

**Trabajo de Grado para Optar al Título de
Especialista en Medicina Interna**

**Caracterización sociodemográfica y clínica de pacientes con exacerbación grave de
EPOC en un Hospital Universitario. Un enfoque de sexo**

Katherine T. Centeno Hurtado



Universidad Industrial de Santander
Facultad de Salud/Escuela de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bucaramanga, 2019
Grupo investigación
Medita

Investigador principal:
Katherine T. Centeno Hurtado
MD. Residente Medicina Interna

Director de proyecto:
Javier Enrique Fajardo Rivero
Médico Internista – Universidad Industrial de Santander
Fellow en Neumología- Universidad de la Sabana

Subinvestigadora
Leslie Katherine Vargas
Médico Internista – Universidad de Boyacá
Fellow en Neumología- Universidad de la Sabana

Asesor Epidemiológico
Tania Mendoza Herrera
Médica Internista - Universidad Industrial de Santander
MSc Epidemiología - Universidad Industrial de Santander

Universidad Industrial de Santander
Departamento de Medicina Interna
Bucaramanga, 2019.

Tabla de contenido

Abstract.....	6
Resumen	7
Introducción.....	8
Nombre del proyecto y referencias del grupo de investigación	9
Investigadores.....	9
Colaboradores	9
Grupo de investigación.....	9
Pregunta de investigación	10
Objetivos.....	11
Objetivo principal	11
Objetivos secundarios	11
Hipótesis	12
Hipótesis alterna.....	12
Hipótesis nula	12
Marco Teórico y Justificación	13
EPOC: Definición	13
Factores de Riesgo.....	13
Fisiopatología.....	13
Diagnóstico	14
Estadaje.....	15
Exacerbaciones: Definición.....	16
Metodología	17
Tipo de estudio y diseño.....	17
Universo del estudio, selección y tamaño de muestra	17
Población objetivo o referencia.....	17
Población a estudio o blanco.....	18
Tamaño de la muestra	18
Tipo de muestreo.....	18
Técnicas e Instrumentos de Recolección	18
Criterios de elegibilidad	18
Criterios de inclusión:	18

Criterios de exclusión	19
Fuentes de los datos.....	20
Proceso de recolección de datos.....	20
Análisis estadístico.....	20
Variables a analizar	20
Consideraciones éticas	29
Fortalezas y Generación de nuevo conocimiento	30
Debilidades	31
RESULTADOS.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	38
Tablas.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.	39
Tabla 2. Aspectos relevantes de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio.....	42
Tabla 3. Características basales de los pacientes, requerimientos intrahospitalarios y complicaciones. UCI: Unidad de cuidados intensivos; VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.....	45
Tabla 4. Variables paraclínica de los pacientes en el estudio. pCO ₂ : Presión parcial de Co ₂ , pO ₂ : presión parcial de oxígeno, FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno, PaFi: Relación pO ₂ /FiO ₂ . FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.....	47
Tabla 5: Análisis bivariado de los factores asociados con el sexo en los pacientes que con exacerbación grave de EPOC	48
Figuras.....	49
Figura 1. Flujograma	49
Figura 2: Ocupación según sexo	50
Figura 3: Antecedentes exposicionales	50
Figura 4: Presentación clínica de la AEPOC al ingreso según sexo.....	51
Figura 5: Distribución Clase BAP	51
Figura 6: Manejo con broncodilatadores en el servicio de urgencias.....	52
Figura 8: Uso de antibióticos según sexo	53
Figura 9: Distribución de la prescripción de inhaladores al egreso.	53
Anexos	54
Anexo 1: Presupuesto y fuentes de financiación	54

Anexo 2 Cronograma	55
Referencias bibliográficas.....	56

Abstract

Rationale:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality in women increased 107% between 1980 and 2015. It has been suggested that the course of the disease is different between men and women, the latter being the most affected by exacerbations in some series. There are few studies in the region characterizing severe COPD exacerbations (AECOPD) by sex.

Objective:

To determine the sociodemographic and clinical profile of AECOPD adjusted by sex.

Methods:

Cross-sectional analytical study of 81 patients who were hospitalized due to an acute exacerbation of COPD in a tertiary care institution located in Colombia. A descriptive and group comparison analysis were performed between male and female groups.

Results:

81 patients met the inclusion criteria (35.8% were women). The mean age was 71.49 years, with no difference between groups ($p= 0.96$). No significant differences in comorbidities between males and females were found. 68% of women were houseworkers compared to 12.5% of men. The proportion of smokers was higher among men (83% vs 48.28%; OR: 5,11, $p = 0.0013$), however, exposure to wood smoke was significantly higher in women (96,2% of probability in the female group vs 3,8% in the male's one, OR:24, $p<0.0001$). Females were associated with a lower probability of having a FEV1>0,87L (OR: 0,11, $p= 0.013$).

During hospitalization 100% of the patients received short-acting bronchodilators and 90% received antibiotics. Females were associated with an increased probability of receiving inhaled corticosteroids (OR:3,33, $p=0.023$), while in men the use of broad-spectrum antibiotics was more frequent. No differences in terms of mortality, complications or length of stay were found.

It is noteworthy that the history of tuberculosis was present in 15% of our cohort, this is more than two times the prevalence reported in classic high-risk groups such as prisoners (6,7%), Blacks (5,3%), indigenous people (5,2%) and migrants (4,5%). A trend noted before in PREPOCOL study where the history of tuberculosis was the second risk factor for COPD. Also, the male: female ratio was almost 1:1 while data reported for general population in our country where the relation is almost 2:1.

Conclusion:

The present study is, to our knowledge, the first in Colombia to characterize exacerbations by sex in patients with COPD.

Despite a limited sample, we found that among patients hospitalized for severe AECOPD, female sex was associated with a higher prevalence of wood smoke exposure, worse airflow obstruction, lower hemoglobin levels and an increased probability of inhaled corticosteroids use.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronic Obstructive Airway Disease, Disease Exacerbation, Sex Differences.

Resumen

Introducción

La mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en mujeres aumentó un 107% entre 1980 y 2015. Se ha sugerido que el curso de la enfermedad es diferente entre hombres y mujeres, siendo estas últimas las más afectadas por exacerbaciones en algunas series. Existen pocos estudios en la región que caractericen las exacerbaciones graves de la EPOC (AECOPD) por sexo.

Objetivo:

Determinar el perfil sociodemográfico y clínico de las AECOPD ajustado por sexo.

Métodos:

Estudio analítico transversal de 81 pacientes que fueron hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC en una institución de tercer nivel de atención ubicada en Colombia. Se realizó un análisis descriptivo y de comparación de grupos entre hombres y mujeres.

Resultados:

81 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (35,8% eran mujeres). La edad media fue de 71,49 años, sin diferencia entre grupos ($p = 0,96$). No se encontraron diferencias significativas en las comorbilidades entre hombres y mujeres. El 68% de las mujeres eran trabajadoras del hogar frente al 12,5% de los hombres. La proporción de fumadores fue mayor entre los hombres (83% vs 48,28%; OR: 5,11, $p = 0,0013$), sin embargo, la exposición al humo de leña fue significativamente mayor en las mujeres (96,2% de probabilidad en el grupo femenino vs 3,8% en el masculino, OR: 24, $p < 0,0001$). Las mujeres se asociaron con una menor probabilidad de tener un FEV₁ > 0,87L (OR: 0,11, $p = 0,013$).

Durante la hospitalización el 100% de los pacientes recibió broncodilatadores de acción corta y el 90% recibió antibióticos. Las mujeres se asociaron con una mayor probabilidad de recibir corticosteroides inhalados (OR: 3,33, $p = 0,023$), mientras que en los hombres el uso de antibióticos de amplio espectro fue más frecuente. No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad, complicaciones o estancia hospitalaria.

Es de destacar que el antecedente de tuberculosis estuvo presente en el 15% de nuestra cohorte, esto es más de dos veces la prevalencia reportada en grupos clásicos de alto riesgo como presos (6,7%), Negros (5,3%), indígenas (5,2%) y migrantes (4,5%). Una tendencia observada anteriormente en el estudio PREPOCOL donde la historia de tuberculosis fue el segundo factor de riesgo de EPOC. Asimismo, la razón hombre: mujer fue casi 1: 1 mientras que los datos reportados para la población general en nuestro país donde la relación es casi 2: 1.

Conclusión:

El presente estudio es, a nuestro entender, el primero en Colombia en caracterizar las exacerbaciones por sexo en pacientes con EPOC.

A pesar de una muestra limitada, encontramos que entre los pacientes hospitalizados por AECOPD grave, el sexo femenino se asoció con una mayor prevalencia de exposición al

humos de leña, peor obstrucción del flujo de aire, niveles más bajos de hemoglobina y una mayor probabilidad de uso de corticosteroides inhalados.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Exacerbación de la enfermedad, Diferencias de sexo

Introducción

La Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) es una entidad compleja y heterogénea con una alta morbimortalidad asociada. La Organización Mundial de la Salud en la actualización sobre la carga mundial de enfermedades (Global Burden of Disease Study) en el 2015 indica que 3.2 millones de personas fallecieron en todo el mundo por causas relacionadas con la EPOC, lo cual marca un aumento del 11.6% con respecto a lo observado en el 1990; se estima además que de 1990 a 2015 esta prevalencia aumentó en un 44,2%, hasta llegar a ser en la actualidad la tercera causa de muerte, por debajo de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular¹

El estudio de Prevalencia de la EPOC en Colombia -PREPOCOL (2005)² determinó que a nivel nacional 9 de cada 100 personas mayores de 40 años tenían diagnóstico de EPOC, con una prevalencia cruda de 8.9% en mayores de 40 años y de 7.9% para la ciudad de Bucaramanga. Las diferencias por sexo fueron de 13.6% en hombres vs 6.6% en mujeres en los que tenían diagnóstico espirométrico y de 4.6% vs 1.8% en aquellos con diagnóstico clínico, no así en los que fueron incluidos por criterio médico.

En cuanto a lo estimado del subregistro, el estudio EPI SCAN³ lo calculó en un 7.3%, con una distribución desigual por sexo, siendo 1,27 veces más frecuente el infradiagnóstico en mujeres que en hombres. Estudios de características similares, llevados a cabo en EE. UU., Canadá⁴ y España⁵, concluyeron que existe un sesgo en el diagnóstico de EPOC en función del sexo del paciente. Los resultados indicaron que los varones tenían una probabilidad 1,5 veces mayor de recibir un diagnóstico provisional de EPOC, sesgo que disminuye significativamente cuando se dispone de los resultados de una espirometría anormal. Adicionalmente, y para empeorar el panorama, los últimos estudios demuestran que actualmente, una mayor cantidad de mujeres fallecen por causas relacionadas con la EPOC⁶; registros de estadísticas estadounidenses describen que la mortalidad en mujeres ha aumentado un 107% entre 1980 y 2014 y que cada día más mujeres son hospitalizadas por exacerbaciones con posterior mortalidad intrahospitalaria⁷.

En lo que respecta a la fisiopatología, se han reportado en la literatura diferencias según sexo, que van desde una menor prevalencia de tabaquismo hasta un deterioro acelerado de la función respiratoria en las mujeres siendo ellas además comparativamente de menor edad⁹, con mayor disnea, menor tos y producción de esputo¹⁰ con un patrón fenotípico característico de bronquitis crónica¹¹; No obstante, y a pesar mayores síntomas, prevalencia y tasa de mortalidad en ascenso, se ha descrito que ante una misma presentación clínica y antecedente de tabaquismo, las fumadoras tienen menos probabilidad de ser diagnosticada como EPOC aún con diagnóstico espirométrico vigente¹².

Nombre del proyecto y referencias del grupo de investigación

Caracterización sociodemográfica y clínica de pacientes con exacerbación grave de EPOC en un Hospital Universitario. Un enfoque de sexo

Investigadores

Katherine T. Centeno Hurtado

Colaboradores

Juan Daniel Criado Villamizar
Diego Fernando Garcia Bohórquez
Nathali Clavijo Gonzáles
Yuderleys Masias León
Carlos Eduardo Ruiz Gonzalez

Grupo de investigación

Medita

Pregunta de investigación

En pacientes que cursan con una exacerbación grave de EPOC ¿Cuáles son las variables independientes más prevalentes discriminadas por sexo?

Objetivos

Objetivo principal

Determinar el perfil sociodemográfico y clínico ajustado por sexo en pacientes que ingresen al servicio de urgencias de la institución participante con diagnóstico de exacerbación grave de EPOC

Objetivos secundarios

- Definir la prevalencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que ingresan con diagnóstico de exacerbación de EPOC y explorar si existe diferencia según el sexo
- Definir las comorbilidades más frecuentes en el paciente con exacerbación de la EPOC según el perfil de gravedad definido por el nivel de obstrucción según guías GOLD 2011
- Determinar las variables independientes en los pacientes que se complican intrahospitalariamente según perfil de gravedad definida por el nivel de obstrucción según guías GOLD 2011

Hipótesis

Hipótesis alterna

Existe diferencia según el sexo en la distribución de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes que cursan con exacerbaciones graves de la EPOC.

Hipótesis nula

No existe diferencia según el sexo en la distribución de las variables sociodemográficas y clínicas en los pacientes que cursan con exacerbaciones graves de la EPOC.

Marco Teórico y Justificación

EPOC: Definición

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación crónica, progresiva y poco reversible del flujo aéreo asociada a la exposición al humo de tabaco, y en menor proporción a la de tóxicos inhalados laborales, ambientales o de productos derivados de la combustión de la biomasa¹³ y que cursa como la tercera causa de muerte a nivel mundial, por debajo de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular

Factores de Riesgo

No hay estudios longitudinales que hayan seguido el curso total de la enfermedad. La EPOC resulta de una interacción compleja entre el ambiente y los genes.¹⁴

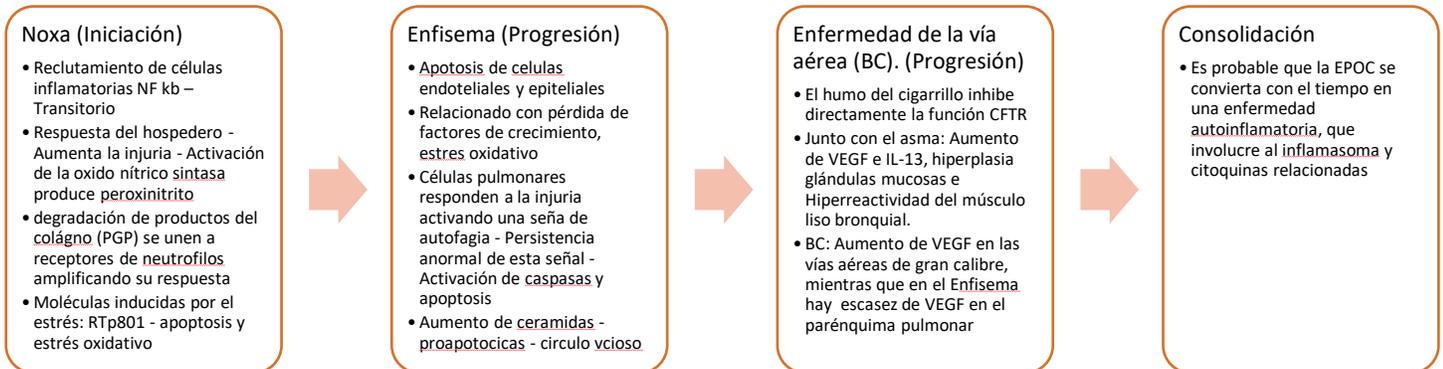
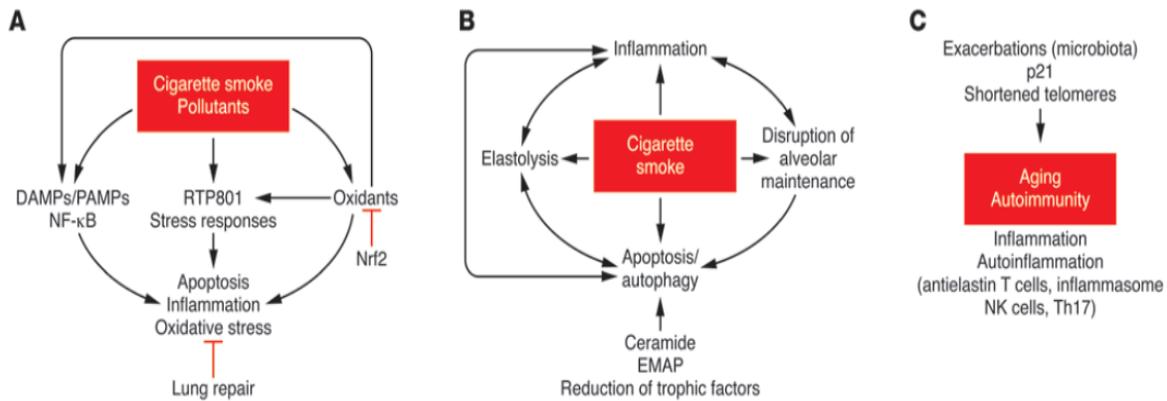
El principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC es el hábito tabáquico. En los años 50 se describió el consumo de cigarrillo como factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad en datos derivados del estudio prospectivo de Fletcher y Peto y la cohorte de Framingham.¹⁶

Otros factores de riesgo clásicos descritos son la deficiencia de alfa 1 antitripsina, el estado de desarrollo pulmonar describiéndose una asociación entre el peso al nacer y el VEF, la presencia de infecciones tempranas en la infancia, la exposición ocupacional, el estatus socioeconómico y la presencia de Asma. Adicionalmente en nuestro medio, específicamente en el estudio PREPOCOL y PLATINO¹⁵, se definieron como factores preponderantes la exposición a quema de combustible biomasa y el antecedente de TB pulmonar.

En cuanto al sexo, diversos estudios que el estatus de mujer confiere un riesgo adicional al sugerir una mayor susceptibilidad a los efectos nocivos del tabaco⁸⁻⁹. Un estudio publicado en 1997, que incluía 13.987 sujetos, concluyó que el tabaquismo tenía un impacto mayor sobre el deterioro de la función pulmonar en mujeres que en hombres⁸. La mayor susceptibilidad a los efectos deletéreos del tabaco en mujeres estaría determinada por factores anatómicos (vías aéreas de menor tamaño), genéticos y hormonales por lo que podrían experimentar formas de la enfermedad más severas y de inicio más temprano.

Fisiopatología

La EPOC es una enfermedad altamente heterogénea, los fenotipos clínicos incluyen bronquitis crónica -Afección de la inflamación y remodelación de las vías respiratorias grandes-, y enfisema -enfermedad de las vías aéreas distales y el parénquima pulmonar que se manifiesta como pérdida de superficie efectiva para el intercambio gaseoso-, entre las manifestaciones sistémicas existe una inflamación sistémica, las alteraciones del metabolismo, los eventos cardiovasculares y el cáncer contribuyen a la muerte prematura de estos pacientes¹⁴⁻¹⁷



Diagnóstico

La presencia de síntomas compatibles con la EPOC (p. Ej., Disnea en reposo o de esfuerzo, tos con o sin producción de esputo, limitación progresiva de la actividad) sugiere el diagnóstico, especialmente en presencia de factores de riesgo y antecedente exposicional¹³. El diagnóstico de EPOC se confirma con los siguientes:

- Espirometría que demuestre la limitación del flujo de aire ($[FEV1 / FVC] < 0.7$ o menor que el límite inferior de $[LLN]$) que no es completamente reversible después de la administración de un broncodilatador inhalado
- Ausencia de una explicación alternativa para los síntomas y la limitación del flujo al flujo aéreo
- Las pautas de la Iniciativa global para la EPOC (GOLD) sugieren repetir la espirometría en una ocasión por separado para demostrar la persistencia de la limitación del flujo de aire ($FEV1 / FVC < 0.7$ o menor que el LLN) para pacientes con un $FEV1 / FVC$ inicial entre 0.6 y 0.8

▶ PATHWAYS TO THE DIAGNOSIS OF COPD

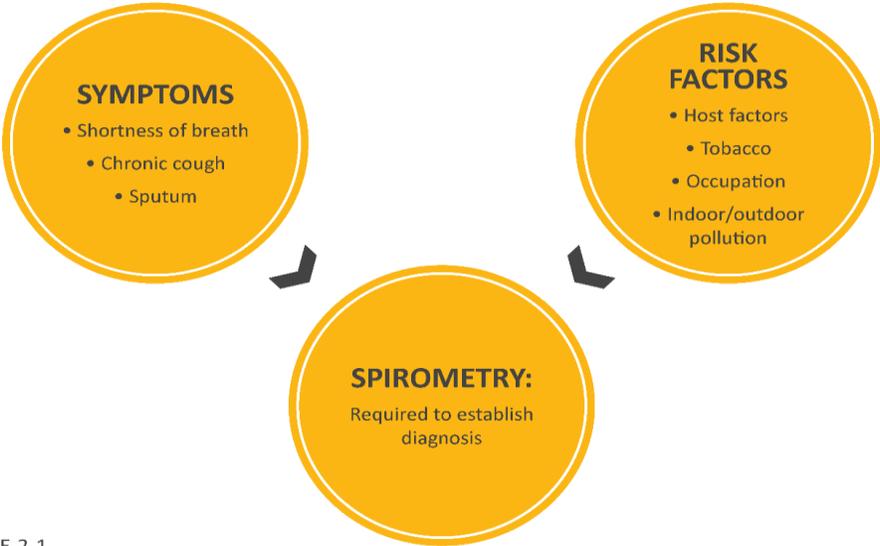


FIGURE 2.1

▶ CLASSIFICATION OF AIRFLOW LIMITATION SEVERITY IN COPD (BASED ON POST-BRONCHODILATOR FEV₁)

In patients with FEV₁/FVC < 0.70:

GOLD 1:	Mild	FEV ₁ ≥ 80% predicted
GOLD 2:	Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
GOLD 3:	Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
GOLD 4:	Very Severe	FEV ₁ < 30% predicted

TABLE 2.4

Estadaje

La estrategia terapéutica de las pautas de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) sugiere utilizar una evaluación combinada basada en los síntomas de un individuo y el historial de exacerbaciones para guiar la terapia

▶ THE REFINED ABCD ASSESSMENT TOOL

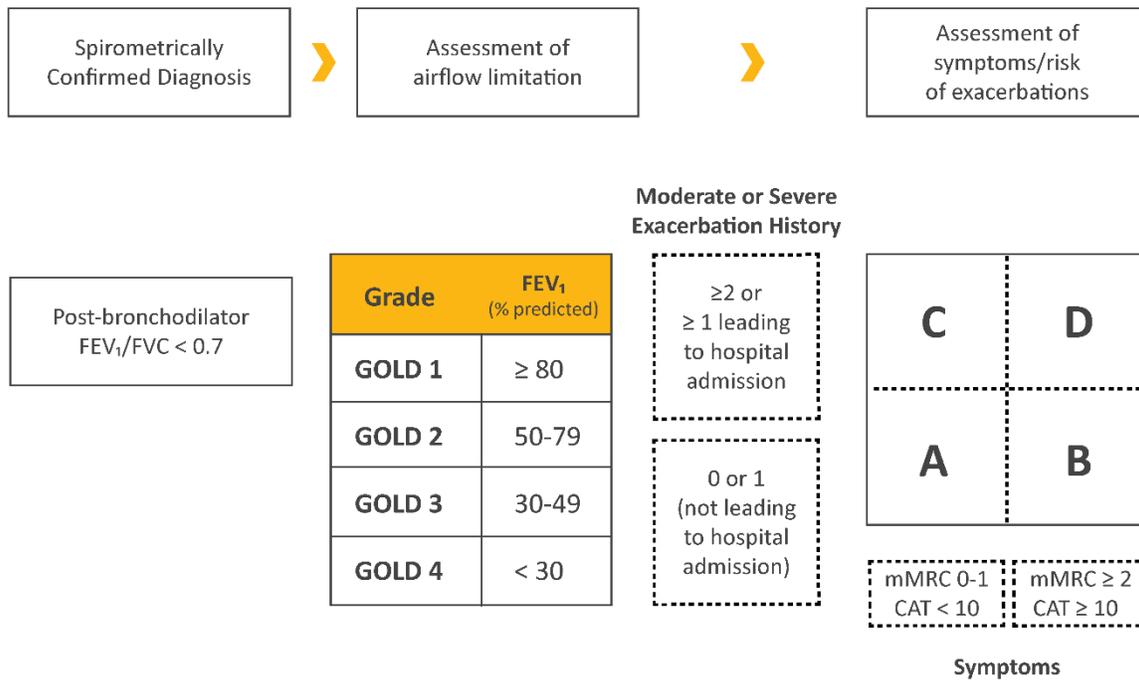


FIGURE 2.4

Exacerbaciones: Definición

Las exacerbaciones de la EPOC se definen como un evento agudo en el curso natural de la EPOC, caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular. Las exacerbaciones de la EPOC empeoran el curso natural de la enfermedad, deterioran la calidad de vida y la función pulmonar, aumentan la mortalidad e incrementan los costos por utilización de servicios de salud.¹³

Clasificadas como:

- Leve (tratado solo con SABA)
- Moderado (tratado con SABA más antibióticos y / o corticosteroides orales) o
- Grave (el paciente requiere hospitalización o visita la sala de emergencias). Las exacerbaciones graves también pueden estar asociadas con insuficiencia respiratoria aguda.

Exacerbador frecuente: Más de dos eventos por año

El estudio Lassyc¹⁸, un estudio observacional de corte transversal realizado en 7 países latinoamericanos, analizó la presencia de síntomas en pacientes a lo largo de diferentes

momentos en el día en relación a desenlaces mayores en EPOC, con una muestra de 734 pacientes, 61% hombres, encontraron que la media de exacerbaciones graves fue de 0.4 DE: 1. El estudio Tiospir¹⁹ – diseñado para comparar la eficacia y seguridad de dos presentaciones de Tiotropio (Respimat vs Handihaler)-, analizó 17.116 durante 3 años, 1000 de estos latinoamericanos, 68.7% hombres, con documentación de 114 pacientes que presentaron exacerbaciones graves (11.4%) durante el seguimiento. **No existen estudios en Colombia sobre su prevalencia o caracterización que consideren entre sus criterios de inclusión el diagnóstico espirométrico.**

En cuanto a las diferencias en exacerbaciones según sexo, un análisis post hoc del estudio TORCH²⁰ reportó que las mujeres tenían una incidencia 25% mayor de exacerbaciones con respecto a los hombres, y referían mayor intensidad de disnea. Un análisis reciente de los datos de investigación clínica del Reino Unido²¹ encontraron resultados similares, y adicionalmente refirieron un menor tiempo hasta la primera exacerbación y eran más jóvenes que sus contrapartes masculinas. En relación a las comorbilidades asociadas un estudio polaco reportó que las mujeres tendían a tener menos comorbilidades, no obstante la presencia de pluripatología (>7 comorbilidades) era más frecuente en mujeres así como un mayor BODE²².

Específicamente se realizó un estudio retrospectivo en EEUU en un hospital de Veteranos²³ en donde se analizaron 48888 historias de paciente hospitalizados por exacerbación de la EPOC y se caracterizó a los mismo según sexo, se concluyó que las mujeres tenían más probabilidad de tener asma concurrente, además comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, PTSD, depresión, TAB, abuso de sustancias) y cardiovasculares (HTA, DM, falla cardíaca).

Los hallazgos anteriormente descritos hacen necesario teorizar si no existirá acaso un posible desenlace diferencial de acuerdo al sexo, quizá precipitada por la falta de información sobre la historia natural de las exacerbaciones en nuestro medio, aplazando o modificando el inicio un manejo adecuado y aumentando comparativamente de esta manera la morbimortalidad en mujeres con EPOC.

Metodología

Tipo de estudio y diseño

Estudio descriptivo observacional con muestreo no probabilístico, en pacientes con diagnóstico de EPOC exacerbado que consultaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario de Santander durante los periodos de Enero 1 de 2014 y Diciembre 31 del 2019.

Universo del estudio, selección y tamaño de muestra

Población objetivo o referencia

Pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC

Población a estudio o blanco

Pacientes con diagnóstico de ingreso de EPOC exacerbado al servicio de urgencias de la IPS seleccionada (HUS) durante los periodos de enero 1 de 2014 y 31 de Diciembre del 2019.

Tamaño de la muestra

Consideraciones previas

- Censo poblacional en Colombia Total: 45.5 millones de personas. 48.6 hombres vs 54.4% mujeres
- De acuerdo al censo de 2005: 28% de la población >40 años = 12.740.000 personas
- Prevalencia cruda de EPOC en >40 años en Colombia: 8.9% = 1.113.000

De acuerdo a Anzueto et al, análisis post hoc del estudio TIOSPIR, el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta según la prevalencia de hospitalizaciones por exacerbaciones moderadas a severas en EPOC (54.8%) obteniendo con un nivel de significancia del 95% y un OR de 2 un tamaño de muestra de 266 pacientes más un 10% por pérdidas (290).

El 13 de Agosto se realizó un Addendum al comité de ética institucional en consideración a la dificultad de alcanzar el tamaño de muestra propuesto inicialmente, con la solicitud de aceptar el tamaño de muestra final de 81 pacientes, el cual fue respondido favorablemente tal como se cita a continuación:

“Atentamente, me permito comunicarle que en el Comité de Ética en Investigación realizado el día 13 de agosto del 2021 según consta en el acta N° 11 se analizó y se APROBÓ la propuesta de enmienda del proyecto contenido en el asunto y el cual usted lidera, toda vez que no se altera el balance riesgo beneficio”

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia de sujetos que cumplan criterios de elegibilidad durante los periodos de enero 1 de 2014 y 31 de Diciembre del 2019.

Técnicas e Instrumentos de Recolección

La fuente de información es secundaria dado que se deriva de historias clínicas institucionales (Hospital Universitario de Santander), de donde se tomarán variables de anamnesis, examen físico, paraclínicos y complicaciones. Para tal fin se aplicará un instrumento denominado “Base de datos AEPOC”. Los datos conciliados se registrarán en un formato MICROSOFT EXCEL, la cual se exportará al software STATA 14.0 para su análisis estadístico

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Edad >40 años
- **Con registro de diagnóstico espirométrico de patrón obstructivo definido por las siguientes variables: $[FEV1 / FVC] < 0.7$ o menor que el límite inferior de $[LLN]$ que no es completamente reversible después de la administración de un broncodilatador inhalado**
- Diagnósticos de ingreso CIE10: J440, J441, J448, J449
- Configuración de sospecha clínica de exacerbación de EPOC
 - Definición operativa de Exacerbación grave de EPOC
 - Paciente con diagnóstico espirométrico de EPOC y algún factor de riesgo identificado (IPA>10 paquetes año, historia de exposición a polvos ocupacionales o combustión de biomasa), que se presenta en la sala de urgencias por empeoramiento agudo de la disnea asociado a alguno de los siguientes:
 - Tos
 - Aumento del volumen del esputo
 - Aumento de la purulencia el esputo
 - Desaturación >4% del estado basal o <90% al oxígeno ambiente y FR >20.
 - O presencia de Insuficiencia respiratoria definida como:
 - Que amenaza la vida
 - FR>30
 - Uso de músculos accesorios
 - Cambios agudos en el estado de conciencia
 - Hipoxemia que no mejora con la suplementación de oxígeno a $F_{I}O_2 < 30\%$ o que requiere >40%
 - $PCO_2 > 60$ mmHg
 - Acidosis $Ph < 7.25$
 - Que no amenaza la vida
 - FR>30
 - Uso de músculos accesorios
 - No cambios en el estado de conciencia
 - Hipoxemia que mejora con la suplementación de oxígeno a $F_{I}O_2 < 30\%$
 - PCO_2 : 50-60 mmHg
- Con Rx de tórax de ingreso que descarte neumonía, neumotórax, edema agudo de pulmón, derrame pleural

Criterios de exclusión

- Diagnóstico confirmado de SCA
- Diagnóstico confirmado de Tuberculosis activa
- Diagnóstico tomográfico de EPID o antecedente del mismo
- Diagnóstico de Neumonía
- Diagnóstico de Neumotórax

- Diagnóstico de Embolia pulmonar
- Antecedente de Fibrosis quística

Fuentes de los datos

Registros de expedientes médicos de la IPS participante – Hospital Universitario de Santander

Registro de datos espirométricos del Hospital Universitario de Santander y del Instituto Neumológico del Oriente

Proceso de recolección de datos

Tras recibir aprobación del comité de ética de la institución fuente, se realizará una preselección de historias clínicas de pacientes de acuerdo a los criterios de elegibilidad preestablecidos (diagnóstico de ingreso al servicio de urgencias del HUS de exacerbación grave de EPOC identificados por los códigos cie10: J440, J441, J448, J449 durante los periodos de enero 1 de 2014 y 01 de Diciembre del 2019). Se recolectarán los datos de las variables escogidas de las historias de interés y se consignará en la encuesta construida para tal fin en la plataforma GOOGLE FORMS y se incluirá en una base de datos hoja de cálculo de MICROSOFT EXCEL, para su análisis posterior con el software STATA 14.0

Análisis estadístico

Se recolectaron los datos demográficos, exposicionales, antecedentes médicos, datos espirométricos en condición estable y las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de la última exacerbación comparadas por sexo. Se calculó el índice de Charlson y se evaluó el tratamiento médico bajo condición estable al ingreso y el tratamiento al egreso.

El análisis estadístico fue realizado mediante STATA 14.0. Se describieron las variables recolectadas según su nivel de medición, en medias o medianas para las variables continuas, proporciones para las categóricas, La comparación entre los grupos estratificados por sexo se realizó a través de las pruebas de Mann Whitney o Fisher con sus respectivos valores de p para las variables cuantitativas y χ^2 /Fisher para las cualitativas considerando diferencias significativas con una p menor de 0,05 previa verificación de normalidad por medio de test de swilk.. El análisis bivariado se llevó a cabo mediante regresión logística, para determinar el valor de Odds Ratio (OR) como medida de efecto para todas las variables de interés con sus respectivos IC-95%.

Variables a analizar

Nombre la variable	Definición	Tipo de Variable	Posible Resultado
Sexo	Grupo al que pertenecen los seres humanos entendido	Cualitativa	Hombre (0) Mujer (1)

	desde un punto de vista biológico	nominal dicotómica	
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta	Números naturales
Residencia	El lugar de residencia del paciente clasificado en urbano (si residen en el casco urbano de cualquier municipio del país) o rural (si habitan en veredas o corregimientos).	Cualitativa nominal dicotómica	Área rural (0) Área urbana (1)
Estrato socioeconómico	Nivel de clasificación de la población con características similares en cuanto a grado de riqueza y calidad de vida.	Cuantitativa discreta	1 (1) 2 (2) 3 (3) 4 (4) 5 (5) 6 (6)
Estado civil	situación de una persona con otra, con quien se crean lazos jurídicamente reconocidos.	Cualitativa nominal	Soltera, viuda o Unión libre (1) Casada (2)
Escolaridad	Último nivel certificado obtenido de preparación académica.	Cualitativa ordinal	Ninguna (0) Primaria, completo 1º (1) Básica primaria, completo 5º (2) Básica secundaria, completo 9º (3) Educación media, completo 11º (4) Educación intermedia, culmino estudios

			técnicos o tecnológicos (5) Educación superior, culmino estudios universitarios o de posgrado (6)
Ocupación	Actividad a la que se dedica una persona como oficio	Cualitativa nominal	a. Hogar(0) b. Agricultura (1) c. Construcción(2) d.3 (Minería) e.Comerciant e(4) f. Oficios varios(5) g. Otros(6) h. ND (No hay dato
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
Exposición	Contacto con agentes que se reconocen como críticos para el desarrollo de la enfermedad	Cualitativa nominal	N (0) Humo de tabaco como fumador directo (1) Humo de tabaco como fumador de segunda mano (2) Humo producto de la combustión de leña (3) Humos y gases

			ocupacionales (4)
Estatus de Tabaquismo	El paciente fuma o no fuma actualmente	Cualitativa nominal	No dato (0) Activo (1) Ex fumador (2)
Índice tabáquico	Número de referencia que refleja el promedio de consumo de tabaco en un individuo	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
Clasificación GOLD	Clasificación espirométrica	Cualitativa ordinal	No dato (0) A (1) B (2) C (3) D (4)
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
VEF1%	porcentaje del predico del volumen espiratorio forzado en el primer segundo	Cuantitativa discreta	Números naturales
Respuesta significativa al BD	Cambio en el VEF 1>12%	Cualitativa nominal	No (0) Sí (1)
Respuesta muy significativa al BD	Cambio en el VEF1>15%	Cualitativa nominal	No (0) Sí (1)
Comorbilidades	La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales activas al momento del diagnóstico de la enfermedad de interés en el sujeto de estudio.	Cualitativa nominal	No (0) No hay dato (1) Cardiopatía (2) HTA (3) DM (4) Enfermedad arterial periférica (5) Obesidad (6) Reflujo gastroesofágico (7) Hipertensión pulmonar (8)

			Disfagia – Trastorno deglutorio (9) Trastorno neurológico (10) Trastorno hematológico (11) Neoplasia sólida (12) Neoplasia hematológica (13) Trastorno reumatológico (14) Trastorno psiquiátrico (15)
Índice de Comorbilidad de Charlson	Escala que predice mortalidad a diez años	Cuantitativa discreta	Números naturales. (1 a 36)
Antecedentes patológicos de base de importancia	Antecedente de TBC o Asma	Cualitativa nominal	No dato (0) TBC (1) Asma (2)
Oxígenorrequiriente	Usuario de oxígeno domiciliario	Cualitativa nominal	No (1) Sí (2)
Uso de Inhaladores	Uso de inhaladores ambulatoriamente	Cualitativa nominal	Broncodilatadores de corta acción (1) Broncodilatadores de larga acción (2) Corticoide inhalado (3) Broncodilatadores de corta acción + corticoide inhalado (4)

			LABA/CSI o LAMA/CSI (5) Triple terapia = LABA/LAMA/CSI (6)
Disnea	Sensación subjetiva de dificultad respiratoria	Cuantitativa ordinal	0 Leve 1 moderada 2 Severa
Tos	Movimiento convulsivo y sonoro del aparato respiratorio	Cualitativa nominal	No dato (0) No (1) Sí, leve intensidad (2) Moderada intensidad (3) Severa (4)
Producción de esputo	Expectoración de secreciones provenientes de la vía respiratoria	Cualitativa dicotómica	No dato (0) No (1) Sí (2)
Purulencia del esputo	Aumento de la purulencia del esputo respecto al basal	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Fiebre	Referida por el paciente u objetificada como $T > 38^{\circ}\text{C}$	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Sibilancias	Ruido respiratorio musical que se encuentra con mayor frecuencia en la espiración	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Requerimiento de oxígeno	Necesidad de uso de oxígeno suplementario durante la hospitalización por sistemas no ventilación mecánica	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Requerimiento de antibiótico	Uso de antibiótico durante la hospitalización	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)

Antibiótico recibido	Si recibió antibiótico, registre la primera terapia antimicrobiana propuesta	Cualitativa nominal	Ampicilina Sulbactam (1) Piperacilina Tazobactam (2) Clarithromicina (3) Doxiciclina (4) Ciprofloxacina (5) Ceftriaxona (6) Vancomicina (7) Meropenem (8) Otros (9)
Requerimiento de anticoagulación	Uso de heparinas a dosis de anticoagulación durante la hospitalización	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Uso de corticoide	Uso de corticosteroide inhalado o intravenoso durante la hospitalización	Cualitativa nominal	No (1) Sí – CSI (2) Sí – CSIV (3) Sí – CSVO (4)
Uso broncodilatadores	Uso de moléculas broncodilatadoras durante la hospitalización	Cualitativa nominal	No (1) Sí – SABA (2) Sí – SAMA (3) Sí – SABA + SAMA (4)
Insuficiencia respiratoria	PaO ₂ < 60 mmHg y una PaCO ₂ > 45 mmHg, respirando aire ambiente a nivel del mar (FiO ₂ 21%).	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Ingreso a UCI	Requerimiento de manejo en unidad de cuidado crítico	Cualitativa dicotómica	No (1) Sí (2)
Requerimiento de VMNI	Requerimiento de ventilación	Cualitativa dicotómica	No (0) Sí (1)
Requerimiento de VMI		Cualitativa	No (0) Sí (1)

		dicotómica	
Alteración del estado de consciencia al ingreso		Cualitativa dicotómica	No (0) Sí (1)
Inestabilidad hemodinámica	Requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM <90 mmHg	Cualitativa dicotómica	No (0) Sí (1)
Complicaciones		Cualitativa nominal	Falla cardíaca derecha(1), neumotórax (2), tromboembolismo pulmonar (3), infecciones asociadas al cuidado de la salud (4), paro(5) TEP (6) Otros (7)
Muerte	Fallecimiento durante la hospitalización	Cualitativa dicotómica	No (0) Sí (1)
PH	al ingreso	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
Presión parcial de Co2 en sangre arterial	al ingreso	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
Presión parcial de oxígeno arterial	al ingreso	Cuantitativa continua	Números racionales positivos

FiO2	Fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa discreta	Números racionales positivos
PaFI	Relación presión parcial de oxígeno /Fracción inspirado de oxígeno.	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
Hemoglobina	Nivel de Hemoglobina al ingreso	Cuantitativa continua	Números racionales positivos
Eosinófilos	Conteo absoluto de eosinófilos en hemograma al ingreso	Cualitativa	Números naturales.
Leucocitos	Conteo absoluto de leucocitos en hemograma al ingreso	Cuantitativa discreta	Números naturales.
Neutrofilos	Conteo absoluto de neutrófilos en hemograma al ingreso	Cuantitativa discreta	Números naturales.
Linfocitos	Conteo absoluto de linfocitos en hemograma al ingreso	Cuantitativa discreta	Números naturales.
Plaquetas	Conteo absoluto de plaquetas en hemograma al ingreso	Cuantitativa discreta	Números naturales.
PCR	Proteína c reactiva sérica al ingreso	Cuantitativa discreta	Números naturales.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantitativa discreta	Números naturales.
Hallazgos imagenológicos	Patrones radiológicos evidenciados en radiografía de tórax o tomografía computarizada de tórax		Enfisema (1) Engrosamiento bronquial (2) Bulas (3) Bronquiectasias (4) Reticulaciones (5)

			Mosaico de atenuación (6) Opacidades en vidrio esmerilado (7) Hiperinsuflación (8) Nódulos pulmonares (9) Fibrosis pulmonar (10) Cardiomegalia (11) Dm de la arteria pulmonar >30 mm (12) Otras (13)
Inhaladores al egreso			SABA (1) SAMA(2) CSI (3) LABA (4) LAMA (5)

Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación clínica fue adherente tanto en su diseño como en la ejecución a las regulaciones nacionales e internacionales existentes en cuanto a investigación biomédica, siguiendo los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización y los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Con respecto a los principios éticos de investigación y lineamiento con las pautas establecidas por la OMS en 1991 se realizan las siguientes aclaraciones: 1) Al no realizarse intervenciones en pacientes, modificar su práctica de atención clínica o de alguna manera intervenir en la evolución y los desenlaces (se analizan datos de pacientes que ya fueron atendidos), no existe espacio para posibles intervenciones de riesgo para el paciente (preservación del principio de beneficencia y no maleficiencia en su elemento común de no exponer el paciente a riesgo); 2) El respeto de los participantes, en conexión además con la confidencialidad, son protegidos y asegurados también por este estudio pues no se recolecta información sensible de los pacientes que les pueda generar estigmatización, además de que la base de datos no incluye de ninguna forma identificadores personales

(nombre, dirección de residencia, teléfono) con los cuales se pueda individualizar a quien corresponde cada registro, todo ello se encuentra amparado en lo reglamentado en la Ley Estatutaria 1581 de 2012, Decreto 1377 de 2013 y Resolución de Rectoría No. 1227 de agosto 22 de 2013, sobre el tratamiento de datos personales, 3) el objetivo mismo del estudio no solamente asegura el respeto por el principio de justicia sino que busca su realización de manera activa teniendo en cuenta los lineamientos de la OMS mencionados: "...Deben diseñarse estudios para obtener conocimiento que beneficie a la clase de personas de las cuales los sujetos son representativos...", ya que la finalidad misma de este protocolo es obtener conocimiento y poder ofrecer a futuros pacientes la posibilidad de mejoramiento en las estrategias diagnósticas y terapéuticas a las cuales son sometidos.

Según los criterios consignados en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se considera que el presente protocolo de investigación clasifica como un estudio "sin riesgo" pues cumple los criterios establecidos: emplear un método de investigación retrospectivo y no realizar ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Como es un estudio retrospectivo, los datos para diligenciar cada una de las variables se tomarán de la historia clínica digital de cada paciente, con los respectivos avales de los comités de Ética de la Universidad y del Hospital Universitario de Santander. No se solicitarán los datos de identificación del paciente (Nombre, apellidos o número de identificación). Se solicitará una base de datos con los diagnósticos codificados por el CIE 10 y las variables a estudiar, manteniendo de forma anónima a cada sujeto incluido en el estudio. Así mismo por ser una investigación sin riesgo puede ser amparada por el parágrafo primero del artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 para dispensar al investigador de la obtención de consentimiento informado. La protección de la identidad de los sujetos de la investigación que garantizará la confidencialidad de los datos, será inclusive posterior al estudio, ya que estos datos no serán suministrados a terceros. La información se almacenará en formato digital bajo la custodia de del director del proyecto de investigación y la unidad académica del departamento de Medicina Interna.

Luego de la toma de datos, se registrará la información en un instrumento digital (cuestionario), y se llevará a doble base de datos. En la base de datos se codificarán cada uno de los participantes, garantizando absoluta confidencialidad, privacidad y anonimato, según la ley 1581 del 2012, Decreto 1377 de 2013 e igualmente se protegerán los datos personales, dando el cumplimiento a la resolución de Rectoría de la UIS 1227 del 2013. Las encuestas permanecerán en un medio electrónico, bajo custodia de la Universidad industrial de Santander (Escuela de Medicina, Departamento de Medicina Interna), bajo las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia y consignadas en la Resolución 1995 de 1999; Los resultados serán presentados al Hospital Universitario de Santander y a la Universidad Industrial de Santander para análisis interno y posible determinación de refuerzos o implementación de medidas de intervención que controlen los factores de riesgo modificables en la atención oportuna de estos usuarios

Por último, este trabajo fue sometido para aprobación de los Comités de Ética de la Universidad Industrial de Santander, del Hospital Universitario de Santander.

Fortalezas y Generación de nuevo conocimiento

- **Factible:** Se trata de un estudio observacional en pacientes con diagnóstico de EPOC exacerbado que sean atendidos en el Hospital Universitario de Santander con atención de urgencias y servicio de neumología, entre el Enero 1 de 2014 y Diciembre 31 del 2019, con confirmación espirométrica de EPOC de acuerdo con las pautas internacionales. No se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos, por lo cual constituye una investigación sin riesgo.
- **Interesante y Novedoso:** No existen estudios en el país sobre la prevalencia o las características de las exacerbaciones graves por EPOC, tampoco sobre las diferencias de sexo en la presentación clínica de esta entidad y sus desenlaces.
- **Ética:** Se trabajará únicamente con historias clínicas, no existen riesgos inaceptables a la vida de nadie ni invasión a la privacidad.
- **Relevante:** Tomando en cuenta el impacto social y económico de la enfermedad identificar características distintivas, factores asociados a peor pronóstico o posibles sesgos a la hora del diagnóstico permitiría ampliar posteriormente el estudio de sus posibles causas con el valor agregado de poder definir prioridades de atención y asignación de recursos en servicios de salud

Debilidades

- Puesto que es un estudio retrospectivo existirán dificultades para proveer una recolección exacta de datos en razón de que el registro de los mismo se llevó a cabo sin la intención expresa de satisfacer este protocolo. Así, muchos pacientes y variables serán excluidos por presentar datos incompletos o ausentes, estarán presentes sesgos de información, registro y memoria.

RESULTADOS

Se solicitó la base de datos de los pacientes atendidos en un laboratorio de función pulmonar del centro de estudio. Fueron suministrados 1050 pacientes de los cuales 162 fueron clasificados con patrón obstructivo según la espirometría y 81 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1).

Del total de pacientes, el 35.8% eran mujeres, con una edad promedio de $71.55 \pm 9,41$ (Media \pm DS), años y los hombres de $71.4 \pm 8,75$ años. El lugar de residencia tuvo un comportamiento similar entre ambos grupos, de la totalidad de la muestra, el 64% residían en zona rural y 36% en zona urbana. El 85% de los pacientes pertenecían a estratos sociales bajos (1 y 2) y 80% tenían nivel educativo bajo (escolaridad nula o primaria). Con respecto a los antecedentes laborales, el 68% de las mujeres se dedicaban al hogar frente al 12.5% de los hombres. Las labores más frecuentes en el grupo masculino fueron agricultura (33.3%), oficios varios de forma independiente (16.7%) y construcción (10.4%). (Tabla 1).

En lo referente al antecedente exposicional los hombres presentaron una mayor prevalencia de tabaquismo con respecto a las mujeres (83% vs 48.28%; OR: 5,11, $p = 0.0013$); mientras que ellas tuvieron mayor prevalencia de exposición a combustión de biomasa (96,2% de probabilidad en el grupo femenino vs 3,8% en el masculino, OR:24, $p < 0.0001$), adicionalmente un 55.2% del grupo femenino tuvo exposición al humo de tabaco ya fuera de forma directa o de segunda mano. Se registró exposición laboral a gases solo en el sexo masculino (15% de ellos, OR:1,65, $p = 0,023$) (Tabla 2).

Las comorbilidades más frecuentes fueron las asociadas a enfermedades cardiovasculares: 49.4% de los pacientes tenían cardiopatías, y el 70.4% tenían hipertensión arterial. El antecedente de tuberculosis estuvo presente en el 15% de los casos, por otro lado, el diagnóstico concomitante de asma se encontró en el 20.7% de las mujeres y 9.6% de los hombres ($p = 0.17$). En promedio el índice de Charlson fue de 4. (Tabla 2). El 22% de los pacientes eran oxígeno-requirientes, el 34% usaban broncodilatadores de corta acción y el 10% empleaban broncodilatadores de larga acción.

En cuanto al grado de obstrucción al flujo de aire medido, se observó para ambos grupos una predominancia de obstrucciones severas (GOLD 3 y 4), encontrándose en el 75.9% de las mujeres y el 72% de los hombres. Las mujeres se asociaron con un promedio menor de VEF1 (0.68 vs 0.88, $p = 0.013$), sin embargo, no hubo diferencia en el VEF1% entre mujeres y hombres (40% vs 32.5%; $p = 0.28$). No hubo diferencia en la respuesta al broncodilatador entre los grupos ($p = 0.6$). (Tabla 3).

Los pacientes de ambos sexos cursaron con cuadros clínicos de 5 días, en promedio, antes de consultar al servicio de urgencias. La tos (91%) y disnea severa (73%) fueron los síntomas predominantes sin diferencias significativas entre grupos. La proporción de pacientes con producción de esputo fue similar, sin embargo, el aumento de la purulencia de esputo fue mayor en el sexo femenino (80% vs 61.5%; $p = 0.126$). El 53% de los pacientes ingresó con criterios de insuficiencia respiratoria. El número de exacerbaciones promedio por año fue de 1, sin diferencias entre los grupos.

En la clasificación de la severidad de la AEPOC se encontró que la mayoría de los pacientes se encontraban en puntajes BAP uno (1) (56.79%) y cero (0) (38.27%). De igual forma, la

mayor proporción de pacientes se encontraba en clase BAP tres (3) (56.79%) y dos (2) (27.16%) sin diferencias entre mujeres y hombres ($p=0.97$).

El pH en gases arteriales promedio de la muestra fue de 7.37 (DE \pm 0.07) con una PaFiO₂ media de 216.5 (DE 122.97). Los valores de hemoglobina fueron mayores en hombres que en mujeres (14.1 vs 13.08; $p=0.018$), al igual que la PCR media (41.95 vs 19.2; $p=0.17$). Los demás resultados de laboratorios se encontraron dentro de los rangos de referencia normal y no presentaron diferencias entre los grupos. Ver tabla 4

Los hallazgos de imagen radiológica más frecuentes fueron en orden de frecuencia, atrapamiento aéreo (42.31%), bronquiectasias (32%), enfisema (30.77%), engrosamiento bronquial (27%) y fibrosis pulmonar (25%). La proporción de hombres con hallazgo positivo de enfisema fue mayor que en mujeres (35.29% vs 22.22%; $p=0.23$), similar que en el hallazgo de bulas pulmonares (27% vs 15%; $p=0.21$) y mosaico de atenuación (8% vs 0%; $p=0.13$). Mientras que las reticulaciones (14.81% vs 3.92%; $p=0.1$) y nódulos pulmonares (14.81% vs 5.88%; $p=0.2$) fueron más prevalentes en el grupo de mujeres.

En cuanto al tratamiento intrahospitalario el 100% de los pacientes recibieron broncodilatadores de corta acción, siendo más frecuente el uso combinado de estos con los broncodilatadores de larga acción (55.6%). Los corticoesteroides inhalados (CSI) fueron usados predominante en las mujeres (72.4%) y solo en el 48% de los hombres ($p=0.023$). El 90.12% de los pacientes requirió cubrimiento antibiótico y al 23.6% se le realizó algún cambio. Los antibióticos más utilizados fueron ampicilina sulbactam y piperacilina tazobactam. El uso de vancomicina y meropenem solo se reportó en el grupo de hombres. (Figura 8).

El 25.9% de los pacientes requirieron ingreso a UCI, sin diferencia entre grupos. En el 44.4% fue necesario el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y en el 14.8% ventilación mecánica invasiva (VMI). La media de estancia hospitalaria fue de siete días (7), sin diferencias significativas. El 3.7% de los pacientes fallecieron durante la atención médica. La complicación más frecuentemente reportada fue la insuficiencia cardiaca (11.1%), seguido de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, las cuales fueron más prevalentes en los hombres (12.8% vs 4%; $p=0.225$) (Tabla 3).

Al egreso, el manejo ambulatorio instaura más frecuentemente fueron los inhaladores antimuscarínicos de acción corta (87%) y los corticoides inhalados (63.8%). Los broncodilatadores de acción larga fueron más frecuentemente indicados en mujeres, incluyendo antimuscarínicos de acción larga (42% vs 29%; $p=0.28$) y agonistas adrenérgicos de acción larga (42% vs 36%; $p=0.61$). (Figura 9).

En el análisis bivariado, el sexo masculino se relacionó con mayor prevalencia de exposición a tabaquismo como fumador directo (OR 5.11, IC 1,84-14,23; $p=0.0013$) y a gases ocupacionales (OR 1.65; $p=0.023$). La probabilidad de contar con antecedente de exposición a combustión de biomasa en el sexo masculino fue de 3.8% (OR 0.042 IC 0.09-0.19). Además, la probabilidad de uso de corticoides inhalados en hombres fue de 23.07% (OR 0.3 IC 0.11-0.85). Con respecto a los paraclínicos, el sexo masculino tuvo relación con mayores niveles de hemoglobina, siendo la probabilidad de encontrar valores mayores a 14.5 del 82.6% en este grupo (OR 4.75 IC 1.44-15.66). (Tabla 5)

Discusión

El rol que cumple el sexo en la EPOC cada vez se discute con más frecuencia a nivel mundial, tomándose como determinante en el desarrollo de la historia natural de la enfermedad, incluyendo las exacerbaciones. Este es el primer estudio en la región que caracteriza las AEPOC, a través, de un enfoque por sexo en pacientes diagnosticados mediante espirometría, y excluidas otras causas que pudiesen resultar en factores de confusión, como las neumonías bacterianas, encontrando que existen diferencias en las características entre hombres y mujeres.

A pesar de que la prevalencia general de la EPOC en la región es mayor en el género masculino (H: 13.6 %; M: 6.6 %)(2), en la literatura mundial se ha venido reportando un cambio en el comportamiento de la distribución de los pacientes con EPOC que se hospitalizan por exacerbación y aquellos que se complican intrahospitalariamente, trabajos como los de Cydulka en EEUU (24) y JR SA (25) en Dinamarca reportan una predominancia del grupo femenino en esta población, incluso en la serie local de Morantes - Caballero del 2019 (26) se describió esta tendencia. Sin embargo en nuestro trabajo encontramos un comportamiento contrario, con mayor proporción de hombres que se exacerban, en concordancia con lo descrito en otras series españolas y turcas, así como en la única fuente disponible en nuestro hospital (27-29)

De acuerdo al mayor estudio realizado en nuestro país (2) la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC en el grupo por encima de los 60 años independiente del sexo; en este estudio la edad promedio fue de 72 años, consistente con lo reportado, por el contrario en las series del primer mundo parecer haber una tendencia hacia las exacerbaciones a edades más tempranas en las mujeres (25,23,30)

Al analizar las ocupaciones, el 24% de las mujeres se dedicaban a oficios relacionados con el campo frente al 33% de los hombres, no obstante cuando se evalúa la distribución demográfica Colombiana, el 95.6 % de las mujeres que viven en zonas rurales se dedican a trabajos domésticos (31), lo que en parte explicaría que, aún en presencia de clases funcionales equivalentemente comprometidas, las mujeres continúen realizando sus labores; adicionalmente esta característica también explica la exposición prácticamente universal de las mujeres a la combustión de biomasa.

La historia exposicional de nuestros pacientes resultó compatible con lo descrito clásicamente en la literatura, aproximadamente la mitad de las mujeres tenían antecedente de exposición al humo de tabaco, ya fuese como fumadoras directas o de segunda mano, mientras que el 85% de los hombres estuvieron expuestos al humo de tabaco de manera directa, lo cual es consistente con lo reportado en anteriores trabajos (2,15,27). Llamativamente al momento de evaluar la presencia de tabaquismo activo, proporcionalmente el doble de mujeres continuaba fumando en relación a los hombres. Una de las razones que se han propuesto para el incremento de la incidencia de EPOC en las mujeres, es el aumento en el consumo de tabaco (32), sin embargo, en los países

subdesarrollados se deben tener en cuenta otros factores de riesgo como la exposición crónica a derivados de la combustión de la leña, precisamente en nuestro estudio encontramos una prevalencia en las mujeres de casi tres veces la de los hombres mostrando significancia estadística, solamente otro estudio (27) evaluaba este ítem, reportando prevalencias similares en hombres y mujeres (aproximadamente la mitad de la muestra), contrariamente la prevalencia en población con EPOC estable en nuestro medio llega apenas al 60% (2).

La severidad de la EPOC, fue la misma en ambos grupos, el 72 % de los pacientes se encontraban en los estadios 3 y 4 de la clasificación GOLD, muy diferente al comportamiento poblacional general en donde la mayor parte de los pacientes se encuentra en los grupos 1 y 2, (2,15). Sin embargo, el uso de inhaladores de larga acción, como terapia controladora, fue deficiente, en ambos grupos, un dato que no deja de resultar preocupante y que ha sido reseñado en trabajos anteriores como una posible causa coadyuvante en la incidencia de exacerbaciones (28).

Si bien no existen estudios previos que reporten la respuesta al broncodilatador de los pacientes con EPOC, dentro de nuestros resultados resaltamos la prevalencia de casi el 40% de una respuesta muy significativa al BD dentro de la muestra, sin predominancia por sexo, lo cual podría estar en relación al marcado deterioro de la función pulmonar en nuestros pacientes, y que además demuestra indudablemente el beneficio potencial de la terapia broncodilatadora en esta población.

En lo concerniente a las presencia de comorbilidades, la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial (HTA) fueron las comorbilidades más prevalentes, hallazgo que concuerda con lo reportado en la literatura ya que comparten los mismos factores de riesgo que la EPOC (27,33). El 15% de los paciente tenía el antecedente de tuberculosis (TBC), y si bien es una prevalencia inferior a la reportado en el estudio PREPOCOL (2), en donde fue de 25.8%, la cifras continúa siendo más del doble de la prevalencia reportada en los grupos clásicos de alto riesgo como los presos (6,7%), afrodescendientes (5,3%), indígenas (5,2%) y migrantes (4,5%), corroborando los hallazgos del estudio mencionado previamente en donde la historia de tuberculosis fue el segundo factor de riesgo de EPOC. Asimismo, la razón hombre: mujer fue casi 1: 1 mientras que los datos reportados para la población general en nuestro país donde la relación es casi 2:1 (34).

La prevalencia de asma fue del 20%, también menor a lo reportado en la literatura, como en el estudio de Bade et al. donde el 39 % de las mujeres y el 17 % de los hombres tuvieron esta patología concomitante (23).

La presencia de comorbilidades también se asoció con el incremento de días de estancia hospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica y aumento del número de exacerbaciones al año (29,35).

El promedio de exacerbaciones/año fue similar en ambos grupos al contrario de lo reportado en otras series como la de Kilic et al (27,36,37), y que se había explicado como consecuencia de las diferencias anatómicas entre grupos, que predisponen a las mujeres a mayores infecciones de tipo viral, siendo estas las responsables de hasta más de la mitad de las AEPOC (38). Estudios previos además describen que las mujeres se exacerbaban con niveles comparativamente menores de obstrucción (28). También, se ha descrito que las mujeres suelen cursar con una mayor declinación de la función pulmonar (25); hallazgos corroborados en nuestra serie.

Otro factor a considerar es el estrato socioeconómico; una tercera parte de nuestros pacientes residían en zonas rurales, en donde existe un alto índice de pobreza; lo que se relaciona con peores condiciones de higiene, dificultades de acceso a programas de promoción y prevención (por ejemplo: vacunación), y aumento de la exposición a microorganismos (38).

La literatura recomienda que las AEPOC sean intervenidas en un lapso inferior a 72 horas desde la aparición de síntomas, para disminuir el tiempo de recuperación y el riesgo de hospitalización (39); no obstante, en nuestro estudio el promedio fue de 5 días independiente del sexo. Se considera que una inadecuada educación a los pacientes en torno a cuándo consultar, el bajo nivel educativo, las barreras de acceso geográficas y socioeconómicas a servicios de salud, entre otras, son las responsables de la consulta tardía.

Lo anterior se vio reflejado en el tiempo de estancia hospitalaria, que en promedio fue de 7 días (IQR: 6). A nivel mundial, los resultados han sido muy dispares cuando se agrupa por sexos, con estancias hospitalarias en las mujeres que varían desde los 3 días en datos estadounidenses (23) hasta 47.82 en un estudio turco (27). A nivel general, el tiempo de hospitalización estuvo por debajo de lo reportado a nivel local por Santamaría et al. con un promedio general de 12.27 días (29), y en concordancia a lo referido por la Auditoría Europea de EPOC quienes encontraron un promedio de hospitalización de $8,7 \pm 8,3$ días (40).

El mejor predictor de sobreinfección bacteriana es el aumento de la purulencia del esputo (41,42), hallazgo reportado en nuestro estudio hasta en el 80% de las mujeres, y que aunado a la presencia de fiebre en prácticamente la mitad de los casos, explica en buena medida el uso extendido de antibioticoterapia en casi todos los casos. Vale la pena resaltar que el uso de antimicrobianos en nuestra serie estuvo muy por encima de lo reportado en trabajos locales como el de Santamaría et al en nuestro mismo centro (46,2%) (29) y aún por encima de lo reportado Morantes-Caballero en nuestro medio (64%) (26), estuvo casi tres veces por encima de lo referido en el estudio de Cydulka et al (24), y, en cambio, fue mucho más similar a lo encontrado en otros trabajos como el de Kilic et al (76,10% para mujeres y 88,3% para hombres)(27).

En lo referente a complicaciones el 26 % de nuestros pacientes tuvieron indicación de ingreso a unidades de cuidados intensivos (24% mujeres vs 27% hombres) por encima de lo reportado en Bogotá (26) (14 %) y Turquía (27) (8 % mujeres vs 14 % hombres). El uso de VMNI fue menor a lo referido en el estudio de Morantes – caballero (68 %) (26), seis veces por encima de lo reportado en el estudio de Bade et al (23), JR, SA (25) y Balcells (28); y la prevalencia de VMI significativamente mayor a lo reportado en todas las series revisadas. Es posible que la consulta tardía condicione a estos pacientes a cuadros más graves o que los fenotipos más severos en nuestra población determinen cuadros más severos de insuficiencia respiratoria. Sin embargo, vale la pena mencionar que al evaluar mortalidad esta fue similar a la reportada en los trabajos de Morantes - Caballero (2,4%) (26), menor a la mencionada en la serie estadounidense de Cydulka (5,6%) (24) y similar a la mortalidad en población general de EPOC de PREPOCOL (2).

Si bien la indicación de inicio de VMNI es la presencia de falla respiratoria hipercápnica (Acidemia respiratoria aguda con $\text{pH} < 7,35$ o $\text{CO}_2 > 45$) en ausencia de contraindicaciones claras, no existe un consenso exacto sobre el límite en el cual el beneficio se pierde frente al riesgo de fracaso. En nuestra cohorte 31 pacientes (38,27%) presentaban acidemia ($\text{pH} < 7,35$), 52 pacientes (64,19%) tenían una $\text{pCO}_2 > 45$ mmHg y 30 pacientes (37,03%) cumplían ambos criterios.

De acuerdo con nuestro análisis prácticamente la totalidad de los pacientes que ingresaron a nuestra institución con insuficiencia respiratoria aguda con hipercapnia recibieron algún tipo de modalidad ventilatoria mecánica, con un alto porcentaje de uso de VMNI, sin embargo, es posible que un porcentaje cercano al 10% no hubiese cumplido criterios gasométricos.

Saavedra et al (43) evaluaron 252 pacientes con diagnóstico CIE10 de exacerbación de EPOC en una cohorte descriptiva retrospectiva en el servicio de urgencias del Hospital de San José de Bogotá DC en el período 2011-2012. De los 252 pacientes que ingresaron para el análisis de datos, 28 correspondieron a clasificación BAP-65: I (11.11 %), 146 a BAP-65: II (57.9 %), 70 a BAP-65: III (27.8 %), 7 a BAP-65: IV (2.8 %) y uno a BAP-65: V (0.39 %). Se describió que los días de hospitalización, la necesidad de ventilación mecánica y de manejo en UCI, aumentan a medida que es mayor la clasificación de la escala BAP-65. El uso de VMI en este estudio fue de 3.1%.

En nuestra serie tuvimos una distribución similar para el BAP I y V, pero significativamente mayor para el BAP III (57%), lo cual podría explicar la diferencia importante en el uso de VMI. La mortalidad fue similar.

En cuanto al perfil de laboratorio, se encontró que las mujeres tenían una tendencia a presentar niveles más bajos de hemoglobina, lo cual podría estar relacionado con pérdidas ginecológicas crónicas o déficit nutricionales, resultaría interesante investigar las potenciales implicaciones en los desenlaces de importancia clínica en esta población dado el papel que cumple en la EPOC la poliglobulia como mecanismo compensatorio.

Respecto al tratamiento recibido, la mayoría de los pacientes fueron manejados con corticosteroides orales durante la atención hospitalaria, lo cual representa un cambio favorable respecto su uso, comparado con lo encontrado por el grupo de Santamaría (29) entre 2012 y 2014 en el mismo centro (38 %). Por el contrario, llamativamente. Aunque el manejo con corticosteroides inhalados (CSI) sigue siendo elevado (75 %), los cuales no tienen ningún soporte en el tratamiento AEPOC (44).

El pilar de la terapia ambulatoria de la EPOC son los broncodilatadores de larga acción (44), sin embargo, solo al 20-40 % de la muestra les fueron prescritos al egreso. Los CSI se restringen al a población de exacerbadores frecuentes con evidencia de inflamación tipo TH2 manifestada como un recuento mayor a 300 eosinófilos, adicionalmente el mayor beneficio en la reducción de AEPOC se ha demostrado con combinaciones de broncodilatadores de larga acción. De la muestra analizada, ningún paciente presentaba eosinofilia, pero cerca del 70 % de los pacientes se les indicó CSI como terapia al egreso. La combinación más frecuente ambulatoria fue CSI más anticolinérgicos de acción corta.

Conclusiones

Desde hace algunas décadas, el estudio de la EPOC diferenciado por sexo ha tomado mayor relevancia. La caracterización de las exacerbaciones es importante pues ello podrá contribuir a realizar terapias dirigidas a cada grupo

El presente estudio es, a nuestro entender, el primero en Colombia en caracterizar las exacerbaciones por sexo en pacientes con EPOC.

A pesar de una muestra limitada, encontramos que entre los pacientes hospitalizados por AEPOC grave, el sexo femenino se asoció con una mayor prevalencia de exposición al humo de leña, peor obstrucción del flujo de aire, niveles más bajos de hemoglobina y una mayor probabilidad de uso de corticosteroides inhalados. Adicionalmente, la adherencia deficiente a los protocolos de manejo fue constante. Se necesitan más estudios para explicar las diferencias por sexo de la enfermedad e identificar aspectos que puedan impactar en los desenlaces de importancia clínica, así como asistir en el desarrollo de modelos predictivos.

Datos Demográficos

Variables a estudio	Total		Mujeres (n=29)		Hombres (n=52)	
	Número (n)	Descriptivo	Número (n)	Descriptivo	Número (n)	Descriptivo
Sexo	81	100%	29	35.8%	52	64%
<i>Edad</i>	81	71,49 (9,12)	29	71,55(8,75)	52	71,4 (9,41)
<i>Residencia</i>	81		29		49	
<i>Urbana</i>	52	64,20%	19	65,52%	33	63%
<i>Rural</i>	29	36%	10	34,48%	19	37%
<i>Estrato</i>	79		29		50	
1	42	53%	16	55%	26	53,00%
2	25	32%	8	28%	17	34%
3	10	13%	4	14%	6	12%
4	2	3%	1	3%	1	2,00%
<i>Estado civil</i>	73		26		47	
<i>Soltero, viudo, divorciado</i>	41	56,34%	17	65,38%	24	50%
<i>Unión libre</i>	12	15,50%	2	7,69%	10	20,83%
<i>Casada</i>	20	27%	7	26,92%	13	27,08%
<i>Escolaridad</i>	68					
<i>Ninguna</i>	36	50,70%	13	52%	23	50%
<i>Primaria, completo</i>	21	30%	9	36%	12	26,09%
<i>Básica primaria, completo</i>	8	11%	3	12%	5	10,87%
<i>Básica secundaria, completo</i>	2	2,82%	0	0	2	4,35%
<i>Educación media, completo</i>	1	1,41%	0	0	1	2%
<i>Educación intermedia</i>	0	0	0	0	3	7%
<i>Educación superior</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Ocupación</i>	73		25		48	
<i>Hogar</i>	23	31,50%	17	68%	6	12,50%
<i>Agricultura</i>	22	30%	6	24%	16	33,30%
<i>Construcción</i>	5	6,85%	0	0	5	10,42%
<i>Minería</i>	0		0	0	0	0
<i>Comerciante</i>	2	2,74%	0	0	2	4,17%
<i>Oficios varios</i>	8	10,96%	0	0	8	16,67%
<i>Otros</i>	13	17,81%	2	8%	11	22,92%

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables a estudio	Total		Mujeres (n=29)		Hombres (n=52)		Valor P
	Número (n)	Descriptivo	Número (n)	Descriptivo	Número (n)	Descriptivo	
Exposición	81		29		52		
Humo de tabaco como fumador directo	57	70%	14	48,28%	43	83%	0,0013
Humo de tabaco como fumador de segunda mano	3	3,70%	2	6,90%	1	2%	0,29
Combustión de biomasa	46	57%	27	93%	19	37%	<0,0001
Humos y gases ocupacionales	8	9,88%	0		8	15%	0,023
Estatus de Tabaquismo	67		24		41		0,292
Activo	11	20,37%	4	30,77%	7	17,07%	
Exfumador	43	53,16%	9	69,23%	34	82,93%	
Clasificación espirométrica	81		29		52		0,86
Gold1	5	6%	2	6,90%	3	6%	
Gold2	17	20,90%	5	17,24%	12	23%	
Gold3	31	38,20%	12	41,38%	19	37%	
Gold4	28	34,50%	10	34,48%	18	35%	
VEF1	81	0,77(0,4)	29	0,68(0,26)	52	0,875(0,44)	0,013
VEF1%	81	34% (18%)	29	40% (16%)	52	32,5% (20,5%)	0,28
Respuesta significativa al BD (12%)	14	18,42%	5	17,86%	9	18,75%	0,92
Respuesta muy significativa al BD (15%)	30	39,47%	10	35,71%	20	41,67%	0,6
IT	51	29 (42)	12	8,5 (30)	39	37,5 (50,5)	0,071
Antecedentes de importancia							
Antecedente de asma	11	14%	6	20,69%	5	9,62%	0,17
Antecedente de TBC	12	15%	4	13,79%	8	15%	0,84
Comorbilidades	81		29		52		
Cardiopatía	40	49,38%	14	48%	26	50%	0,83
Hipertensión Arterial	57	70,37%	20	68,97%	37	71%	0,89
Diabetes Mellitus	7	9%	2	6,90%	5	10%	0,67
Enfermedad arterial periférica	5	6,17%	2	6,90%	3	6%	0,84
Obesidad	8	9,88%	5	17,24%	3	6%	0,11

<i>Reflujo Gastroesofágico</i>	3	3,70%	1	3,45%	2	4%	0,93
<i>Hipertensión pulmonar</i>	16	19,75%	5	17,24%	11	21%	0,67
<i>Trastorno deglutorio</i>	2	2,47%	2	6,90%	0		
<i>Trastorno neurológico</i>	4	5%	2	6,90%	2	4%	0,54
<i>Trastorno hematológico no maligno</i>	4	4,94%	1	3,45%	3	6%	0,63
<i>Trastorno hematológico maligno</i>	0		0		0		
<i>Neoplasia sólida</i>	0	0	0		0		
<i>Trastorno reumatológico</i>	3	3,70%	1	3,45%	2	4%	0,92
<i>Trastorno psiquiátrico</i>	3	3,70%	1	3,45%	2	4%	0,92
<i>Índice de Charlson</i>	81	4 (1)	29	4 (1)	52	4 (1)	0,76
<i>Pluripatología</i>	25	31%	9	32,14%	16	30%	0,98
<i>Número de exacerbaciones graves en un año</i>	67	1(1)	28	1(1)	39	1(1)	0,75
<i>Oxígeno-requiriente</i>	18	22,22%	5	17,24%	13	25%	0,42
<i>Inhaladores</i>	53		21		32		0,84
<i>Broncodilatadores de corta acción</i>	20	34%	8	35%	11	33,33%	
<i>Broncodilatadores de larga acción</i>	6	10%	3	13%	3	8%	
<i>Corticoide inhalado</i>	0	0	0	0	0	0	
<i>SABD + LABD</i>	17	29%	7	30%	10	27,78%	
<i>SABD + CSI</i>	6	10%	1	4%	5	13,89%	
<i>Triple terapia</i>	4	7%	2	9%	2	5,56%	

Tabla 2. Aspectos relevantes de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

Presentación Clínica

Variables a estudio	Mujeres (n=29)		Hombres (n=52)		Valor P		
	Número (n)	Descriptivo	Número (n)	Descriptivo			
<i>N° de días de enfermedad ante de consultar</i>	79	5(4)	27	5(4)	52	6(4)	0,396
<i>Fiebre</i>	41	51%	17	58,62%	24	46%	0,28
<i>Disnea</i>	81		29		52		0,34
<i>Leve</i>	3	3,70%	2	6,90%	1	2%	
<i>Moderada</i>	19	23%	7	24,14%	12	23%	
<i>Severa</i>	59	73%	20	68,97%	39	75%	
<i>Tos</i>	74	91%	25	86%	49	94%	0,23
<i>Producción de esputo</i>	56	69,14%	20	68,97%	36	69%	0,92
<i>Aumento purulencia del esputo</i>	40	67,80%	16	80,00%	24	61,54%	0,126
<i>Sibilancias</i>	37	45,68%	13	44,83%	24	46%	0,9
<i>Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico</i>	81	0,96 (0,54)	29	0,92(0,53)	52	0,98(0,55)	0,68
<i>Requerimiento de oxígeno</i>	71	87,65%	24	82,76%	47	90%	0,32
<i>Recibieron antibiótico</i>	73	90,12%	27	93,10%	46	88%	0,49
<i>Ampicilina Sulbactam</i>	50	69%	20	74%	30	66,67%	0,5
<i>Piperacilina Tazobactam</i>	31	42,47%	9	33,33%	22	47,82	0,22
<i>Claritromicina</i>	18	24,66%	6	22%	1	12%	0,71
<i>Doxiciclina</i>	8	11%	2	7,41%	6	13,04%	0,32
<i>Ciprofloxacina</i>	2	2,74%	1	3,70%	1	2,17%	0,7
<i>Ceftriaxona</i>	5	6,85%	3	11,11%	2	4,35%	0,27
<i>Vancomicina</i>	2	2,74%	0		2	4,35%	0,05
<i>Meropenem</i>	5	6,85%	0		5	10,87%	0,109
<i>Otros</i>	1		0		1	9,09%	0,36
<i>Requirió cambio</i>	17	23,61%	6	23%	11	24%	0,93
<i>Uso de corticoide</i>							
<i>CSI</i>	46	56,79%	21	72,41%	25	48%	0,023
<i>CSIV</i>	40	49%	16	57,14%	23	44%	0,21
<i>CSVO</i>	56	69,14%	20	68,97%	36	69%	0,98
<i>Uso de broncodilatadores</i>	81		28		50		0,55

Sólo SABA	4	4,94%	1	3,45%	3	6%	
Sólo SAMA	32	39,51%	13	44,82%	19	37%	
SABA + SAMA	45	55,56%	15	52,72%	30	58%	
Insuficiencia respiratoria al ingreso	43	53,09%	16	55,17%	27	52%	0,77
Alteración del estado de consciencia	7	8,64%	3	10,34%	4	8%	0,69
Inestabilidad hemodinámica	7	8,64%	3	10,34%	4	8%	0,69
Requerimiento de UCI	21	25,93%	7	24%	14	27%	0,78
Requerimiento de VMNI	36	44,44%	13	44,82%	23	44%	0,95
Requerimiento de VMI			5	17,24%	7	14%	0,64
Mortalidad intrahospitalaria							
Sí	3	3,70%	1	3,44%	2	3,84%	0,6
Días de estancia Hospitalaria	75	7 (6)	25	9(6)	50	7(7)	0,81
Complicaciones	19	25,68%	7	25,93%	12	25,53%	0,97
Falla cardíaca derecha	9	11,11%	4	13,79%	5	9,62	0,52
TEP	0		0		0		
Neumotórax	2		1	4,00%	1	2,17%	0,64
Infecciones asociadas al cuidado de la salud	7	10%	1	4,00%	6	12,77%	0,225
Parada cardíaca/Necesidad de RCP	4		2	7,41%	2	4,26%	0,56
Otros	8	11,11	3	12%	5	10,64	0,57
Inhaladores al egreso							
SABA	12	17,65%	4	16,67%	8	18,18%	0,87
SAMA	60	87%	20	83,33%	40	88,89%	0,52
CSI	44	63,77%	16	66,67%	28	62,2	0,71
LAMA	23	33,33%	10	42%	13	29%	0,28
LABA	26	37,68%	10	42%	16	36%	0,61
Fueron remitidos			2	22%	1	9.09%	
BAP-65							
Clase							
I	17	11,11%	3	10%	6	11,54%	0,97
II	22	27,16%	8	28%	14	26,92%	

<i>III</i>	46	56,79%	17	59%	29	55,77%	
<i>IV</i>	3	3,70%	0	0%	3	5,77%	
<i>V</i>	1	1,23%	1	3%	0	0	
<i>BAP</i>							
<i>0</i>	31	38,27%	11	37,93%	20	38,46%	0,98
<i>1</i>	46	56,79%	17	58,62%	29	55,77%	
<i>2</i>	2	2,47%	0	0	2	3,85%	
<i>3</i>	2	2,47%	1	3,45%	1	1,92%	

Tabla 3. Características basales de los pacientes, requerimientos intrahospitalarios y complicaciones. UCI: Unidad de cuidados intensivos; VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Pruebas de laboratorio e Imágenes

Variables a estudio	Mujeres (n=29)		Hombres (n=52)		Valor P		
	Número (n)	Descriptivo	Número (n)	Descriptivo			
<i>Variables gasométricas</i>							
pH	80	7,37(0,07)	29	7.35 (0.07)	51	7.37 (0.09)	0,45
pCO2	80	50,5(23,1)	29	50,7(26,1)	51	50,9 (23,2)	0,92
pO2	80	67,5 (25,25)	29	73,6 (21,3)	51	65,5 (26,5)	0,64
FiO2	80	0,32(0,12)	29	0,32(0,2)	51	0,32(0,12)	0,55
PaFi	80	216,5 (122,97)	29	221 (70,57)	51	211,25 (137,8)	0,84
<i>Hemograma</i>	80						
Hemoglobina	80	13,82 (1,88)	28	13,08(1,37)	52	14,1(2,9)	0,018
Leucocitos	80	10740 (7130)	28	10400 (6530)	50	11495 (8170)	0,26
Linfocitos	80	1230 (920)	28	1170 (753,5)	52	1273,5 (923)	0,82
Eosinófilos	80	30(150)	28	30 (156,5)	52	35 (150)	0,77
Neutrófilos	80	8497 (6638)	28	7952 (5395)	52	8733,5 (7180,5)	0,32
Rel neut/linf	80	6,85(6,53)	28	7,95 (4,30)	52	6,68 (7,78)	0,76
Plaquetas	80	258787,5 (92358,37)	28	268142,9 (92018)	52	253750 (93040,97)	0,25
PCR	79	28,8 (123)	27	19,2 (68)	52	41,95(129,15)	0,17
<i>Hallazgos imagenológicos</i>	78						
Enfisema	24	30,77%	6	22,22%	18	35,29%	0,23
Engrosamiento bronquial/ Engrosamiento de la vía aérea	21	27%	7	25,93%	14	27,45%	0,88
Bulas	18	23%	4	15%	14	27%	0,21
Bronquiectasias	25	32%	7	25,93%	18	35%	0,4
Reticulaciones	6	8%	4	14,81%	2	3,92%	0,1
Mosaico de atenuación	4	5,13%	0		4	8%	0,13
Opacidades en vidrio esmerilado	6	7,69%	3	11,11%	3	5,88%	0,42
Hiperinsuflación	33	42,31%	11	40,74%	22	43%	0,83
Nódulo pulmonar	7	8,97%	4	14,81%	3	5,88%	0,2
Fibrosis pulmonar	20	25,64%	5	18,52%	15	29%	0,29

<i>Cardiomegalia</i>	14	17,95%	6	22,20%	8	15,69%	0,47
<i>Dm de la AP >30 mm</i>	4	5,13%	1	3,70%	3	5,88%	0,67
<i>Otras</i>			3	33.3%	3	27.7%	0.61
<i>Ecocardiograma</i>	47						
<i>FEVI</i>	47	60% (7%)	18	61%(2%)	29	60% (5%)	0,14

Tabla 4. Variables paraclínica de los pacientes en el estudio. pCO2: Presión parcial de Co2, pO2: presión parcial de oxígeno, FiO2: Fracción inspirada de oxígeno, PaFi: Relación pO2/FiO2. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Variable	OR	IC	p-Value
<i>Humo de tabaco como fumador directo</i>	5,11	1,84-14,23	0,002
<i>Exposición a combustión de biomasa</i>	0,042	0,09-0,19	<0,0001
<i>Hb mayor a 14,5</i>	4,75	1,44-15,66	0,018
<i>VEF1</i>	9,08	1,58-52	0,0013
<i>Uso de CSI</i>	0,30	011-0,85	0,023

Tabla 5: Análisis bivariado de los factores asociados con el sexo en los pacientes que con exacerbación grave de EPOC

Figuras

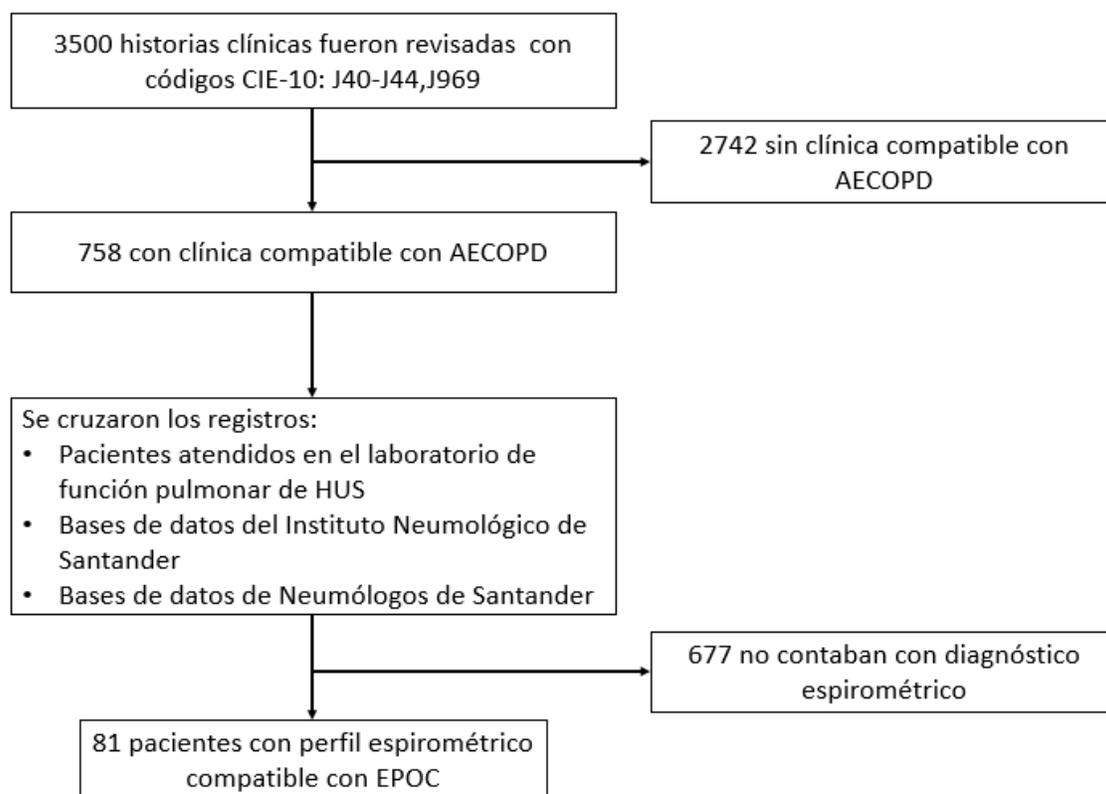


Figura 1. Flujograma

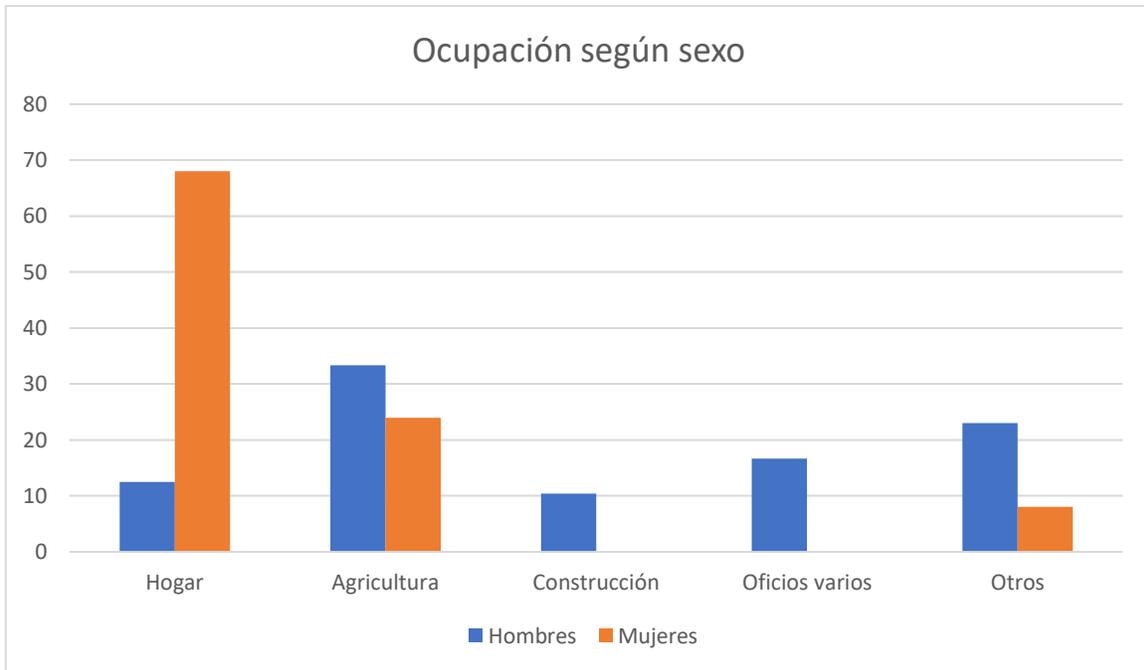


Figura 2: Ocupación según sexo

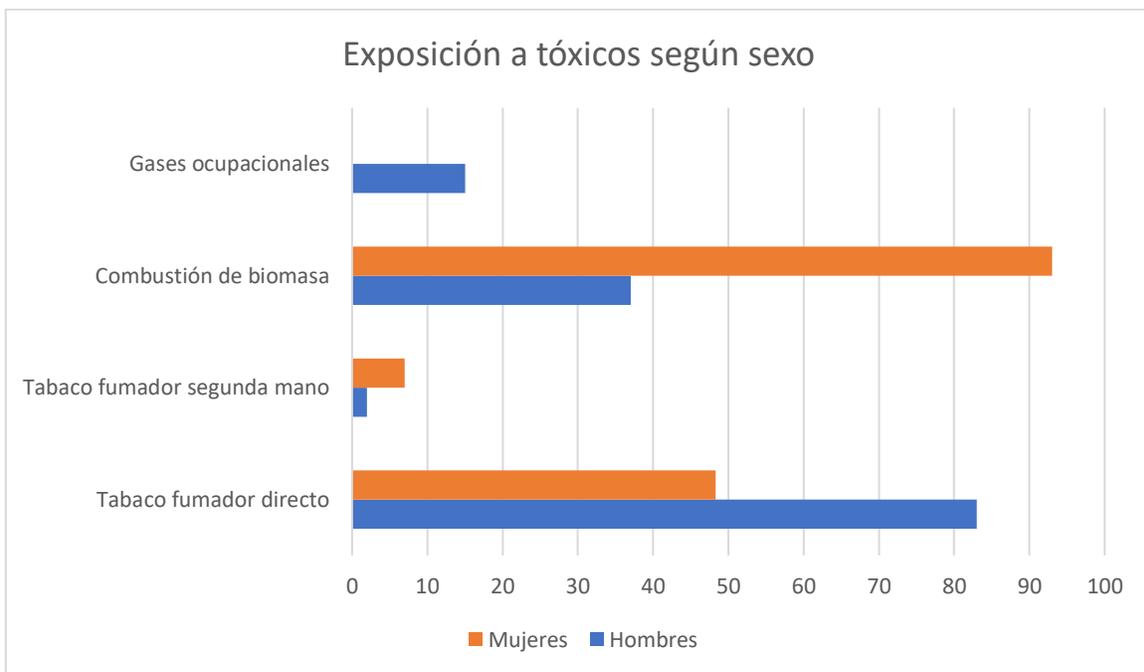


Figura 3: Antecedentes exposicionales

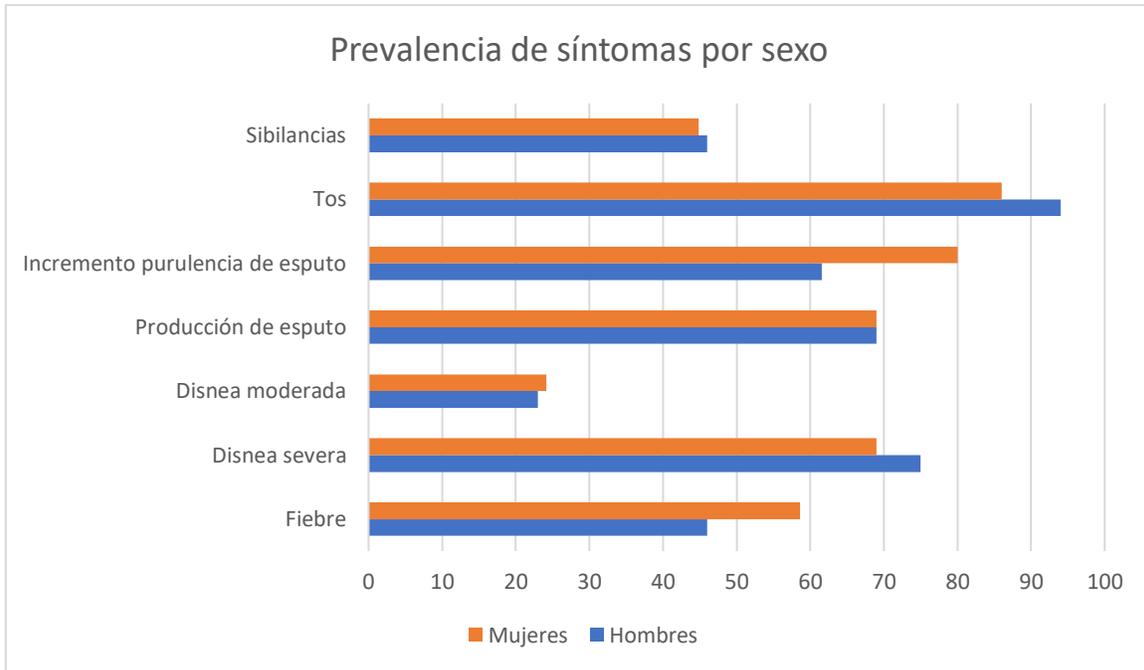


Figura 4: Presentación clínica de la ECOPD al ingreso según sexo

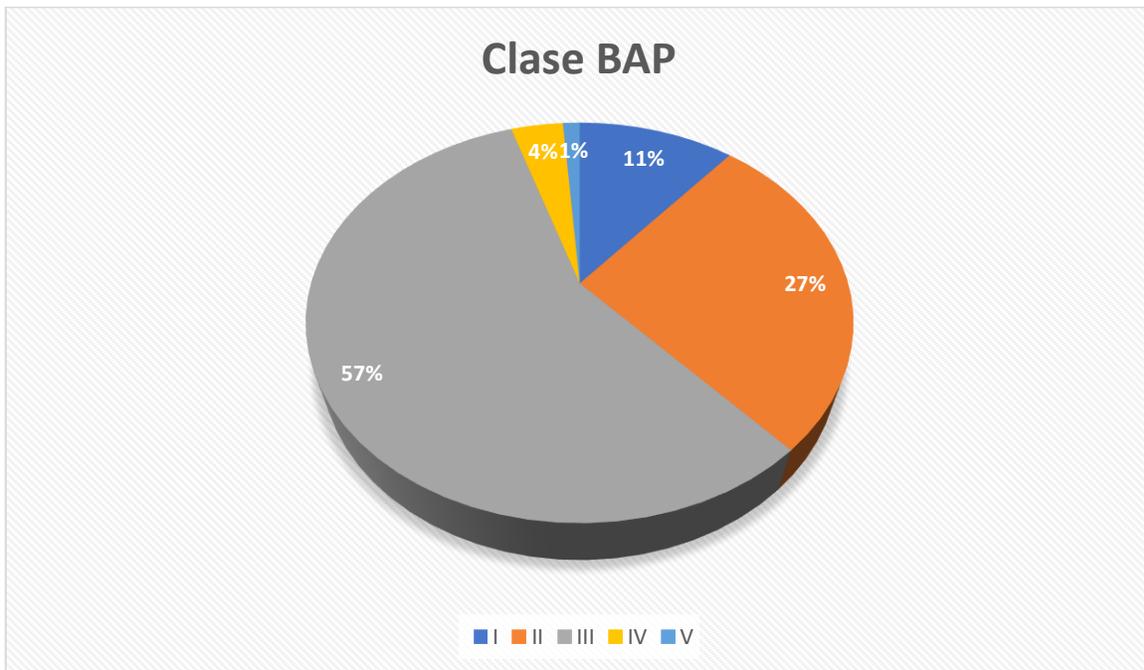


Figura 5: Distribución Clase BAP

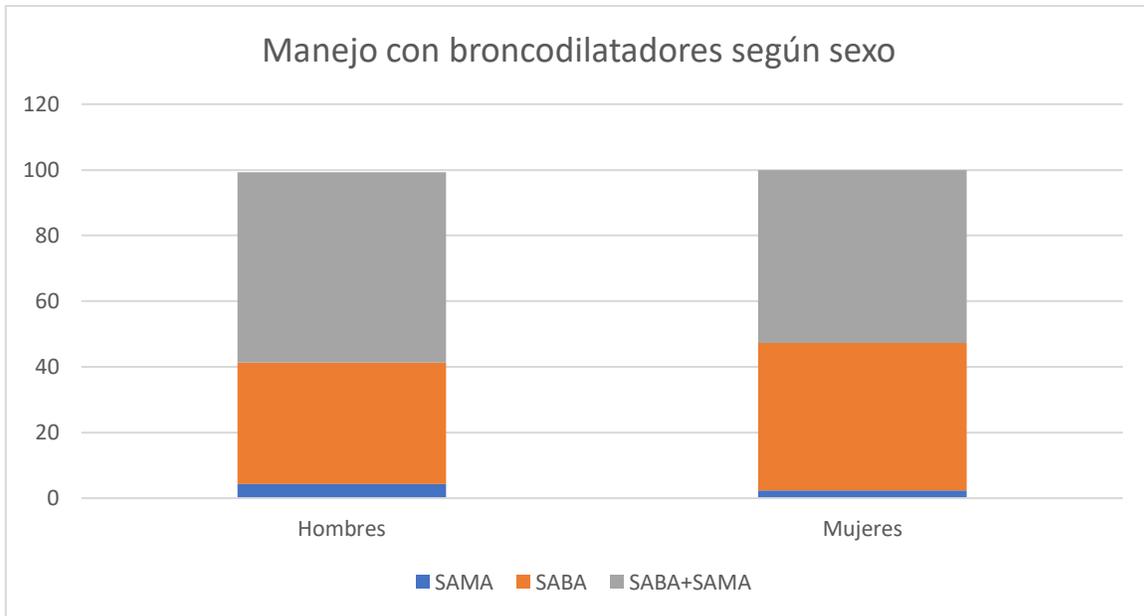


Figura 6: Manejo con broncodilatadores en el servicio de urgencias

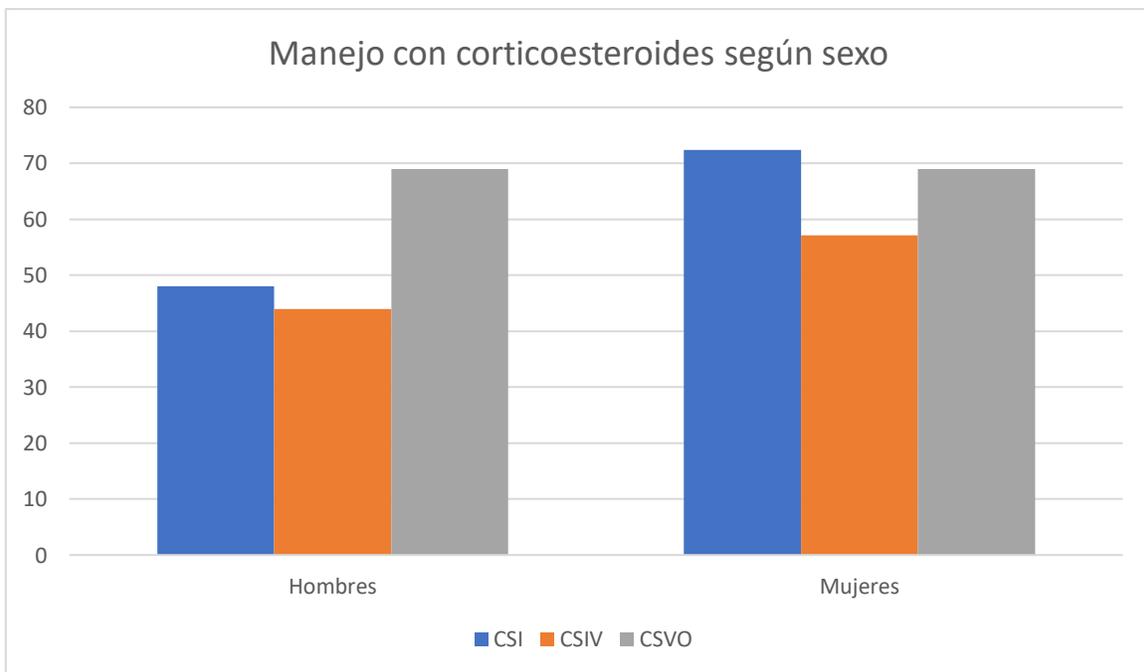


Figura 7: Distribución de la vía de administración de corticoide según sexo

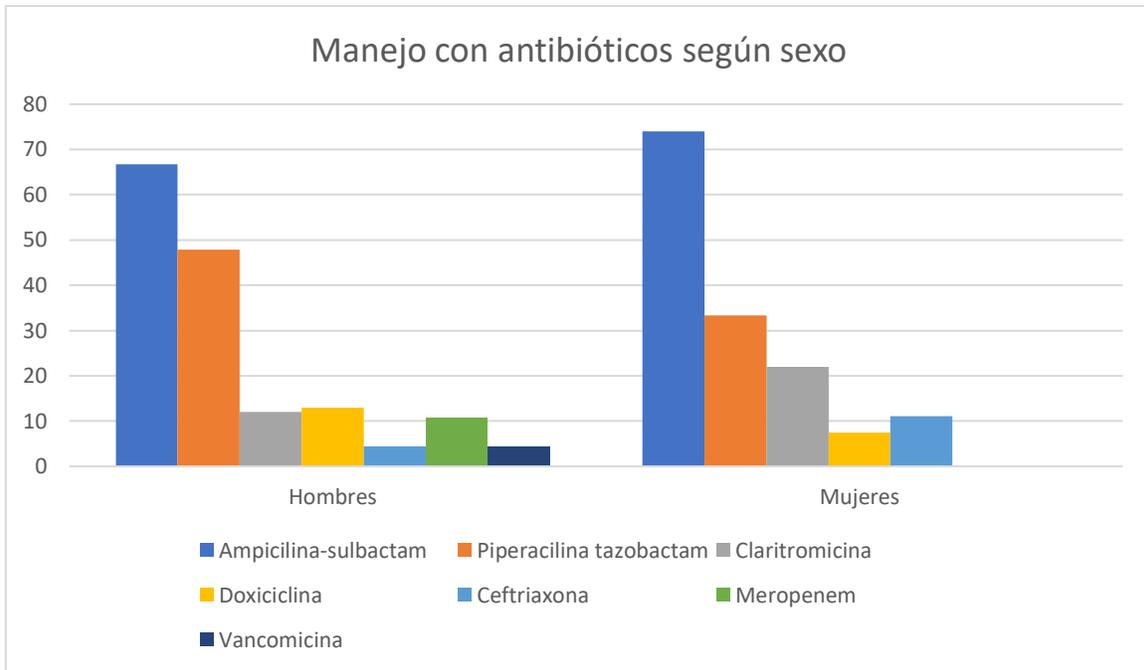


Figura 8: Uso de antibióticos según sexo

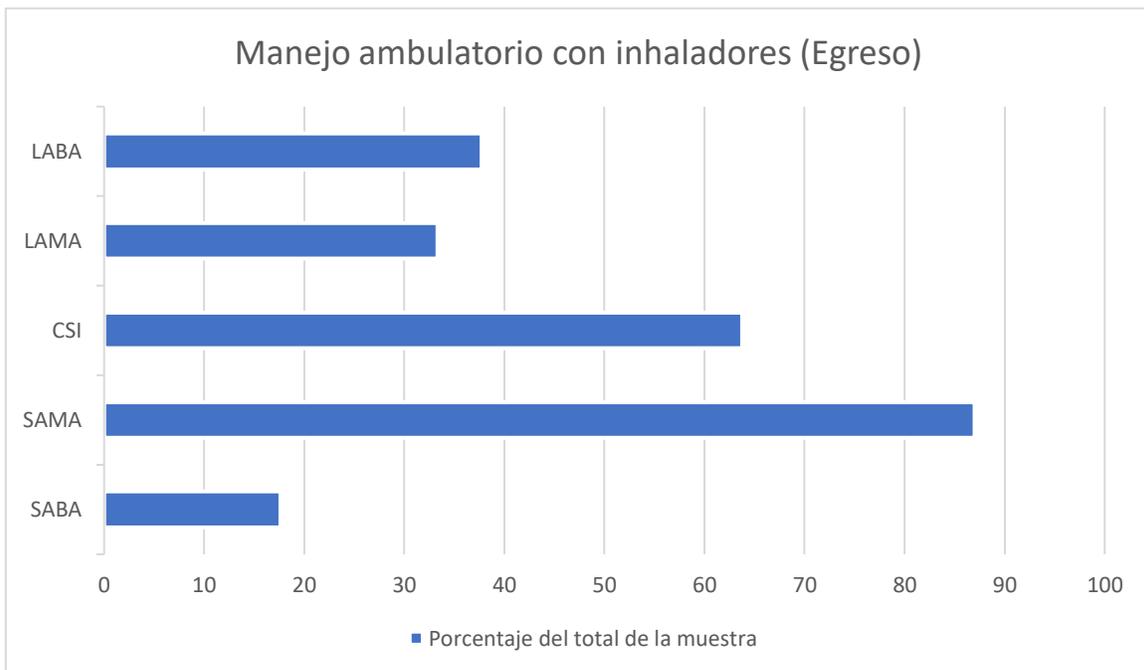


Figura 9: Distribución de la prescripción de inhaladores al egreso.

Anexos

Anexo 1: Presupuesto y fuentes de financiación

Rubros	FUENTES				TOTAL
	ENTIDAD (ES) UIS		OTRA (S) ENTIDAD (ES)		
	Rec. Fresco	Rec. Especie	Rec. Fresco	Rec. Especie	
Gastos Personal					
Katherine Centeno Investigador principal	\$2.000.000	\$0	\$0	\$0	\$2.000.000
Javier Fajardo Director tesis	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Leslie Katherine Vargas Coodirectora	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Tania Mendoza Asesor epidemiológico	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Digitador	\$500.000	\$0	\$0	\$0	\$500.000
Pasajes, Inscripciones y Viáticos	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Servicios Técnicos	\$500.000	\$0	\$0	\$0	\$500.000
Publicaciones	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Trabajo campo	\$400.000	\$0	\$0	\$0	\$200.000
TOTAL	\$8.400.000	\$	\$0	\$0	\$8.200.000

Anexo 2 Cronograma

ACTIVIDADES	Primer Año	Segundo Año	Tercer Año
<i>Elaboración del Protocolo Jun 19-Nov19</i>			
<i>Autorización por el Comité. Ene 20</i>			
<i>Prueba Piloto Ene 20-Feb20</i>			
<i>Recolección de la Información Ene 20 – Ene 21</i>			
<i>Elaboración de la base de datos Ene20 – Ene21</i>			
<i>Análisis de los resultados Ene 21-Ag 21</i>			
<i>Redacción del informe Ag 21-Nov21</i>			
<i>Difusión y Publicación Nov 21 – Ene 22</i>			

Referencias bibliográficas

- (1) GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*. 16 Aug 2017.
- (2) Caballero A. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). *RevistaChest* 2008; (133): 2.
- (3) Ancochea, C. Badiola, E. Duran-Tauleria, F. García Río, M. Miravittles, L. Muñoz. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España *Arch Bronconeumol*, 45 (2009), pp. 41-47
- (4) K.R. Chapman, D.P. Tashkin, D.J. Pye. Gender bias in the diagnosis of COPD *Chest*, 119 (2001), pp. 1691-1695
- (5) Goel K, Bailey M, Borgstrom M, Parthasarathy S, Natt B, Berry C, et al. Trends in COPD Hospitalization and In-Hospital Deaths in the United States by Sex: 2005-2014. *Ann Am Thorac Soc*. 2018.
- (6) Jenkins CR, Chapman KR, Donohue JF, Roche N, Tsiligianni I, Han MK. Improving the Management of COPD in Women. *Chest*. 2017;151(3):686-96.
- (7). Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, Morozoff C, Shirude S, Naghavi M, et al. Trends and Patterns of Differences in Chronic Respiratory Disease Mortality Among US Counties, 1980-2014. *JAMA*. 2017;318(12):1136-49.
- (8) Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65(6):480-5.
- (9) M.G. Foreman, L. Zhang, J. Murphy, N.N. Hansel, B. Make, J.E. Hokanson, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 184 (2011), pp. 414-42
- (10) Dales RE, Mehdizadeh A, Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch J. Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur Respir J*. 2006;28(2):319-22.
- (11) Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):243-52.
- (12) Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, Munoz L, Sanchez G, Sobradillo V, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of

the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(6):223-9.

(13) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report

(14) Klaus F Rabe, Henrik Watz. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 389: 1931–40

(15) Ana Maria B Menezes, Rogelio Perez-Padilla, José Roberto B Jardim. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study *Lancet* 2005; 366: 1875–81

(16) R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A. S. Buist, D. M. Mannino. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2006 28: 523-532

(17) Tudor and Irina Petrache. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Rubin M.. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2749–2755.

(18) Miravittles M1, Menezes A2, López Varela MV. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: The LASSYC observational study. *Respir Med.* 2018 Jan;134:62-69

(19) Robert A. Wise, M.D., Antonio Anzueto, M.D., Daniel Cotton, M. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369:1491-1501

(20) Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789

(21) Stolz D, Kostikas K, Loeffroth E. Differences in COPD exacerbation risk between women and men: analysis from the UK Clinical Practice Research Datalink data. *Chest.* 2019 May 16. pii: S0012-3692(19)31055-4

(22) Grabicki M, Kuźnar-Kamińska B, Rubinsztajn R. COPD Course and Comorbidities: Are There Gender Differences?. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1113:43-51.

(23) Brett C Bade MD, Eric C DeRycke MPH, Christine Ramsey PhD. Sex Differences in Veterans Admitted to the Hospital for COPD Exacerbation

(24) Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Emerman CL, Rimm AR, Camargo CA. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med.* 2005;12(12):1173–9.

(25) Johannesdottir SA, Christiansen CF, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: A population-based Danish cohort study. *J Med Econ.* 2013;16(7):897–906.

- (26) Morantes-Caballero JA, Alberto H, Rodríguez F. Effects of air pollution on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A descriptive retrospective study (pol-AECOPD). *Int J COPD*. 2019;14:1549–57.
- (27) Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakir M. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J COPD*. 2015;10:823–30.
- (28) Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, et al. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med*. 2009;103(9):1293–302.
- (29) Santamaria AY, Romero Marín MP, Romero Rondón SK, Herrera Herrera M, Robayo-Sánchez KJ, Bautista-Granados D. Factors Associated with a Prolonged Hospital Length of Stay in a Population of Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Reference Hospital in Northeastern Colombia TT - Factores asociados a estancia prolongada en una pobla. *Rev am med respir [Internet]*. 2019;19(4):321–8. Available from: http://www.ramr.org/articulos/volumen_19_numero_4/articulos_originales/articulos_originales_factors_associated_with_a_prolonged_hospital_length_of_stay_in_a_population_of_patients_with_exacerbation_of_chronic_obstructive_pulmonary_diseas.pdf
- (30) Ejiofor SI, Stolk J, Fernandez P, Stockley RA. Patterns and characterization of COPD exacerbations using real-time data collection. *Int J COPD*. 2017;12:427–34.
- (31) Diaz Suasa Dora Isabel. Situación de la mujer rural colombiana. Perspectiva de género. Justicia C tierra, editor. Bogotá; 2002. 54 p.
- (32) Rodríguez-Bolaños R, Caballero M, Ponciano-Rodríguez G, González-Robledo LM, Cartujano-Barrera F, Reynales-Shigematsu LM, et al. Gender-related beliefs and attitudes about tobacco use and smoking cessation in Mexico. *Heal Psychol Behav Med*. 2021;9(1):547–66.
- (33) Hurst JR, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):2–4.
- (34) Instituto Nacional de Salud. Comportamiento de la Vigilancia de Tuberculosis, Colombia, 2020. 2021;2. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_11.pdf
- (35) Ge H, Liu X, Gu W, Feng X, Zhang F, Han F, et al. Distribution of copd comorbidities and creation of acute exacerbation risk score: Results from scicp. *J Inflamm Res*. 2021;14:3335–48.
- (36) Jain NK, Thakkar MS, Jain N, Rohan KA, Sharma M. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter. *Lung India*. 2011;28(4):258–62.
- (37) Åberg J, Hasselgren M, Montgomery S, Lisspers K, Stållberg B, Janson C, et al. Sex-related differences in management of Swedish patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2019;14:961–9.

- (38) Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007;101(9):1845–63.
- (39) Hallensleben C, Meijer E, Biewenga J, Kievits-Smeets RMM, Veltman M, Song X, et al. Reducing Delay through education on exacerbations (REDUX) in patients with COPD: a pilot study. *Clin eHealth* [Internet]. 2020;3:63–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2020.07.001>
- (40) Ruparel M, López-Campos JL, Castro-Acosta A, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM. Understanding variation in length of hospital stay for COPD exacerbation: European COPD audit. *ERJ Open Res* [Internet]. 2016;2(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1183/23120541.00034-2015>
- (41) Francis NA, Gillespie D, Wootton M, White P, Bates J, Richards J, et al. Clinical features and c-reactive protein as predictors of bacterial exacerbations of copd. *Int J COPD*. 2020;15:3147–58.
- (42) Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2020;17(3):311–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1766433>
- (43) Saavedra miguel angel, Salamanca hector daniel, Carvajal libardo andres. Urgencias : Uso De La Escala De Severidad Bap-65 Para Valoración De Enfermedad. *Reper med cir*. 2015;24(1):51–5.
- (44) Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.