

ARTÍCULO ORIGINAL**Predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia: Un estudio de casos y controles****Mortality predictors in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombia: A case-control study****Mariana Blanco-Betancur¹, Natalia Clavijo-Lozano^{2,a}, Manuel A. Martínez-Muñoz¹, Juan Orozco-Hernández^{1,2,4,b}, Manuel Pacheco-Gallego³, José Babativa-Marquez⁴, Angela Piamba-Valencia⁵, Christian Burbano-Gómez⁵, Maria Rey-Guerra¹, Jorge Sánchez-Duque^{2,5,c}**¹Grupo de Investigación Epidemiología, Salud y Violencia. Departamento de Medicina Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda, Colombia.²Grupo de Investigación GeriUNAL – GRIEGO. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C., Colombia.³División de Neumología, Clínica Comfamiliar - Departamento de Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda, Colombia.⁴Maestría en Epidemiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria del Área Andina. Bogotá, Cundinamarca, Colombia.⁵UGrupo de investigación Salud, Familia y Sociedad. Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Cauca, Colombia.^aResidente de Medicina Interna; ^bResidente de Neurología; ^cResidente de Geriatria.**Citar como:** Blanco-Betancur M, Clavijo-Lozano N, Martínez-Muñoz MA, Orozco-Hernández J, Pacheco-Gallego M, Babativa-Marquez J, Piamba-Valencia A, Burbano-Gómez C, Rey-Guerra M, Sánchez-Duque J. Predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia: un estudio de casos y controles. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2023; 7(1): 17-25. <https://doi.org/10.35839/repis.17.1.1680>**Correspondencia a:** Mariana Blanco Betancur; Correo: mariana.blanco@utp.edu.co**Orcid:** Blanco-Betancur M.: <https://orcid.org/0000-0002-0666-8701>
Clavijo-Lozano N.: <https://orcid.org/0000-0002-3607-3311>
Martínez-Muñoz M.A.: <https://orcid.org/0000-0001-8690-7794>
Orozco-Hernández J.P.: <https://orcid.org/0000-0002-7089-7824>
Pacheco-Gallego M.C.: <https://orcid.org/0000-0001-6783-1608>
Babativa-Marquez J.G.: <https://orcid.org/0000-0002-4989-7459>
Piamba-Valencia A.M.: <https://orcid.org/0000-0001-9694-7546>
Burbano-Gómez C.E.: <https://orcid.org/0000-0001-5499-423X>
Rey-Guerra M.A.: <https://orcid.org/0000-0003-2787-1466>
Sánchez-Duque J.A.: <https://orcid.org/0000-0002-8913-7729>**Conflicto de interés:** El autor niega conflictos de interés.**Financiamiento:** Autofinanciado**Editor:** Jarvis Raraz, UNHEVAL**Recibido:** 12 de diciembre de 2022
Aprobado: 07 de febrero de 2023
En línea: 03 de marzo de 2023**Coyright:** 2616-6097/©2023. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.**Resumen**

Objetivo. El objetivo del estudio fue explorar variables predictivas de mortalidad en pacientes con EPOC de Colombia. **Materiales y métodos.** Estudio de casos y controles, en pacientes mayores de edad, con diagnóstico de EPOC, atendidos en la clínica “Comfamiliar”, Risaralda, del 1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2018. Se denominó caso a pacientes fallecidos y el grupo control fueron los supervivientes. Se utilizó un instrumento de recolección de datos validado por juicio de expertos. Se realizó un análisis multivariado de tipo regresión logística y posteriormente análisis post modelamiento para su validación. Los análisis fueron realizados en Stata 14, versión oficial. Se considero significativo con p valor <0,05. El proyecto fue aprobado por el comité de bioética de la clínica Comfamiliar. **Resultados.** Se incluyeron 230 pacientes con diagnóstico de EPOC. La tasa de mortalidad fue de 10%, por lo que se contó con 23 casos. En el análisis multivariado, los factores predictores de mortalidad fueron la Enfermedad Renal Crónica (ERC) (OR: 8,2, IC: 2,3-29,2, p = 0,001), presencia de exacerbación severa el último año (OR: 7,4, IC: 2,6-20,8, p < 0,001), y la hemoglobina en rangos adecuados (Hb>12 in mujeres/hb>13 in hombres) (OR: 0,82, IC: 0,68-0,99, p = 0,047). **Conclusiones.** Se observó que la ERC, exacerbaciones severas el último año y valores bajos de hemoglobina predicen la mortalidad en el paciente con EPOC en Colombia.

Palabras clave: EPOC, mortalidad, predicción, supervivencia, insuficiencia respiratoria. (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Objective. The objective of the study was to explore predictive variables of mortality in patients with COPD in Colombia. **Materials and methods.** Case-control study, in adult patients, diagnosed with COPD, treated at the clínica Comfamiliar, Risaralda, from January 1, 2015 to December 31, 2018. Deceased patients were called cases, and the control group was survivors. A data collection instrument validated by expert judgement was used. A multivariate logistic regression analysis was performed, followed by post-modeling analysis for validation. The analyzes were carried out in Stata 14, official version. It was considered significant with p value <0.05. The project was approved by the bioethics committee of the clínica Comfamiliar. **Results.** 230 patients with a diagnosis of COPD were included. The mortality rate was 10%, for which there were 23 cases. In the multivariate analysis, the predictors of mortality were Chronic Kidney Disease (CKD) (OR: 8.2, CI: 2.3-29.2, p = 0.001), presence of severe exacerbation in the last year (OR: 7.4, CI: 2.6-20.8, p <0.001), and hemoglobin in adequate ranges (Hb>12 in women/hb>13 in men) (OR: 0.82, CI: 0.68-0.99, p = 0.047). **Conclusions.** It was observed that CKD, severe exacerbations in the last year, and low hemoglobin values predict mortality in COPD patients in Colombia.

Keywords: COPD, mortality, prediction, survival, respiratory insufficiency. (Source: MeSH BIREME)

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una entidad prevalente y multifactorial, con alta carga de morbimortalidad y costos para el sistema de salud, que suele asociarse al consumo de tabaco y a la contaminación ambiental⁽¹⁾. Actualmente, la EPOC ocupa el quinto lugar en términos de carga de enfermedad y el tercer lugar en mortalidad global^(1,2).

Dadas las implicaciones en salud pública atribuibles a la EPOC, el interés global por identificar factores de riesgo (predictores) de hospitalización y mortalidad han llevado a la descripción de la edad⁽³⁻⁵⁾, la oxigenoterapia^(3,5,6), número de exacerbaciones^(4,7-10), presencia de comorbilidades^(7,8), índice de masa corporal (IMC)^(7,8,11), disnea⁽⁴⁾, hipoxemia^(4,5,6), volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1)^(4,8,12), la capacidad máxima de ejercicio^(8,13), función renal⁽¹⁴⁾ y anemia⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ como principales factores predictores. Adicionalmente, se han desarrollado varias reglas de predicción clínica de mortalidad o exacerbación, entre ellas, la más utilizada a nivel mundial es el índice BODE, el cual incluye el IMC, la obstrucción, la disnea y la capacidad de ejercicio⁽¹⁸⁾. Otros modelos multidimensionales incluyen al índice DOSE⁽¹⁹⁾, ADO⁽²⁰⁾ y SAFE⁽²¹⁾.

Sin embargo, la evidencia científica reporta evidencia contradictoria⁽²²⁾ en el comportamiento de las variables predictoras de mortalidad, así como, en la significancia estadística de los índices predictores⁽²³⁾. Comprendiendo que Colombia tiene una prevalencia de EPOC del 8,9%, que los factores predictores de mortalidad pueden ser diferentes en países de altos y bajos ingresos, y que no se han realizado estudios que busquen identificar variables predictoras de mortalidad en EPOC en nuestra población, se decidió realizar este estudio cuyo objetivo fue desarrollar un modelo pronóstico de mortalidad en pacientes con EPOC de Colombia.

Material y métodos

Diseño de estudio. Se realizó un estudio observacional de tipo analítico, de casos y controles.

Población de estudio. La población estudiada fue establecida según los siguientes criterios. Criterios de inclusión: 1) pacientes mayores de edad, 2) con diagnóstico de EPOC confirmado por espirometría, 3) atendidos en la clínica Comfamiliar Risaralda, 4) del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes que no tenían una historia clínica completa para extraer la información. Los pacientes que fallecieron durante el estudio fueron clasificados como casos, se utilizaron certificados de defunción hospitalarios y llamadas telefónicas para obtener la información del fallecimiento. El grupo control fue conformado por aquellos pacientes supervivientes durante el tiempo del estudio. La cobertura de la investigación se enfocó en el censo de pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC de la clínica Comfamiliar Risaralda.

Muestra y muestreo. Se calculó un tamaño de muestra ajustado a la variable mortalidad⁽¹⁹⁾ con los siguientes parámetros: proporción de casos, 26%; 4 controles por caso; odds ratio a detectar: 7,0; poder, 0,8; confianza 95%. Estos cálculos identificaron que eran necesarios 23 casos y 92 controles, para la selección de los pacientes no se aplicaron mecanismos de aleatorización. Se utilizaron las recomendaciones de STROBE para el reporte de estudios observacionales⁽²⁴⁾.

Variables. Se obtuvieron las siguientes variables de relevancia en esta población:

- Sociodemográficos: edad, sexo, zona de residencia (urbana o rural), situación laboral y estado civil.
- Clínicas: IMC, clasificación de la gravedad de la EPOC y grupo según las guías GOLD, número de exacerbaciones de la EPOC (último año), número de hospitalizaciones por exacerbación (último año) por EPOC, fumador actual, ex fumador, tabaquismo de segunda mano, paquetes-año, exposición a combustible de biomasa, tipo de biomasa, años de exposición al tabaquismo, comorbilidades, fenotipos clínicos (según las definiciones propuestas, hallazgos de espirometría y mortalidad por cualquier causa).
- Laboratorio: hemograma reciente (recuento absoluto de leucocitos, eosinófilos, hemoglobina y hematocrito), creatinina, tasa de filtración glomerular (TFG), gases en sangre arterial, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), CO₂ al final de la espiración (ETCO₂), seis minutos prueba de marcha (6MWT) e inmunoglobulina E (IgE).
- Imágenes: Hallazgos en radiografía simple de tórax y tomografía computarizada de alta resolución (TACAR).
- Farmacológico y terapéutico: número de inhaladores en uso, otros tratamientos para la EPOC (Roflumilast,

N-acetilcisteína, metilxantinas y azitromicina), número de fármacos actuales, oxigenoterapia actual, estado de vacunación para Hib (*Haemophilus influenzae tipo B*) y *Pneumococcus (Streptococcus pneumoniae)*.

Procedimientos. Se obtuvo información de las historias clínicas digitales de Clínica Comfamiliar de pacientes vinculados al programa programa de enfermedades pulmonares quienes tuvieran un diagnóstico de EPOC según códigos del CIE-10. Cada historia clínica fue analizada individualmente por el equipo de investigación y catalogada con el uso de una hoja de recolección de datos para controlar sesgos de selección y de información. Aquellas variables con una ausencia de datos del 20% o mayor se excluyeron del análisis del estudio.

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se analizaron a través del cálculo de medidas descriptivas como la media, mediana y rango intercuartílico. Para variables cualitativas, se calcularon estadísticos descriptivos a partir de frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones entre las medias de las variables continuas se realizaron mediante la prueba t de Student de acuerdo a si presentaban una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk/Kolmogorov Smirnov. Las variables continuas con distribución no normal se compararon mediante la prueba de la mediana (Mann Whitney U test). La comparación de proporciones se realizó con la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Todas las comparaciones se realizaron con un nivel de significancia del 5%.

Se llevó a cabo un modelo multivariado tipo regresión logística con los posibles factores predictores según la literatura y aquellos con una asociación estadística en el análisis bivariado con valor $p < 0.01$, para lo cual, se utilizó la metodología de pasos sucesivos para el ajuste del modelo. Asimismo, se evaluaron los supuestos de homocedasticidad (prueba de Levene y gráficos de residuales vs valores predichos), pruebas de normalidad y prueba de independencia (Durbin-Watson, la cual se interpreta así: si $d < 1,18$ se rechaza la H_0 , $d > 1,4$ no se rechaza, entre 1,18 y 1,4 no concluyente), mientras que el supuesto de multicolinealidad se verificó usando el factor de inflación de varianzas (mayor a 10 define problema de multicolinealidad). Se calcularon los odds ratios (OR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Además, la validación interna del modelo multivariado (análisis postmodelación), se evaluó con el número de los correctamente clasificados por el modelo y el área bajo la curva (AUC) de característica operativa del receptor (ROC) para evaluar la discriminación, asimismo, realizamos la prueba de Hosmer-Lemeshow para la calibración. Se utilizó el paquete estadístico STATA v.14 licenciado para el análisis de los datos.

Aspectos éticos. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Clínica Comfamiliar, como un estudio «sin riesgo» de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia y acorde con la declaración de Helsinki.

Resultados

Descripción general

Se incluyeron doscientos treinta ($n=230$) pacientes con diagnóstico de EPOC en el estudio. El 54% de los pacientes fueron de sexo masculino y la edad media fue de 72 ± 10 años con un mínimo de 44 años y un máximo de 99 años. Un alto porcentaje de pacientes no tenía antecedentes de tabaquismo ($n= 58$; 25%). El tipo más frecuente de exposición a biomasa fue el humo de leña ($n= 46$; 20%). La mayoría de los pacientes tenían ≥ 3 comorbilidades ($n= 149$, 66%) y casi la mitad de los pacientes estaban en el grupo GOLD C / D ($n= 107$; 46%). Veintitrés pacientes (10%) fallecieron (casos) mientras que doscientos siete pacientes (90%) no tuvieron este desenlace (controles).

Comparación de variables numéricas entre casos y controles

Aunque no hubo diferencias entre la edad de los casos y los controles ($p=0,24$), los casos presentaron mayor número de exacerbaciones severas en el último año que los controles (1 [exacerbación en casos] vs 0 [exacerbación en controles]; $p < 0,001$), tuvieron una menor supervivencia (38 vs 53 meses; $p < 0,001$), un menor recuento de eosinófilos periféricos (80 vs 200; $p=0,005$), una hemoglobina más baja (12,4 vs 14,0; $p=0,005$) y un menor porcentaje de hematocrito (40 vs 42; $p=0,037$) (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis de variables continuas en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (comparación de características de los pacientes).

	Casos (n=23)	Controles (n=207)	Valor p
Edad (años), media (DE)	74 ± 10	72 ± 10	0,243*
Número de exacerbación general, mediana (RIC)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,214†
Número de exacerbaciones severas, mediana (RIC)	1 (0-1)	0 (0-0)	<0,001†
Número de comorbilidades, mediana (RIC)	3 (2-6)	3 (2-5)	0,214†
Tiempo de supervivencia (meses), mediana (RIC)	38 (29-47)	53 (51-54)	<0,001†
IMC, mediana (RIC)	22 (20-26)	24 (22-28)	0,116†
Paquete/año, mediana (RIC)	40 (30-50)	35 (20-50)	0,393†
Número de inhaladores en uso, mediana (RIC)	3 (3-4)	3 (2-4)	0,103†
Número de medicamentos en uso, mediana (RIC)	4 (3-7)	4 (3-6)	0,393
FEV ₁ predicho (%), mediana (RIC)	39 (26-53)	47 (37-61)	0,059†
CVF predicho (%), mediana (RIC)	63 (53-67)	70 (56-78)	0,189†
6MWT (metros), media (DE)	319 ± 96	356 ± 121	0,380*
pO ₂ (mmHg), mediana (RIC)	56 (43-65)	58 (46-67)	0,735†
pCO ₂ (mmHg), mediana (RIC)	44 (38-69)	41 (36-48)	0,119†
Recuento de leucocitos (cells/mm ³), mediana (RIC)	10100 (7730-13300)	8330 (6990-10110)	0,054†
Recuento de eosinófilos (cells/mm ³), mediana (RIC)	80 (10-210)	200 (100-350)	0,005†
Hemoglobina (g/dL), mediana (RIC)	12,4 (9,9-13,9)	14,0 (12,6-15,5)	0,005†
Hematocrito (%), mediana (RIC)	40 (33,4-42,8)	42,5 (38-46,5)	0,037†
Creatinina (mg/dl), mediana (RIC)	0,97 (0,67-1,42)	0,9 (0,74-1,08)	0,337†
TFG estimada (ml/min/1,73 m ²), mediana (RIC)	82 (51-103)	88 (71-101)	0,468†

* Prueba T de Student. † Prueba U de Mann Whitney. Abreviaturas: RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; 6MWT: prueba de caminata de seis minutos; pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; TFG: tasa de filtración glomerular. Todas las asociaciones estadísticamente significativas se destacan en **negrita**.

Factores de riesgo para Mortalidad

Las siguientes variables fueron identificadas como factores de riesgo de mortalidad: enfermedad renal crónica (OR: 4,8; IC: 1,3-15,6; p=0,001), clasificación muy severa (OR: 4,1; IC: 1,1-13,3; p=0,005), anemia (OR: 4,1; IC: 1,5-11,1; p<0,001), arritmia cardíaca (OR: 3,9; IC: 1,1-12,2; p=0,006), necesidad de oxigenoterapia (OR: 3,8; IC: 1,4-11,4; p=0,002), falla cardíaca (OR: 3,5; IC: 1,1-9,9; p=0,005), grupo GOLD-D (OR: 2,8; IC: 1,0-7,6; p=0,018) y grupo GOLD-C (OR: 2,6; IC: 0,9-7,2; p=0,031) (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de variables categóricas (factores de riesgo y de protección de la mortalidad global en el análisis univariable)

	Casos (n=23), n (%)	Controles (n=207), n (%)	OR	IC 95%	Valor p
Factor Protector					
Grupo GOLD B	2 (9)	72 (34)	0,17	0,01-0,75	0,010
Factor de Riesgo					
Enfermedad Renal Crónica	6 (26)	14 (7)	4,8	1,34-15,62	0,001
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar	3 (13)	7 (3)	4,2	0,65-20,53	0,031
Muy Severo (VEF ₁ <30% predicho)	6 (26)	17 (8)	4,1	1,16-13,30	0,005
Anemia*	12 (52)	43 (21)	4,1	1,55-11,12	<0,001
Arritmia cardíaca	6 (26)	17 (8)	3,9	1,11-12,27	0,006
Oxígeno suplementario	16 (70)	77 (37)	3,8	1,40-11,45	0,002
Falla cardíaca	8 (34)	27 (13)	3,5	1,17-9,91	0,005
Grupo GOLD D	10 (43)	46 (22)	2,8	1,02-7,66	0,018
Grupo GOLD C	9 (39)	42 (20)	2,6	0,92-7,21	0,031
Sexo masculino	17 (73)	107 (52)	2,6	0,94-8,5	0,042

* Hb<12 in mujeres/hb<13 in hombres. Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, VEF1: volumen espiratorio forzado al primer segundo.

Factores protectores para Mortalidad

Solo se identificó un factor protector en el análisis: grupo GOLD-B (OR: 2,6; IC: 0,9-8,5; p=0,042). Otras variables analizadas se pueden observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Otras variables analizadas que no resultaron estadísticamente significativas

	Casos (n=23), n (%)	Controles (n=207), n (%)	OR	IC 95%	Valor p
Residencia rural	1 (4)	12 (6)	0,7	0,01-5,41	0,76
Estado civil: casado	10 (43)	79 (38)	1,08	0,40-2,82	0,86
Estado civil: soltero	8 (35)	41 (20)	1,9	0,66-5,26	0,15
Grupo GOLD A	1 (4)	41 (20)	0,18	0,004-1,24	0,07
Obesidad (IMC≥ 30 kg/m ²)	5 (22)	33 (16)	1,4	0,39-4,47	0,47
Desnutrición (IMC<18.5 kg/m ²)	3 (13)	8 (4)	3,7	0,58-17,0	0,05
Hipertensión arterial	14 (61)	112 (54)	1,3	0,50-3,61	0,53
Diabetes Mellitus Tipo 2	3 (13)	32 (15)	0,8	0,14-3,01	0,75
Apnea obstructiva del sueño	1 (4)	29 (14)	0,2	0,006-1,87	0,19
Hipotiroidismo	3 (13)	51 (24)	0,4	0,08-1,64	0,21
Dislipidemia	2 (9)	57 (27)	0,2	0,02-1,08	0,05
Osteoporosis	2 (9)	25 (12)	0,6	0,07-3,13	0,63
Enfermedad coronaria	6 (26)	28 (14)	2,2	0,66-6,64	0,10
Hipertensión pulmonar	3 (13)	10 (5)	2,9	0,48-12,72	0,10
Evento cerebrovascular isquémico	1 (4)	6 (3)	1,5	0,03-13,44	0,70
Cáncer (cualquiera)	4 (17)	17 (8)	2,3	0,52-8,25	0,14
Cáncer pulmonar	3 (13)	9 (4)	3,3	0,52-14,59	0,07
Síndrome Asma-EPOC	4 (17)	39 (18)	0,9	0,21-2,94	0,86
Bronquitis crónica (fenotipo)	5 (21)	66 (31)	0,5	0,16-1,75	0,31
Enfisema (fenotipo)	8 (34)	57 (27)	1,4	0,48-3,75	0,46
Tabaquismo activo	4 (17)	31 (15)	1,1	0,27-3,91	0,76
Ex Tabaquismo	21 (91)	151 (73)	3,9	0,89-35,18	0,05
Exposición a humo de biomasa	7 (30)	86 (41)	0,6	0,20-1,66	0,30
Radiografía de tórax anormal	21 (91)	158 (76)	3,7	0,54-159,29	0,17
Vacunación de influenza	13 (56)	118 (57)	0,9	0,36-2,56	0,92
Vacunación para Pneumococcus	6 (26)	58 (28)	0,9	0,27-2,56	0,84
Eosinofilia (≥300 células/mL)	4 (17)	62 (29)	0,4	0,11-1,51	0,18
Glucocorticoide inhalado (ICS)	18 (78)	122 (58)	2,5	0,85-8,94	0,07
ICS + LABA	3 (13)	31 (15)	0,8	0,15-3,13	0,80
LABA+LAMA	4 (17)	53 (25)	0,6	0,14-1,96	0,38

Prueba utilizada: Chi cuadrado o test exacto de Fisher (para n menor a 5). Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, ICS: glucocorticoide inhalados, LABA: Beta agonistas de larga acción; LAMA: antimuscarínico de larga acción.

Análisis multivariado

Se realizó una regresión logística de los factores de riesgo previamente reportados para mortalidad y otras variables disponibles en la población de este estudio. Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa corporal, número de comorbilidades, VEF1, 6MWT, arritmia cardíaca, trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, oxigenoterapia, falla cardíaca, enfermedad renal crónica, hemoglobina, clasificación GOLD, y número de exacerbaciones severas. Tres de estas variables se asociaron con la mortalidad: enfermedad renal crónica (OR: 8,2; IC: 2,3-29,2; p = 0,001), exacerbación severa en el último año (OR: 7,4; IC: 2,6-20,8; p < 0,001), y hemoglobina en rangos adecuados (OR: 0,82; IC: 0,68-0,99; p = 0,047) (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado de los predictores de mortalidad en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

	β	Error estándar	Test de Wald	OR, IC 95%	Valor p
Enfermedad Renal Crónica	2,107	0,647	3,26	8,2, (2,3-29,2)	0,001
Exacerbación Severa/Último año	2,013	0,523	3,85	7,4, (2,6-20,8)	<0,001
Hemoglobina	-0,189	0,095	-1,98	0,82, (0,68-0,99)	0,047

Abreviaturas: OR: Odds Ratio; β : Coeficiente beta

En este modelo pronóstico, el AUC fue de 0,83 (IC 95: 0,74-0,91), con el 82% de los pacientes correctamente clasificados con una especificidad del 83%. La prueba de Hosmer-Lemeshow no mostró diferencias entre los datos esperados y los observados ($p = 0,58$). No se presentó ausencia de datos de las variables predictoras o el desenlace que pudieran afectar el resultado.

Discusión

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio de análisis de predictores de mortalidad en esta población realizado en Colombia. Este estudio se exploró la influencia de diferentes características clínicas y sociodemográficas en la mortalidad de pacientes con EPOC de un centro de referencia en Colombia, donde se encontraron características similares a las descritas en la literatura científica internacional.

En nuestra población la terapia farmacológica se encuentra optimizada a la luz de las guías actuales basadas en la evidencia para el tratamiento para la EPOC. Los pacientes no supervivientes (casos) presentaron un menor recuento de eosinófilos periféricos a comparación de los supervivientes (controles), este hallazgo ha sido reportado por Rahimi-Rad et al.⁽²⁵⁾ en 100 pacientes con exacerbación de la EPOC, observó que la eosinopenia estaba asociada a mayor mortalidad intrahospitalaria (27 versus 7%, $p=0,006$). Se ha propuesto que la eosinopenia es un resultado de la destrucción celular que ocurre en la sepsis, la supresión de la maduración de eosinófilos en médula ósea, y el incremento de hormonas como el cortisol y la epinefrina⁽²⁶⁾.

En cuanto a los factores protectores de mortalidad en la EPOC, en nuestro estudio el único factor asociado fue el tener clasificación GOLD grupo B, resultado que es consistente con lo reportado por Gedebjerg et al.⁽²⁷⁾ quien realizó un estudio de cohorte con 33765 pacientes con EPOC de hospitales en Dinamarca, donde se observó que entre mayor sea el grupo GOLD, mayor el riesgo de mortalidad, desde el grupo A (mortalidad general: 10%) hasta el grupo D (mortalidad general: 36,9%). Esto es evidente ya que es una clasificación basada en el estado clínico respiratorio y el número de exacerbaciones que haya presentado el paciente, las cuales se han identificado previamente como predictores de mortalidad^(8,10,28).

Por otra parte, dentro de los factores de riesgo de mortalidad identificados se encuentra la exacerbación severa, el cual ha sido reportado por otros autores previamente. El estudio de Soler-Cataluña et al.⁽¹⁰⁾ incluyó 304 pacientes con EPOC en un estudio de cohorte prospectiva en España con seguimiento a 5 años, donde se identificó como a las exacerbaciones severas (o requerir ingreso hospitalario) como predictor independiente de mortalidad, siendo el mayor predictor del análisis aquellos pacientes que tuvieron tres o más exacerbaciones severas (Hazard ratio (HR): 4,13; IC: 1,80-9,4; $p=0,003$). Algunos otros estudios han apoyado esta asociación, uno de ellos fue el estudio de Almagro et al.⁽²⁹⁾ el cual, identificó que la readmisión luego de hospitalización por EPOC se asociaba a mayor mortalidad, luego de ajustar por posibles variables confusoras.

También, el estudio de Cardoso et al.⁽²⁸⁾ con 96 pacientes con EPOC en Portugal, identificó en el análisis multivariado el antecedente de exacerbación como predictor de mortalidad o readmisión a 5 años (OR:2,26; IC: 1,18-4,30; $p=0,013$). Asimismo, el estudio de Moll et al.⁽⁵⁾, realizó un estudio utilizando Machine Learning para establecer los predictores de mortalidad en pacientes de 2 ensayos clínicos (2632 pacientes del COPDGene y 1268 del ECLIPSE), donde se identificó las exacerbaciones severas como un importante predictor de este desenlace (HR: 1,33; IC: 1,05-1,7). Estos resultados dan un mayor soporte y evidencia a la exacerbación como predictor de mortalidad, siendo mayor el riesgo si requiere hospitalización y si presenta un mayor número.

En cuanto a la enfermedad renal crónica, esta comorbilidad también fue identificada como predictor independiente de mortalidad en este estudio, siendo un predictor reportado previamente en la literatura de mortalidad de cualquier causa y de causa cardiovascular en pacientes sin EPOC⁽³⁰⁾. Cabe destacar que varios de los estudios reportados de predicción de mortalidad en EPOC no han incluido las pruebas de función renal (creatinina o cistatina C) o la comorbilidad de enfermedad renal dentro de sus análisis, lo cual ha generado un sesgo de información⁽³¹⁻³³⁾. El estudio de cohorte retrospectivo de Morasert et al.⁽¹⁴⁾ realizado con 358 pacientes con EPOC exacerbado en Tailandia, encontró que el valor de la creatinina mayor o igual a 1,5 mg/dL se comportó como un predictor de mortalidad intrahospitalaria independiente (HR: 2,08; IC:1,17-3,70; $p=0,013$).

Finalmente, la hemoglobina se comportó como un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con EPOC actuando como un factor protector entre mayor nivel de hemoglobina presente el paciente. Hallazgo similar al estudio de Ittchayen et al.⁽¹⁷⁾ el cual incluyó 70 pacientes de la India con EPOC exacerbados en la unidad de cuidado intensivo, y observaron que la anemia fue un predictor independiente de mortalidad (HR: 3,16; IC: 1,51–6,6; p=0,002). Asimismo, el estudio de Cote et al.⁽¹⁶⁾ realizado en una cohorte de 683 pacientes con EPOC observó que los pacientes no-supervivientes presentaron niveles de hemoglobina más baja a comparación de los supervivientes (14,6 versus 14,2; p=0,002), además aquellos pacientes anémicos presentaron menor tiempo de supervivencia (49 versus 74 meses; p<0,01). En los pacientes con EPOC es frecuente el hallazgo de policitemia, sin embargo la anemia ha reportado prevalencias más altas entre 8 a 17%(16), siendo en nuestro estudio una prevalencia mayor (31%). La anemia es un hallazgo complejo ya que puede ser multifactorial, debido a anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitaminas, por enfermedad crónica, asociada a las comorbilidades y al tratamiento^(34,35).

Como limitaciones, este estudio tuvo un sesgo de selección por incluir pacientes de un único centro de referencia dificultando la extrapolación de resultados. También se reconoce el desbalance entre el número de casos y controles, el cual fue controlado por medio de un análisis multivariado para ajustar los confusores conocidos que pudieran afectar la confiabilidad de los resultados. Como fortalezas destacamos un reducido sesgo de información debido a la alta calidad en la diligencia de las historias clínicas, un amplio número de pacientes incluidos y el uso de un análisis estadístico sólido para el control de posibles factores de interacción lo cual aumenta la confiabilidad de nuestros resultados. Recomendamos la construcción estudios multicéntricos robustos de factores predictores de mortalidad y hospitalización que contribuyan a la construcción de programas de seguimiento y control, no sólo en pacientes tratados en servicios de alta complejidad, sino también, en atención primaria⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio sugieren que la enfermedad renal crónica, la exacerbación severa y la hemoglobina baja son predictores de mortalidad en los pacientes con EPOC. Por lo tanto, la identificación oportuna de estos predictores por parte de los médicos de atención primaria y especialistas es ideal estratificar el riesgo y el manejo de estos pacientes, con el propósito de proveer un cuidado multidisciplinario, optimizar el manejo médico y/o realizar intervenciones médicas oportunas según las guías de práctica clínica para reducir el riesgo de mortalidad como el cese de tabaquismo, el uso de inhaladores de larga acción con o sin glucocorticoides inhalados, oxigenoterapia, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante pulmonar que podría incrementar la supervivencia.

Contribución de los autores

1. **Concibió la idea del manuscrito:** Orozco, Pacheco, Babativa, Sánchez.
2. **Realizó los análisis del estudio:** Martínez, Orozco, Pacheco, Babativa, Sánchez.
3. **Escribió el primer borrador del artículo:** Blanco, Clavijo, Orozco, Piamba, Burbano, Rey
4. **Metodología:** Blanco, Clavijo, Martínez, Orozco, Babativa, Sánchez
5. **Recolección de datos:** Blanco, Clavijo, Piamba, Burbano, Rey
6. **Realizó la edición crítica:** Blanco, Clavijo, Martínez, Orozco, Pacheco, Babativa, Piamba, Burbano, Rey.
7. **Acepto el contenido final:** Blanco, Clavijo, Orozco, Martínez, Pacheco, Babativa, Piamba, Burbano, Rey, Sánchez.
8. **Aprobaron versión para publicación:** Blanco, Clavijo, Martínez, Orozco, Pacheco, Babativa, Piamba, Burbano, Rey, Sánchez.

Agradecimientos

A la Clínica Comfamiliar por el apoyo no financiero para la realización del presente trabajo de investigación. A la Universidad Tecnológica de Pereira y a la Fundación Universitaria del Área Andina por su apoyo en la parte estadística.

Referencias bibliográficas

1. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J.* 2015; 45(5): 1239-1247. doi: 10.1183/09031936.00142414
2. Ford ES. Trends in mortality from COPD among adults in the United States. *Chest.* 2015; 148(4): 962-970. doi: 10.1378/chest.14-2311
3. Carone M, Antoniu S, Baiardi P, Digilio VS, Jones PW, Bertolotti G. Predictors of Mortality in Patients with COPD and Chronic Respiratory Failure: The Quality-of-Life Evaluation and Survival Study (QuESS): A Three-Year Study. *COPD.* 2016; 13(2): 130-138. doi: 10.3109/15412555.2015.1067294

4. Hensch I, Ekberg-Jansson A, Löfdahl CG, Strang P. Early Predictors of Mortality in Patients with COPD, in Relation to Respiratory and Non-Respiratory Causes of Death – A National Register Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020; 15: 1495-1505 doi: 10.2147/COPD.S252709
5. Moll M, Qiao D, Regan EA, Hunninghake GM, Make BJ, Tal-Singer R, et al. Machine Learning and Prediction of All-Cause Mortality in COPD. *Chest.* 2020; 158(3): 952-964. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.079
6. Moryson W, Stawinska-Witoszynska B. Premature Mortality Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Poland. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(2): 126. doi: 10.3390/medicina57020126
7. Prudente R, Franco EAT, Mesquita CB, Ferrari R, de Godoy I, Tanni SE. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2018; 13: 3389-3398. doi: 10.2147/COPD.S174665
8. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0158727. doi: 10.1371/journal.pone.0158727
9. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008; 133(2): 343-349. doi: 10.1378/chest.07-1361
10. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román-Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60(11): 925-931. doi: 10.1136/thx.2005.040527
11. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999; 160(6): 1856-1861. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115
12. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *British medical journal.* 1977; 1(6077): 1645-1648. doi: 10.1136/bmj.1.6077.1645
13. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003; 167(4): 544-549. doi: 10.1164/rccm.200206-583OC
14. Morasert T, Jantarapootirat M, Phinyo P, Patumanond J. Prognostic indicators for in-hospital mortality in COPD with acute exacerbation in Thailand: a retrospective cohort study. *BMJ open respiratory research.* 2020; 7(1): e000488. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000488
15. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2005; 128(3): 1201-1208. doi: 10.1378/chest.128.3.1201
16. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *The European respiratory journal.* 2007; 29(5): 923-929. doi: 10.1183/09031936.00137106
17. Ittyachen AM, Krishnamoorthy S, Bhatt AN, Abdulla S, Roy JO, Sugathan M, Ambadan K, Kuriakose J. Predictors of outcome in patients admitted with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a rural Tertiary Care Center. *J Family Med Prim Care.* 2016; 5(2): 411-415. doi: 10.4103/2249-4863.192365
19. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, Wedzicha JA, Price D, Hyland ME. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(12): 1189-95. doi: 10.1164/rccm.200902-0271OC
20. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, Gómez FP, Rodríguez-Roisín R, Moons KG, Kessels AG, Held U. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* 2009; 374(9691): 704-711. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5
21. Azarisman MS, Fauzi MA, Faizal MP, Azami Z, Roslina AM, Roslan H. The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) Index: a new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J.* 2007; 83(981): 492-497. doi: 10.1136/pgmj.2006.052399
22. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respiratory medicine.* 2008; 102 Suppl 1: S27-35. doi: 10.1016/S0954-6111(08)70005-2
23. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Cambor P, Kaiser B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC medicine.* 2018; 16(1): 33. doi: 10.1186/s12916-018-1013-y
24. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery (London, England).* 2014; 12 (12): 1495-1499. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013
25. Rahimi-Rad MH, Asgari B, Hosseinzadeh N, Eishi A. Eosinopenia as a Marker of Outcome in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Maedica (Bucur).* 2015; 10(1): 10-13. PMID: 26225143
26. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest.* 1980; 65(6): 1265-1271. doi: 10.1172/JCI109789

27. Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LH, Horváth-Puhó E, Dahl R, Hansen JG, Sørensen HT, Nørgaard M, Lange P, Thomsen RW. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(3): 204-212. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30002-X
28. Cardoso J, Coelho R, Rocha C, Coelho C, Semedo L, Bugalho Almeida A. Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD: the role of exacerbation history and inspiratory capacity/total lung capacity ratio. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 1105-1113. doi: 10.2147/COPD.S155848
29. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002; 121(5): 1441-1448. doi: 10.1378/chest.121.5.1441
30. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, Stehman-Breen C, Gillen D, Bleyer AJ, Hirsch C, Siscovick D, Newman AB. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(12): 3728-3735. doi: 10.1681/ASN.2005040384
31. Rodriguez DA, Kortianou EA, Alison JA, Casas A, Giavedoni S, Barberan-Garcia A, et al. Heart Rate Recovery After 6-min Walking Test Predicts Acute Exacerbation in COPD. *Lung.* 2017; 195(4): 463-467. doi: 10.1007/s00408-017-0027-0
32. Kuzmar I, Giraldo Ospina CE, Acevedo Osorio GO, Rua Salas G. Morbilidad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Colombia. Resultados del Estudio SANEPOC-2. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2018; 75(1): 19-24. doi: 10.31053/1853.0605.v75.n1.16617
33. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(5): 557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
34. Orozco-Hernández JP, Pacheco-Gallego M, Montoya-Martínez JJ. Update on Clinical Aspects of COPD. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2485. doi: 10.1056/NEJMc1914600
35. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(13): 1257-1266. doi: 10.1056/NEJMra1900500
36. Sánchez-Duque JA, Muñoz-Marin GA. Ecografía a pie de cama en atención primaria. *Aten Primaria.* 2022; 54(11): 102474. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102474
37. Blanco-Betancur M, Díez-Concha JF, García-Trochez MF, Zambrano-Pabón LP, Rivera-Eraso VM, Sánchez-Duque JA. Vacunación del adulto en atención primaria: durante y después de pandemia. *Rev Peru Investig Salud.* 2022; 6(4): 205 - 213. doi: 10.35839/repis.6.4.1546
38. Solarte-Adrada W, Preciado-Casierra CJ, Galvis-Acevedo S, Sánchez-Duque JA. Determinantes psicosociales y adherencia farmacológica en pacientes geriátricos. *Aten Fam.* 2022; 29(2): 126 - 129. doi: 10.22201/fm.14058871p.2022.2.82040
39. Galvis-Acevedo S, Suarez-Orozco L, Blanco-Betancur M, Sánchez-Duque. Medicina Familiar durante y después de la covid-19. *Aten Fam.* 2021; 28(4): 280 - 283. doi: 10.22201/fm.14058871p.2021.4.80599