación ROMA	<ul style="list-style-type: none"> •Leve: Disnea por escala visual análoga (VAS)<5. Frecuencia respiratoria <24 minuto. Frecuencia cardíaca <95 minuto. SaO2>92% en aire ambiente o con oxígeno suplementario ya prescrito. PCR <10mg/L. •Moderada (al menos 3 de los siguientes): Disnea VAS>5. FR>24. FC>95. SaO2<92% en aire ambiente 	N/A	Cualitativa Ordinal	1: Leve 2: Moderado 3: Grave

	o con oxígeno suplementario ya prescrito. PCR>10 mg/L. Gasometría arterial con PaO ₂ <60 mmHg y/o PaCO ₂ >38 mmHg sin acidosis.			
	•Grave: Los anteriores más pH<7.35			
Uso de esteroide parenteral	Requerimiento de medicamentos sistémicos intravenosos del grupo de los corticoesteroides durante la exacerbación	N/A	Cualitativa Dicotómica	0: No 1: Sí
Uso de antibióticos	Requerimiento de medicamentos sistémicos antimicrobianos durante la exacerbación	N/A	Cualitativa Nominal	0: Ninguno 1: Cefalosporinas de tercera generación 2: Macrólidos 3: Quinolonas 4: Beta lactámicos 5: Cefalosporinas de cuarta generación 6: Otros 7: Mixto
Uso de ventilación mecánica	Requerimiento de ventilación mecánica no invasiva por ventilador hospitalario durante la exacerbación	N/A	Cualitativa Nominal	0: No 1: Ventilación mecánica no invasiva 2: Ventilación mecánica invasiva 3: Puntas nasales de alto flujo

Exacerbaciones previas en el último año	Número de episodios reportados como exacerbaciones conforme a la Propuesta de Roma en el último año	N/A	Cuantitativa Discreta	≥0
Muerte	Fallecimiento del paciente durante el seguimiento del estudio	N/A	Cualitativa Nominal	0: No 1: Sí 2: Se desconoce

RESULTADOS

Características de los sujetos de estudio

Se estudiaron a 45 sujetos, de los cuales fueron 22 mujeres y 23 hombres. Todos los participantes cumplieron con la definición de EAPOC de acuerdo con la propuesta Roma. Cabe mencionar que 14 participantes no contaron con espirometría, sin embargo, todos ellos tenían antecedente exposicional, clínico y radiológico compatible con EPOC.

La edad promedio de los participantes fue de 70 ± 9 años. De los sujetos de estudio, 29 tenían antecedente de tabaquismo con un índice tabáquico promedio de 59 paquetes/año, mientras que los otros 16 tenían antecedente de exposición al humo de leña con un promedio de 178 horas/año. Los otros datos pueden ser consultados en la *tabla 1*.

Tabla 1. Características generales de los sujetos de estudio

	N	Media	Desviación estándar
Hombres	23	-	-
Mujeres	22	-	-
Edad (años)	-	70.689	9.758
IMC	-	28.921	8.144
Índice tabáquico (paquetes/año)	29	59.197	44.992
Exposición a humo de leña (horas/año)	16	178.813	98.312
CAT	-	14.905	7.778

Tabla 1. Características generales de los sujetos de estudio

	N	Media	Desviación estándar
Proteína C reactiva	-	3.393	5.075
Eosinófilos periféricos (X1000)	-	0.141	0.171
Porcentaje de VEF1	-	50.419	23.442
Frecuencia respiratoria durante la exacerbación	-	26.089	7.042
Frecuencia cardíaca durante la exacerbación	-	96.911	20.322
Saturación de oxígeno durante la exacerbación	-	79.089	13.851
Disnea EVA durante la exacerbación	-	5.689	1.743
PaCO2 durante la exacerbación	-	48.737	21.882

Conforme a los criterios de gravedad de la exacerbación, se clasificaron 14 como leves, 11 moderados y 20 graves. Un total de 17 fueron atendidos de forma ambulatoria mientras que 28 fueron hospitalizados. La distribución de las variables de las características de los sujetos de estudio conforme a la gravedad de la exacerbación se ilustra en la *tabla 2*. La distribución de los pacientes entre el lugar de manejo y la gravedad de la exacerbación se ilustra en la *tabla 3*.

Tabla 2. Características generales de los sujetos de estudio divididos por gravedad de exacerbación

	Gravedad	Media	Desviación estándar
Edad	Leve	74.500	8.2718
	Moderada	67.455	9.9133
	Grave	69.800	10.2166
Índice de masa corporal	Leve	28.960	7.6455
	Moderada	30.386	7.5112
	Grave	27.955	9.4913
Índice tabáquico (paquetes/año)	Leve	69.500	39.5619
	Moderada	60.750	52.1310
	Grave	51.900	45.7710
Exposición a humo de leña (horas/año)	Leve	208.000	85.5570
	Moderada	132.500	86.9387

	Grave	184.429	115.4439
CAT	Leve	14.300	8.3673
	Moderada	10.250	10.0457
	Grave	18.429	4.0766
Frecuencia respiratoria	Leve	20.071	2.7023
	Moderada	25.000	2.6077
	Grave	30.900	7.3835
Frecuencia cardíaca	Leve	81.929	19.1169
	Moderada	100.091	15.3587
	Grave	105.650	18.1812
Saturación de oxígeno durante la exacerbación	Leve	84.429	10.5226
	Moderada	85.273	6.1170
	Grave	71.950	15.8761
Disnea EVA durante la exacerbación	Leve	5.429	1.8277
	Moderada	4.909	1.5783
	Grave	6.300	1.6255
PaCO2 durante la exacerbación	Leve	36.023	6.1634
	Moderada	43.300	11.9075
	Grave	59.720	26.7235
Proteína C reactiva	Leve	2.251	4.9109
	Moderada	1.606	3.3923
	Grave	5.012	5.5263
Eosinófilos periféricos (X1000)	Leve	0.172	0.1945
	Moderada	0.128	0.0807
	Grave	0.127	0.1937

Porcentaje de VEF1	Leve	57.917	26.0435
	Moderada	52.900	23.7695
	Grave	37.667	14.7479

Tabla 3. Distribución de pacientes conforme a gravedad de exacerbación y lugar de manejo

Lugar de manejo	Exacerbación	Frecuencias	% del Total
Ambulatorios	Leve	11	24.4 %
	Moderada	3	6.7 %
	Grave	3	6.7 %
Hospitalizados	Leve	3	6.7 %
	Moderada	8	17.8 %
	Grave	17	37.8 %

En cuanto a la distribución de los pacientes en cuanto al sexo y la gravedad de las exacerbaciones se ilustra en la *tabla 4*.

Tabla 4. Distribución de pacientes conforme a gravedad de exacerbación y sexo

Sexo	Exacerbación	Frecuencias	% del Total
Hombres	Leve	8	17.8 %
	Moderado	3	6.7 %
	Grave	12	26.7 %
Mujeres	Leve	6	13.3 %
	Moderado	8	17.8 %
	Grave	8	17.8 %

En el análisis de las variables estudiadas, en relación a cada grupo de gravedad (leve, moderado y grave), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia respiratoria (X^2

27.2, $p=0.001$), frecuencia cardíaca ($X^2=13.1$, $p=0.001$), saturación de oxígeno ($X^2=8.3$, $p=0.015$), PaCO₂ ($X^2=12.5$, $p=0.002$) y pH ($X^2=12.5$, $p=0.002$). Véase tabla 5.

Tabla 5. Análisis por grupo de gravedad (leve, moderado y grave)

	χ^2	P
Edad	3.294	0.193
Índice de masa corporal	0.535	0.765
Índice tabáquico (paquetes/año)	0.795	0.672
Exposición a humo de leña (horas/año)	1.373	0.503
CAT	2.860	0.239
Frecuencia respiratoria durante la exacerbación	27.265	< .001*
Frecuencia cardíaca durante la exacerbación	13.177	0.001*
Saturación de oxígeno	8.339	0.015*
Disnea EVA	4.499	0.105
PCO ₂	12.541	0.002*
pH	12.595	0.002*
Proteína C Reactiva	5.424	0.066
Eosinófilos periféricos (X1000)	1.827	0.401
Porcentaje de VEF1	4.554	0.103

En el análisis de cada una de los seis ítem que conforman la Propuesta Roma, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria en el punto de corte de 24 respiraciones por minuto ($X^2=8.43$, $p=0.004$), la frecuencia cardíaca en punto de corte de 96 latidos por minuto ($X^2=4.54$, $p=0.033$), la saturación de oxígeno en punto de corte de 92% o con mayor requerimiento de oxígeno suplementario ($X^2=13.7$, $p=0.001$), y el lugar de atención (ambulatorio u hospitalizado). No obstante, para la disnea por EVA, la cuantificación de PCR y la acidosis respiratoria no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Véanse tablas 6-10.

Tabla 6. Relación entre disnea por EVA y lugar de manejo

Disnea por EVA	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
<5	4	7	11
≥5	13	21	34
Total	17	28	45

Tabla 6. Relación entre disnea por EVA y lugar de manejo

Disnea por EVA	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
$X^2=0.0124, p=0.911$			

Tabla 7. Relación entre frecuencia respiratoria y lugar de manejo

Frecuencia respiratoria	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
≤24	11	6	17
>24	6	22	28
Total	17	28	45

$X^2=8.43, p=0.004^*$

Tabla 7. Relación entre frecuencia cardíaca y lugar de manejo

Frecuencia cardíaca	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
<96	11	9	20
≥96	6	19	25
Total	17	28	45

$X^2=4.54, p=0.033^*$

Tabla 8. Relación entre saturación de oxígeno y lugar de manejo

Saturación de oxígeno	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
≥92	5	0	5
<92%	12	28	40
Total	17	28	45

$\chi^2=13.7$, $p=0.001^*$

Tabla 9. Relación entre Proteína C Reactiva y lugar de manejo

PCR	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
<10 mg/L	15	22	37
≥10 mg/L	2	6	8
Total	17	28	45

$\chi^2=0.676$, $p=0.411$

Tabla 10. Relación entre acidosis respiratoria y lugar de manejo

Acidosis respiratoria	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalizado	
pH≥7.35	14	17	31
pH<7.35	3	11	14
Total	17	28	45

$\chi^2=2.31$, $p=0.128$

Únicamente 2 pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva durante su evolución, ambos casos correspondían a exacerbación grave por criterios Roma y pudieron ser retirados de la misma satisfactoriamente. 18 pacientes requirieron ventilación mecánica no invasiva, de los cuales 2 fueron manejados ambulatorios y 16 fueron hospitalizados, con una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2=9.08$, $p=0.003$). Véase tabla 11.

Tabla 11. Distribución de pacientes conforme a requerimiento de dispositivo de oxígeno y lugar de manejo

Dispositivo de oxígeno	Lugar de manejo		Total
	Ambulatorio	Hospitalario	
Puntas nasales simples	14	9	23
Ventilación mecánica no invasiva	2	16	18
Ventilación mecánica invasiva	0	2	2
Puntas nasales de alto flujo	0	2	2
Total	16	28	45

$\chi^2=9.08$, $p=0.003^*$

De igual forma se registraron únicamente 2 defunciones, ambos casos correspondían a exacerbación grave y se encontraban hospitalizados.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, hasta nuestro conocimiento, se aplicó por primera vez la propuesta Roma para definir y categorizar la EAEPOC en un centro de referencia de enfermedades respiratorias en Ciudad de México.

Aunque el entendimiento de los factores que desempeñan un rol importante en las EAEPOC se ha incrementado en años recientes, estos avances han servido para confirmar la complejidad y heterogeneidad de esta condición la cual varía notablemente de persona a persona. Los pacientes experimentan un gran espectro de síntomas durante las exacerbaciones, los más comunes son disnea, sibilancias, sensación de pecho apretado, tos, fiebre, cambios en la cantidad o características

del esputo, entre otros. También pueden estar presentes un gran número de síntomas no específicos como malestar general, insomnio, fatiga, depresión y confusión. De igual forma se han documentado disminuciones de la VEF1 y CVF.^{1,2}

Muchas exacerbaciones son secundarias a procesos infecciosos, desde principios del siglo XXI se ha establecido la relación entre colonización bacteriana de las vías aéreas inferiores y las exacerbaciones, los patógenos bacterianos más comunes aislados en el esputo de estos pacientes son *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*^{1,7}. En adición, se pueden encontrar bacterias atípicas como *C. pneumoniae* en aproximadamente 10% de las EAPOC. Por su parte, las infecciones virales principalmente por rinovirus e influenza tienen un rol significativo en las exacerbaciones siendo aproximadamente un 30% de los episodios^{7,8}.

El tratamiento ambulatorio de las EAPOC leves es principalmente empírico, consistiendo en una combinación de broncodilatadores, antibióticos y corticoesteroides. La valoración hospitalario o ingreso están indicados si los síntomas se consideran graves, si el paciente está hipoxémico o presenta signos como cianosis o edema periférico. En esos casos, la oxigenoterapia y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) están indicados dependiendo del paciente. Ésta última se relaciona con menor incidencia de ventilación mecánica invasiva (VMI) y un incremento en la supervivencia.^{2,7}

Con la finalidad de esclarecer la mejor estrategia en el diagnóstico y tratamiento de la EAPOC, se han desarrollado varias guías de práctica clínica en las últimas décadas por grupos de expertos alrededor del mundo. Aunque estas definiciones varían levemente, la mayoría se basa en identificar un deterioro en el estado basal del paciente. Se han descrito intentos por desarrollar una mejor definición operacional, variando entre cambios en los síntomas basales del paciente hasta algunas más complejas con el fin de proveer un enfoque más descriptivo. No obstante, parecería que el creciente interés por la EAPOC y los intentos de describir esta compleja condición han producido mayor disparidad y una gama más amplia de definiciones. El hecho de que los considerables esfuerzos y enfoques no han resultado en mayor concordancia y estandarización reflejan la dificultad para definir y medir esta condición tan heterogénea.^{1,2,5}

En una revisión narrativa de Pauwels y colaboradores comentaba que la variedad de definiciones podía ser clasificada sobre la base de la descripción de los síntomas del paciente (definiciones basadas en síntomas) o eventos definitivos (definiciones basadas en eventos).²

Las definiciones basadas en síntomas representan la aproximación más comúnmente adoptada, recae primariamente en el empeoramiento de la disnea y el incremento en el volumen o purulencia del esputo. Aunque estos síntomas se ven con frecuencia durante la EAEPOC, se ha demostrado que cerca del 64% de las exacerbaciones se asociaron con incremento de la disnea, 42% con incremento del esputo y 35% con incremento en la purulencia del mismo, todo lo anterior basándose en la definición modificada de Anthonisen.^{2,3}

Existen una serie de ventajas y desventajas de usar definiciones basadas en síntomas. Los síntomas son de fundamental importancia y son la preocupación principal del paciente; es generalmente un cambio en los síntomas basales lo que motiva la búsqueda de atención médica. La evaluación de los síntomas y la subsecuente estrategia terapéutica es de gran consideración tanto para médico como para paciente. La identificación de una definición estandarizada basada en síntomas es complicada por la heterogeneidad de la presentación y evolución de la EPOC. Dicho lo anterior, ya que la sintomatología del paciente varía considerablemente, un nivel absoluto de disnea o cuantificación del esputo no puede utilizarse como diagnóstico, en cambio se requiere de la evaluación de un “empeoramiento” subjetivo. En este caso es tema de debate sobre quién es el mejor para hacer este juicio: ¿El médico o el paciente?.²

Aunque existen algunas escalas útiles para la evaluación de síntomas, la validez y sensibilidad de éstas no han sido extensamente establecidas. La estrategia más común era el registro por parte del paciente de sus síntomas en un diario. Sin embargo, esto es controversial ya que se ha asociado a varias desventajas como son la mala adherencia al registro y la validez cuestionable de los datos.²

Las definiciones de EAEPOC basadas en eventos se han usado como un intento de eludir los problemas asociados con la identificación y definición de los síntomas o grupos de síntomas, y simplemente captan a todos los pacientes cuya condición ha empeorado lo suficiente para requerir hospitalización o un cambio en el tratamiento de base (generalmente requiriendo corticoesteroides orales o antibióticos). La clasificación de exacerbaciones basadas en eventos ofrece un enfoque directo y por lo tanto es usada principalmente en ensayos clínicos. No obstante, requieren de una secuencia de toma de decisiones en donde se involucran tanto el paciente como el médico, ya que se ha demostrado que únicamente un 50% de las EAEPOC (conforme a los criterios de Anthonisen), se reportan al médico. Este método captura significativamente menos episodios que las definiciones

basadas en síntomas y probablemente seleccione solo a un grupo de pacientes. Sin embargo, en ausencia de signos y síntomas definitorios para hacer el diagnóstico, las definiciones basadas en eventos representan el enfoque más práctico y menos ambiguo para identificar las EAEPOC. Ya que la carga del paciente se asocia en mayor medida a los síntomas que experimenta, una definición basada en eventos podría carecer de capacidad de describir los eventos que sean más importantes para los pacientes.^{2,5}

La propuesta Roma

Como se comentó previamente, la Propuesta Roma planteó una nueva definición de EAEPOC así como la integración de seis ítems para clasificar la gravedad del episodio. En lo que concierne al período de instauración propuesto, los panelistas de dicha propuesta realizaron una revisión de la literatura encontrando un estudio de 4439 pacientes en donde los síntomas variaron entre 0 a 5 días en el 90% de los sujetos, con un rango en general entre 0 a 14 días, en concordancia con otros estudios observacionales en donde se encontró una media que oscilaba entre 4 a 7 días. Estas observaciones ayudaron a que el panel llegara al consenso de que el límite superior de tiempo para la instauración de EAEPOC fuere de 14 días desde el inicio del empeoramiento de los síntomas basales y que inclusive en algunos casos pudiera desarrollarse completamente en el transcurso de unas cuantas horas.⁴

En lo que respecta a la integración de las variables de gravedad mencionadas, los panelistas acordaron la integración de estas 6 después de analizar una lista de 21 variables propuestas posterior a una revisión de la literatura disponible. No obstante, aunque en la literatura la tos y el esputo se consideran una parte integral de la definición de EAEPOC, los panelistas concordaron en que el empeoramiento de la disnea es el síntoma más relevante para la mayoría de los pacientes y por lo tanto es útil en el momento de clasificar la gravedad del episodio.⁴

Analizando cada variable, con respecto a la disnea, aunque existen algunas escalas y herramientas para su objetivación, Los panelistas concordaron que la mayoría de los pacientes no cuantifican rutinariamente la intensidad de la disnea. El consenso recomendó el uso de la escala visual análoga (EVA), la cual había sido previamente validada en estudios previos y se representa numéricamente desde el 0 (sin sensación de falta de aire) hasta el 10 (máxima sensación de falta de aire nunca antes

experimentada). Se acordó un punto de corte ≥ 5 en el contexto de gravedad del episodio. Este enfoque pragmático remueve la necesidad de considerar un empeoramiento en la disnea basal.⁴

En cuanto a la frecuencia respiratoria (FR) y cardíaca (FC), los panelistas encontraron en la literatura que $FC > 85$ o incrementos de 10 a 15 latidos respecto a la basal se reportaban en episodios de exacerbación. $FR > 24$ con disminución del tiempo espiratorio empeoraba el atrapamiento aéreo habían sido reportados en estudios de pacientes hospitalizados por EAEPOC, mientras que FR entre 18 a 20 se documentaron en pacientes ambulatorios. Por ello, el panel consensó que una $FC > 95$ y una $FR > 24$ como puntos de corte de gravedad separando episodios leves de moderados/graves.⁴

Los panelistas de igual forma encontraron que en la mayoría de los estudios se documentó una reducción promedio en la oximetría de pulso de alrededor del 2% de la basal, por lo que se acordó que en el contexto en donde se desconozca la saturación de oxígeno basal, una exacerbación leve se caracterizaría por una $SaO_2 \geq 92\%$ y/o una reducción $\geq 3\%$ mientras que en una exacerbación moderada o estarían del otro lado estos puntos de corte y a su vez, en un episodio grave estaría acompañado de insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis respiratoria ($PaCO_2 > 45$ mm Hg y $ph < 7.35$).⁴

En lo que respecta a la proteína C reactiva, se encontró que tanto en sujetos sanos fumadores sin EPOC como en pacientes con EPOC estable usualmente tienen valores de $PCR < 10$ mg/L y que esos niveles se incrementan tanto en exacerbaciones virales como bacterianas. En adición, estos valores se incrementan en un rango de 8 a 156 mg/L en pacientes hospitalizados por EAEPOC. Aunque el panel reconoció la falta de especificidad la PCR como un marcador de inflamación en pulmón o vía aérea, se consensó un punto de corte de 10 mg/L para distinguir episodios leves de moderados, haciendo hincapié en que no se le otorga mayor peso a comparación a las otras variables clínicas.⁴

En relación a lo previamente comentado, se han conducido estudios en los que se ha evidenciado la relación entre niveles elevados de proteína C reactiva y el riesgo de desarrollar exacerbaciones. En un estudio conducido por Thomsen y colaboradores, se incluyeron a 6574 pacientes de la cohorte cardiológica de Copenhague con diagnóstico de EPOC. Se midieron niveles séricos de biomarcadores que incluían proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos totales fuera de una exacerbación y posteriormente al momento de que presentaran síntomas de EAEPOC durante 1 año de seguimiento. Un total de 3083 pacientes tuvieron al menos un evento de exacerbación conforme a

la definición de un incremento de los síntomas basales que propiciaron un cambio o incremento en los medicamentos o bien, un ciclo corto de corticoesteroides orales. Se encontró que niveles séricos elevados de los tres biomarcadores correlacionaban con EAEPOC, particularmente el punto de corte de la proteína C reactiva fue 3 mg/dL, incluso entre aquellos pacientes con formas no graves de la enfermedad.^{8,14}

Por otra parte, los panelistas reconocieron ciertas limitaciones de su propuesta. Encontraron al menos 28 situaciones patológicas concomitantes que podrían simular una EAEPOC, con especial atención a la neumonía adquirida en la comunidad, la falla cardíaca y la tromboembolia pulmonar. De igual forma reconocieron que las sesiones del panel por videoconferencia fueron más difíciles por la diferencia de zonas horarias entre los países de los miembros y esto podría influenciar en los consensos. En adición, se reconoció que la selección de los puntos de corte de las variables podría parecer arbitraria y no basada en estudios prospectivos, aunque como se comentó fueron acordados por rondas de consenso anónimo después de la revisión de la literatura disponible.⁴

Finalmente, los autores concluyeron que la validación de los elementos de la propuesta está abierta a cualquiera en la comunidad médica para aplicar y poner en prueba.

Otras escalas de gravedad conocidas

Durante las últimas décadas ante la falta de uniformidad en la definición de EAEPOC se han desarrollado diversas escalas con el objetivo de clasificar la gravedad de dichas exacerbaciones y predecir desenlaces importantes.

En el 2009 se publicó un estudio en el que se analizó una cohorte de más de 88 mil pacientes con EAEPOC y se encontraron aquellas variables que discriminaban aquellos pacientes con mortalidad intrahospitalaria y requerimiento de ventilación mecánica. Las variables fueron BUN >25 mg/dL, deterioro del estado de consciencia, pulso mayor a 109 por minuto y edad mayor a 65 años, todas las anteriores abreviadas como la escala BAP-65. Se encontró que en aquellos pacientes con al menos 3 criterios positivos tuvieron una mortalidad de 13.1% en comparación con aquellos quienes no tenían ningún criterio positivo en donde fue de 0.3%. Los autores concluyeron que la escala BAP-65 era eficaz como predictor de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica, pudiendo

fungir un papel importante en la clasificación inicial de pacientes que se presenten con EAEPOC al servicio de urgencias.¹⁵

Por otra parte, Steer y colaboradores publicaron en 2012 la escala DECAF con el objetivo de predecir mortalidad intrahospitalaria en el contexto de una EAEPOC. Mediante un análisis de regresión logística se identificaron diversos predictores de mortalidad en 920 pacientes con EAEPOC entre los que destacaron: disnea por mMRC, eosinopenia, consolidación, acidosis, y fibrilación auricular. Esta escala demostró excelente discriminación en cuanto a mortalidad (AUC=0.86, IC 95% 0.82-0.89). Los autores concluyeron que la escala DECAF es un efectivo predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con EAEPOC.¹⁶ Aunque en este estudio únicamente se documentaron 2 defunciones durante el seguimiento de los 45 pacientes, éstos correspondieron a pacientes clasificados como graves de acuerdo a la Propuesta Roma y ambos habían sido tratados hospitalariamente.

De igual forma, un grupo de investigadores canadienses desarrollaron la Escala de Riesgo de EPOC de Ottawa (OCRS), basado en una recopilación de datos prospectiva y multicéntrica de 945 pacientes con EAEPOC. Mediante análisis multivariados, se creó la escala compuesta por 10 ítems incluyendo anamnesis, exploración física y estudios paraclínicos. El puntaje total estima el riesgo de resultados graves a corto plazo dentro de los 14 días, que van desde 2.2% a 91,4%. Un estudio de 2018 tuvo por objetivo validar prospectivamente el OCRS en la predicción a corto plazo en desenlaces clínicos incluyendo un total de 1415 pacientes. El 9,5% de los 1415 participantes con EPOC tuvieron resultados graves a corto plazo, con una proporción importante en aquellos dados de alta a casa desde el departamento de urgencias. En comparación con la práctica actual, un OCRS con incremento en el punto de corte de puntuación de 1 o más aumentaría la sensibilidad en un 50%, pero requeriría un 25% más de admisiones. Alternativamente, un umbral de 2 o más mejoraría la sensibilidad en un 38% mientras conduce a solo un ligero incremento de admisiones. Se concluyó que la OCRS mostró una mejor sensibilidad para los desenlaces graves a corto plazo en comparación con la clínica, así como excelente estratificación del riesgo. Esta escala de riesgo ha sido clínicamente validada y ahora se puede utilizar para la toma de decisiones sobre la clasificación del paciente. Esto debería conducir a una disminución tanto de ingresos innecesarios como de altas no seguras para los pacientes con EPOC en el servicio de urgencias.¹⁷

En contraste, en este estudio se analizaron por separado cada uno de los 6 ítems que conforman la clasificación de gravedad de la propuesta Roma en relación a la distribución de los pacientes entre ambulatorios u hospitalizados. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno por pulsioximetría en cada uno de sus puntos de corte para ser considerados como positivos, discriminando aquellos casos leves de los moderados y graves. Por lo tanto, estas podrían representar un papel más importante en comparación al resto en el momento de decidir el lugar de manejo del paciente con EAEPOC. No se encontró diferencia estadísticamente significativa para proteína C reactiva, disnea por EVA y acidosis respiratoria. Esto podría representar una debilidad en la Propuesta Roma para el proceso de categorizar el destino de manejo de pacientes tomando en cuenta que dos de estas variables son determinadas mediante herramientas paraclínicas como son la gasometría arterial y la oximetría de pulso, lo cual podría sesgar la decisión del clínico. Esta falta de significancia estadística, particularmente para acidosis respiratoria podría ser explicada porque, aunque el paciente no se presente a la sala de urgencias con acidosis respiratoria no significa necesariamente que no se pueda hospitalizar por otro motivo a consideración del médico tratante.

En un estudio unicéntrico recientemente publicado, Amado-Diago y colaboradores evaluaron la concordancia entre las escalas GesEPOC y Roma para clasificar la gravedad de las EAEPOC. Mientras que la clasificación de la guía española GesEPOC publicada en 2021 propone una nueva clasificación de exacerbaciones basada en disnea mMRC, deterioro de consciencia, frecuencia respiratoria e intercambio gaseoso graduando en leve, moderado, grave y muy grave; los criterios de Roma se basan en disnea por escala visual análoga, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, proteína C reactiva e intercambio gaseoso, graduando en leve, moderado y grave, como se expondrá más adelante. Se analizó a cerca de 200 pacientes con diagnóstico de EAEPOC y retrospectivamente se aplicaron ambas escalas, se encontró que GesEPOC categorizó 3% de las exacerbaciones que requirieron hospitalización como “leves” o “moderadas” mientras que los criterios de Roma categorizaron 24% como “leves”. El grado de concordancia entre las 2 escalas fue un Kappa: -0.157 IC 95% 0.109 a - 0.205, $p > 0.001$. Se concluyó que existe una discrepancia entre las 2 escalas, particularmente clasificando casos como “leves”, esto debido a que probablemente GesEPOC toma en consideración el estado basal de la enfermedad, mientras que los criterios de Roma deben estar positivos al menos 3 criterios para incrementar gravedad en tanto que GesEPOC requiere

únicamente 1 criterio para esto. No obstante, se reconocieron algunas limitaciones entre las que destaca que fue un estudio unicéntrico, retrospectivo y no se implementó escala visual análoga para graduar la disnea como dictan los criterios de Roma. Si se combinan las exacerbaciones leves y moderadas de GesEPOC, existe una moderada concordancia entre las 2 clasificaciones. Sin embargo, cuando se aplicó la propuesta de Roma, se encontró un número importante de exacerbaciones leves entre los pacientes hospitalizados, junto con un número considerable de exacerbaciones moderadas, que posteriormente desarrollaron eventos graves durante su estancia hospitalaria. GesEPOC especifica el nivel de atención en el que debe tratarse cada nivel de gravedad, pero la propuesta de Roma no lo hace, y tampoco establece claramente las opciones terapéuticas disponibles en cada paso. Al momento se requiere una validación prospectiva de las diferentes propuestas y una exploración más profunda de su utilidad pronóstica y aplicabilidad en la toma de decisiones terapéuticas.¹⁸ Por otra parte, en este estudio se clasificaron 3 pacientes hospitalizados como exacerbación leve e inversamente, 3 pacientes ambulatorios como exacerbación grave representando ambos casos un 6.7% del total de los pacientes estudiados. Aunque no estuvo entre los objetivos de esta tesis, en estudios futuros se podría aplicar a esta muestra de pacientes la escala GesEPOC y analizar la concordancia entre ambas escalas.

Fortalezas y debilidades

Este estudio tiene fortalezas que se deben mencionar. Primero, hasta nuestro conocimiento fue la primera vez en que se aplican los criterios de la Propuesta Roma a un grupo de pacientes con EAPOC en un centro de atención de enfermedades respiratorias de tercer nivel en Ciudad de México. Segundo, se incluyeron tanto a pacientes que llegaron inicialmente a la sala de urgencias como a aquellos que se presentaron a la consulta de Clínica de EPOC. Tercero, hasta nuestro conocimiento, es la primera vez que se aplican estos criterios en población que reside en una ciudad de altitud moderada como Ciudad de México (2250 metros sobre el nivel del mar), es por ello que se modificó el valor de corte de la PaCO₂ en la variable de gasometría como se comentó previamente de acuerdo con los valores normales descritos en el estudio de Cid-Juárez y colaboradores.¹¹

No obstante, este estudio también tuvo algunas limitaciones. Se trata de un estudio descriptivo prospectivo en el que no todos los pacientes fueron valorados objetivamente sino basándonos en los datos del expediente electrónico institucional, de igual forma, aunque los 45 pacientes

cumplieron la definición de EAEPOC de la Propuesta Roma, 14 de ellos no contaban con espirometría para objetivar patrón obstructivo.

CONCLUSIONES

De la presente tesis se concluye lo siguiente:

Las variables de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno podrían tener mayor utilidad para decidir si el paciente podría ser manejado como ambulatorio o en su lugar, hospitalizarlo.

Se encontró una cantidad significativamente mayor de pacientes hospitalizados que requirieron ventilación mecánica no invasiva en comparación a los que tuvieron ese requerimiento, pero tratados ambulatoriamente.

Se debe buscar y proponer diferentes puntos de corte de los ítems que componen la propuesta Roma para obtener un mejor desempeño en algunas variables como son disnea por EVA y la de proteína C reactiva.

Se concluye que la Propuesta Roma podría ofrecer una herramienta actualizada y sistemática de utilidad en la práctica ambulatoria y hospitalaria para un manejo más preciso de pacientes con exacerbación de EPOC. Se necesitan más estudios en donde se evalúe si existe correlación con otras escalas y en donde se siga por más tiempo a los pacientes.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios Roma para exacerbación de EPOC

Definición: En un paciente con EPOC, una exacerbación es un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que han empeorado en los últimos 14 días, los cuales se pueden acompañar por taquipnea y/o taquicardia y frecuentemente se asocia con incremento de la inflamación causado por infección, contaminación u otros daños a las vías respiratorias		
Leve	Moderada (al menos 3)	Grave
Disnea por escala visual análoga (VAS)<5.	Disnea por escala visual análoga (VAS)>5.	Disnea por escala visual análoga (VAS)>5.

Frecuencia respiratoria <24 minuto.	Frecuencia respiratoria >24 minuto.	Frecuencia respiratoria >24 minuto.
Frecuencia cardíaca <95 minuto.	Frecuencia cardíaca >95 minuto.	Frecuencia cardíaca >95 minuto.
SaO ₂ >92% en aire ambiente o con oxígeno suplementario ya prescrito.	SaO ₂ <92% en aire ambiente o con oxígeno suplementario ya prescrito.	SaO ₂ <92% en aire ambiente o con oxígeno suplementario ya prescrito.
PCR <10mg/L.	PCR >10mg/L.	PCR >10mg/L.
Gasometría arterial con PaO ₂ <55 mmHg y/o PaCO ₂ >38 mmHg sin acidosis.	Gasometría arterial con PaO ₂ <55 mmHg y/o PaCO ₂ >38 mmHg sin acidosis.	Gasometría arterial con PaO ₂ <55mmHg y/o PaCO ₂ >38 mmHg con pH< 7.35
Tomado de: Celli, B. R., Fabbri, L. M., Aaron, S. D., Agusti, A., Brook, R., Criner, G. J., Franssen, F. M. E., Humbert, M., Hurst, J. R., O'Donnell, D., Pantoni, L., Papi, A., Rodriguez-Roisin, R., Sethi, S., Torres, A., Vogelmeier, C. F., & Wedzicha, J. A. (2021). An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 204(11), 1251–1258. https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP		

Anexo 2. Garantía de calidad de espirómetro acorde a la estandarización ATS 2019

Garantía de calidad del equipo (tanto para sensores basados en volumen como en flujo)
<p>Espirómetro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de calibración diaria a flujo bajo, medio y alto: si la verificación de calibración falla, verifique y resuelva los problemas y repita la verificación de calibración • Si se usa un filtro en línea en las pruebas de espirometría, también debe usarse durante las recalibraciones y verificaciones. • Vuelva a calibrar el espirómetro después de una verificación de calibración fallida y en los intervalos especificados por el fabricante. • Si el cambio en el factor de calibración es $\geq 6\%$ o varía en más de ± 2 DE de la media, inspeccione y, si es necesario, limpie el espirómetro de acuerdo con las instrucciones del fabricante; compruebe si hay errores y vuelva a calibrar el espirómetro.

<ul style="list-style-type: none"> • Realizar controles de rutina y mantenimiento en los intervalos especificados por el fabricante.
<p>Jeringa de calibración de 3 L</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspección diaria del desplazamiento del tope del pistón. • Comprobación diaria del buen funcionamiento de la jeringa sin que se pegue ni se enganche. • Precisión de $\pm 0,015$ L verificada por el fabricante en el momento de la entrega y en los intervalos recomendados por el fabricante. • Prueba mensual de fugas de jeringas.
<p>Documentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un registro de todos los hallazgos de control de calidad, reparaciones y ajustes, y actualizaciones de hardware y software. • Verificación de los cálculos del valor de referencia después de las actualizaciones de software.
<p>Tomado de: Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>, 200(8), e70–e88. https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST</p>

BIBLIOGRAFIA

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*. (2016, abril 5). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. <https://goldcopd.org/>
2. Pauwels, R., Calverley, P., Buist, A. S., Rennard, S., Fukuchi, Y., Stahl, E., & Löfdahl, C. G. (2004). COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respiratory Medicine*, 98(2), 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.09.001>
3. Anthonisen, N. R., Manfreda, J., Warren, C. P., Hershfield, E. S., Harding, G. K., & Nelson, N. A. (1987). Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine*, 106(2), 196–204. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-196>
4. Celli, B. R., Fabbri, L. M., Aaron, S. D., Agusti, A., Brook, R., Criner, G. J., Franssen, F. M. E., Humbert, M., Hurst, J. R., O'Donnell, D., Pantoni, L., Papi, A., Rodriguez-Roisin, R., Sethi, S., Torres, A., Vogelmeier, C. F., & Wedzicha, J. A. (2021). An updated definition and severity

- classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(11), 1251–1258. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
5. Jenkins, C. R. (2021). Towards precision in defining COPD exacerbations. *Breathe (Sheffield, England)*, 17(3), 210081. <https://doi.org/10.1183/20734735.0081-2021>
 6. Vázquez-García, J. C., & Pérez-Padilla, J. R. (2000). Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios a mayor altitud en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, 13, 6
 7. Caramori, G., Adcock, I. M., & Papi, A. (2009). Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *Southern Medical Journal*, 102(3), 277–282. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181836b73>
 8. Thomsen, M., Ingebrigtsen, T. S., Marott, J. L., Dahl, M., Lange, P., Vestbo, J., & Nordestgaard, B. G. (2013). Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 309(22), 2353–2361. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5732>
 9. Wedzicha, J. A., & Donaldson, G. C. (2003). Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory care*, 48(12), 1204–1215.
 10. Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(8), e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
 11. Cid-Juárez, S., Téllez-Navarrete, N. A., Bautista-Bernal, A., León-Gómez, P., Salas-Escamilla, I., Gochicoa-Rangel, L., & Pérez-Padilla, R. (2023). Arterial blood gases in normal subjects at 2240 meters above sea level: Impact of age, gender, and body mass index. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion*, 75(1), 29–36. <https://doi.org/10.24875/RIC.22000281>
 12. Aitken, R. C. (1969). Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(10), 989–993.

13. Gift, A. G. (1989). Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabilitation Nursing: The Official Journal of the Association of Rehabilitation Nurses*, 14(6), 323–325. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.1989.tb01129.x>
14. Mathioudakis, A. G., Janssens, W., Sivapalan, P., Singanayagam, A., Dransfield, M. T., Jensen, J.-U. S., & Vestbo, J. (2020). Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax*, 75(6), 520–527. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214484>
15. Tabak, Y. P., Sun, X., Johannes, R. S., Gupta, V., & Shorr, A. F. (2009). Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score: Development and validation of a simple risk score. *Archives of Internal Medicine*, 169(17), 1595–1602. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.270>
16. Steer, J., Gibson, J., & Bourke, S. C. (2012). The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 67(11), 970–976. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202103>
17. Stiell, I. G., Perry, J. J., Clement, C. M., Brison, R. J., Rowe, B. H., Aaron, S. D., McRae, A. D., Borgundvaag, B., Calder, L. A., Forster, A. J., Brinkhurst, J., & Wells, G. A. (2018). Clinical validation of a risk scale for serious outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in the emergency department. *Journal de l'Association Medicale Canadienne [Canadian Medical Association Journal]*, 190(48), E1406–E1413. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180232>
18. Diago, A., Gonçalves, F., Golpe, J. M., Esteban, R., Talavera, G., & García-Martín, I. (2023). Classification of the Severity of COPD Exacerbations in Hospitalized Patients According to Rome vs GesEPOC Criteria. *Arch Bronconeumol*, 59(1), 57–58.