



**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con exacerbación y niveles de contaminación por PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>. Medellín, 2010-2016: Un proceso estocástico Markoviano**

Wendy Vanessa Moreno López

Trabajo de grado presentado para optar al título de Profesional en Gerencia de Sistemas de Información en Salud

Asesora  
Difariney González Gómez, Doctor (PhD) en Educación

Universidad de Antioquia  
Facultad Nacional de Salud Pública Héctor Abad Gómez  
Gerencia de Sistemas de Información en Salud  
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	Moreno López (1)
Referencia	(1) Moreno López WV. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con exacerbación y niveles de contaminación por PM2.5, PM10 y O3. Medellín, 2010-2016: Un proceso estocástico Markoviano [Trabajo de grado profesional]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Grupo de Investigación Demografía y Salud.

Centro de Investigación Facultad Nacional de Salud Pública (CIFNSP).



Biblioteca Salud Pública

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes

**Decano/Director:** José Pablo Escobar Vasco

**Jefe departamento:** Nelson Armando Agudelo Vanegas

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

A Dios, y a todas las personas que han contribuido de alguna manera en mi proceso formativo.

## Tabla de contenido

Glosario .....	9
Resumen .....	10
Abstract .....	11
Introducción .....	12
1 Planteamiento del problema .....	13
2 Justificación .....	17
3 Objetivos.....	19
3.1 Objetivo general.....	19
3.2 Objetivos específicos .....	19
4 Marco teórico.....	20
4.1 Enfermedades respiratorias crónicas.....	20
4.2 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	20
4.2.1 Antecedentes de la EPOC .....	20
4.2.2 Definición de la EPOC .....	20
4.2.3 Epidemiología de la EPOC.....	21
4.2.3.1 Frecuencia y magnitud del problema.....	21
4.2.3.2 Factores de riesgo de la EPOC .....	22
4.2.4 Diagnostico de la EPOC .....	23
4.2.5 Evaluación de la EPOC.....	24
4.2.6 Exacerbación de la EPOC .....	25
4.2.7 EPOC como evento centinela .....	26
4.3 Contaminación del aire, sus efectos en salud de las personas y en la progresión de la EPOC .....	27

4.4 Modelos multiestado: Markov .....	30
5 Metodología .....	35
5.1 Tipo de estudio.....	35
5.2 Población .....	35
5.3 Fuente de Información .....	35
5.4 Plan de recolección de la información.....	36
5.5 Calidad de la información.....	36
5.6 Preparación de la información .....	36
5.7 Criterios de Inclusión:.....	38
5.8 Criterios de exclusión: .....	39
5.9 Software utilizado para el análisis y presentación de las variables .....	39
5.10 Plan de análisis .....	39
5.11 Aspectos éticos .....	43
6 Resultados.....	44
7 Discusión .....	63
8 Conclusiones .....	66
9 Referencias .....	67

## Lista de tablas

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas. ....	39
Tabla 2. Variables de exposición principal. ....	40
Tabla 3. Variables clínicas para determinar los estados de gravedad.....	41
Tabla 4. Variables de gravedad de la EPOC con exacerbación y covariables asociadas. .....	41
Tabla 5. Relación de los pacientes con diagnósticos relacionados con exacerbación de EPOC. ....	44
Tabla 6. Estadísticos descriptivos para PM <sub>10</sub> y PM <sub>2.5</sub> .....	45
Tabla 7. Estadísticos descriptivos para O <sub>3</sub> . ....	47
Tabla 8. Estadísticos descriptivos para variables meteorológicas.....	48
Tabla 9. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM <sub>10</sub> ...	51
Tabla 10. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM <sub>2.5</sub> .	52
Tabla 11. Promedio mensual de concentraciones diaria de Ozono O <sub>3</sub> . ....	53
Tabla 12. Promedio según día de la semana de concentraciones diarias de contaminantes atmosféricos .....	54
Tabla 13. Estimadores de máxima verosimilitud para el modelo de dos estados recurrentes .....	57
Tabla 14. Razones de riesgo para el efecto de covariables en el modelo de dos estados recurrentes .....	59
Tabla 15. Estimadores de máxima verosimilitud para el efecto covariables cuantitativas en el modelo de dos estados recurrentes.....	59
Tabla 16. Estimadores de máxima verosimilitud para el efecto covariables categóricas en el modelo de dos estados recurrentes.....	60
Tabla 17. Probabilidad de transición para el efecto de covariables en el modelo de dos estados recurrentes.....	61
Tabla 18. Probabilidad de transición para el efecto de covariables contaminantes y meteorológicas en el modelo de dos estados recurrentes .....	61
Tabla 19. Razones de riesgo para el efecto de covariables contaminantes y meteorológicas en el modelo de dos estados recurrentes .....	62



## Lista de figuras

Figura 1. Prevalencia de EPOC en Latinoamérica. ....	22
Figura 2. Clasificación de gravedad de la EPOC para el estudio según GOLD 2015 (4). .....	25
Figura 3. Esquema del modelo de Markov de dos estados para la EPOC con exacerbación. ....	32
Figura 4. Modelo de dos estados para la progresión de la enfermedad con matriz de transición Q. ....	33
Figura 5. Algoritmo de selección de casos de EPOC para el estudio.....	38
Figura 6. Diagramas de caja para las concentraciones diarias de PM <sub>10</sub> .....	46
Figura 7. Diagramas de caja para las concentraciones diarias de PM <sub>2.5</sub> .....	46
Figura 8. Diagramas de caja para las concentraciones diarias de O <sub>3</sub> .....	48
Figura 9. Tendencia temporal de las variables meteorológicas.....	49
Figura 10. Concentraciones diarias de contaminantes atmosféricos.....	50
Figura 11. Estacionalidad de las series de concentraciones diarias de contaminantes: A) PM <sub>10</sub> , B) PM <sub>2.5</sub> y C) O <sub>3</sub> .....	50
Figura 12. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM <sub>10</sub>	51
Figura 13. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM <sub>2.5</sub>	52
Figura 14. Promedio mensual de concentraciones diaria de Ozono O <sub>3</sub> .....	53
Figura 15. Comparación entre las concentraciones anuales de PM <sub>10</sub> y los límites permisibles según las normas vigentes.....	55
Figura 16. Comparación entre las concentraciones anuales de PM <sub>2.5</sub> y los límites permisibles según las normas vigentes.....	55
Figura 17. Transiciones entre los dos estados recurrentes .....	56

## Glosario

**Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):** es una enfermedad frecuente que es prevenible y tratable, se caracteriza por una limitación persistente del flujo aéreo que normalmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías respiratorias y los pulmones ante la exposición a partículas o gases nocivos (23).

**Exacerbación de la EPOC:** episodio agudo caracterizado por un agravamiento de los síntomas respiratorios del paciente que trasciende las variaciones normales diarias y precisa un cambio en la medicación (23).

**Contaminación del aire:** se define como la presencia en la atmósfera de elementos contaminantes que alteran su composición, que afectan a cualquier componente del ecosistema y desde un punto de vista antropocéntrico afectan la salud o el bienestar humano (24).

**Material particulado (PM):** indicador representativo común de la contaminación del aire. Afecta a más personas que cualquier otro contaminante, se compone de los sulfatos, los nitratos, el amoníaco, el cloruro de sodio, el hollín, los polvos minerales y el agua. Consiste en una compleja mezcla de partículas sólidas y líquidas de sustancias orgánicas e inorgánicas suspendidas en el aire. Se expresa en partículas de microgramos por metro cúbico ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de 2.5 y 10 micrones (27).

**Ozono ( $\text{O}_3$ ):** es uno de los principales componentes de la niebla tóxica. Se forma por la reacción con la luz solar (fotoquímica) de contaminantes como los óxidos de nitrógeno ( $\text{NO}_x$ ) procedentes de las emisiones de vehículos o la industria y los compuestos orgánicos volátiles (COV) emitidos por los vehículos, los disolventes y la industria (27).

**Modelo Multiestado de Markov:** Los modelos multiestado son procesos estocásticos en tiempo continuo. Se utilizan para modelar el curso de las enfermedades, son una forma útil de describir un proceso en el que un individuo se mueve a través de una serie de estados en tiempo continuo (38).

## Resumen

En enfermedades crónicas que tienen una interpretación natural en progresión por etapas, es útil analizar la evolución con mediciones de estados en que se puede encontrar un individuo en un periodo de tiempo determinado. Factores de riesgo muestran cambios en el tiempo y predecir la progresión de la enfermedad bajo determinadas condiciones constituye una importante fuente de información en investigación. Con un modelo multiestado de Markov, se analizó la relación entre la progresión de la EPOC y el efecto de contaminantes  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$  y  $O_3$  con dos estados transitorios y recurrentes, pero teóricamente progresivos. Se incluyó 4539 casos durante el periodo 2010-2016 en Medellín. Con base en estimaciones realizadas, se observó que la probabilidad de pasar a alto riesgo de exacerbaciones por EPOC es 1,4 veces mayor que a bajo riesgo. Los usuarios permanecen más tiempo con riesgo alto de exacerbaciones por la progresión de la enfermedad. El  $PM_{2.5}$  indicó mayor riesgo relativo en la transición de bajo a alto riesgo (1,1424) que para efectos de la covariable tiene más peso en la progresión de la enfermedad. La probabilidad de paso con el efecto del  $O_3$  fue mayor, se encuentra asociado al tiempo de exposición (8 horas) por lo que a menos tiempo más daño causa. Los resultados indicaron siempre mayor probabilidad de paso del estado bajo riesgo a alto riesgo, estos apuntan a la progresión de la enfermedad en cualquier circunstancia. El  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$  y  $O_3$  tenían efectos adversos estadísticamente significativos sobre el riesgo de exacerbación por EPOC.

**Palabras clave:** Modelo Multiestado de Markov, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Contaminación del aire, Exacerbación de EPOC.

### Abstract

In chronic diseases that have a natural interpretation in progression by stages, it is useful to analyze the evolution with measurements of states in which an individual can be found in each period of time. Risk factors show changes over time and predict the progression of the disease under certain conditions is an important source of information in research. With a multistate Markov model, the relationship between COPD progression and the effect of pollutants PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> with two transitory and recurrent states, but theoretically progressive, was analyzed. 4539 cases were included during the period 2010-2016 in Medellín. Based on estimates made, it was observed that the probability of moving to high risk of COPD exacerbations is 1.4 times higher than to low risk. Users remain longer at high risk of exacerbations due to disease progression. PM<sub>2.5</sub> indicated a higher relative risk in the transition from low to high risk (1.1424), which for the effects of the covariate has more weight in the progression of the disease. The probability of passage with the effect of O<sub>3</sub> was greater, it is associated with the exposure time (8 hours) so the less time it causes, the more damage it causes. The results always indicated a greater probability of passing from the low risk to the high-risk state, these point to the progression of the disease in any circumstance. PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, and O<sub>3</sub> had statistically significant adverse effects on the risk of COPD exacerbation.

**Keywords:** Multistate Markov Model, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Air pollution, COPD exacerbation.

## Introducción

Quizá la observación más fundamental de la evolución de una enfermedad surge de las mediciones de los estados de la enfermedad en los que se puede encontrar un individuo en un periodo de tiempo determinado (53). En la investigación del fenómeno salud-enfermedad para los investigadores es útil analizar la manera en que los individuos que padecen ciertas enfermedades crónicas y progresivas evolucionan a lo largo del tiempo (56). Muchas variables de interés muestran cambios en el tiempo y predecir qué valor futuro alcanzará una variable bajo determinadas condiciones iniciales constituye una importante fuente de información para la investigación, por lo cual los investigadores exploran factores de riesgo, marcadores genéticos o biológicos de las enfermedades usando información que únicamente se encuentra en intervalos de tiempo como en las visitas al hospital o los controles médicos (35).

En consecuencia, usualmente se desconoce el inicio exacto de la enfermedad y el momento cronológico en que ocurre un cambio de un estado a otro. Los modelos de Markov permiten estudiar la evolución temporal de cualquier proceso cuyo estado futuro dependa solo del estado en que se encuentre en el presente, pero no de su historia pasada. La aplicación de modelos multiestado de Markov ha sido determinante a la hora de realizar estudios de datos longitudinales como la observación de la progresión de una enfermedad en el tiempo, la recurrencia o el seguimiento intermitente de la misma (54). Construir modelos multiestado de Markov proporciona una visión integral del proceso de la enfermedad y permite la estimación de las proporciones de individuos que estarán en los distintos estados en algún momento en el futuro (36).

El presente trabajo de grado se estructura de la siguiente manera. En los 2 primeros capítulos se exponen el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos planteados. En los capítulos 4 y 5, se presenta una revisión documental con los fundamentos teóricos que facilitan la comprensión de la temática trabajada y se describen los materiales y métodos utilizados para el desarrollo de la investigación. Por último, en el capítulo 6 se muestran los resultados y análisis obtenidos de modelo aplicado, seguido de las respectivas conclusiones y recomendaciones producto de esta.

## 1 Planteamiento del problema

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar progresiva y potencialmente mortal que puede causar disnea y que predispone a padecer exacerbaciones y enfermedades graves (1). Debido a su lenta progresión y su naturaleza crónica, la EPOC representa una carga de enfermedad masiva y creciente, es considerada la causa más común de insuficiencia respiratoria (2) y por su alta prevalencia es la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial (6). Más del 90% de los fallecimientos por EPOC se producen en países de ingresos medianos y bajos, donde las estrategias eficaces de prevención y tratamiento no siempre se aplican o no son accesibles para todos los enfermos (1). Las principales causas de mortalidad en la EPOC varían desde el cáncer de pulmón y la enfermedad cardiovascular en los pacientes que tienen EPOC leve o moderado, a la insuficiencia respiratoria en los casos más graves (1). Las proyecciones indican que las muertes por EPOC en las Américas ascenderán a más de 400.000 en el 2030. Este aumento se debe principalmente a la exposición a factores de riesgo prevenibles – incluyendo la contaminación ambiental e intramuros, el uso de tabaco, las exposiciones ocupacionales y una elevada frecuencia de infecciones respiratorias de vías bajas durante la infancia – así como al envejecimiento de la población (19).

El estudio de la Carga Mundial de Morbilidad indica que la prevalencia de la EPOC para el año 2016 fue de 251 millones de casos (1). Los datos de prevalencia de EPOC en Latinoamérica provienen de dos estudios epidemiológicos: El Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) y el estudio de Prevalencia de EPOC en Colombia (PREPOCOL). PLATINO fue realizado en cinco ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (México), Sao Paulo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago de Chile (Chile), y Caracas (Venezuela). PREPOCOL fue realizado en cinco ciudades de Colombia (Bogotá, Cali, Barranquilla, Bucaramanga y Medellín) (8). Ambos estudios indican una prevalencia de la EPOC en individuos mayores de 40 años de 14,5 y 8,9%, respectivamente (8). El estudio PREPOCOL (2), se realizó con 5.539 personas, el cual mostró una prevalencia definida por criterios de espirometría funcional de 8,9%, mayor en hombres (13,6%) que en mujeres (6,6%). Adicionalmente, se encontró un aumento de la prevalencia con la edad, del 12,4% en la población de 60 a 69 años y del 25,3% en los mayores de 70 años, en contraste con el 2,8% y el 5,9% en los grupos de 40 a 49 años y 50 a 59 años, respectivamente. Según la ubicación geográfica, la mayor prevalencia se observó en Medellín (13,5%), seguida de Bogotá (8,5%), Cali (8,5%), Bucaramanga (7,9%) y Barranquilla (6,2%); respecto a la clasificación de la gravedad, la enfermedad tuvo la siguiente distribución: leve (68,9%), moderada (26,3%), grave (3,4%) y muy grave (0,5%) (9). La EPOC actualmente, representa la tercera causa de muerte en Colombia, donde se reportan unos 6.600 fallecimientos anuales y una prevalencia de casi el 9 por ciento entre mayores de 40 años (10).

La EPOC tiene una evolución lenta y generalmente se hace evidente a partir de los 40 o los 50 años (1). Las personas con EPOC pueden presentar síntomas como tos crónica (con o sin flema), fatiga, muchas infecciones respiratorias, disnea (dificultad respiratoria que empeora con actividad leve), expectoración (con mucosidad), sibilancias, entre otros (1). Durante esta enfermedad, la obstrucción del flujo aéreo y las frecuencias de exacerbación determinan un peor estado de salud, lo que conduce a un aumento de hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad (3). Una exacerbación de la EPOC es un evento agudo en la evolución de la enfermedad caracterizado por empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular (4). Las frecuentes exacerbaciones, es decir, episodios más intensos de disnea, tos y expectoración, pueden durar de días a semanas (1). Estos episodios pueden ser muy incapacitantes, requieren atención médica de urgencia (incluso hospitalización) y, en ocasiones, pueden ser mortales (1). Las exacerbaciones son de gran importancia por sus efectos negativos a largo plazo sobre la función pulmonar y la calidad de vida de las personas, además del incremento en la mortalidad y los costos sanitarios (4).

Factores de riesgo como la exposición al aire contaminado, el tabaquismo, la exposición a biomasa, la exposición laboral, los antecedentes de tuberculosis, las enfermedades respiratorias inferiores en la infancia y los factores genéticos pueden desarrollar EPOC o contribuir con su progresión (8). El papel de la contaminación del aire en los procesos de enfermedades crónicas que finalmente conducen a la EPOC no ha sido bien investigado, ya que la mayoría de los estudios refieren el factor principal de riesgo, el tabaquismo, y se ha dejado de un lado los efectos que los contaminantes del aire pueden causar en la progresión de esta enfermedad (2). Además, aunque la principal causa de exacerbación de EPOC es la infección respiratoria (4), los mecanismos potenciales de las exacerbaciones también dependen de contaminantes en el ambiente como las pequeñas partículas en el aire que se penetran profundamente en los pulmones y que circulan en el torrente sanguíneo creando disfunción vascular con posibles efectos sistémicos y estrés oxidativo que daña el epitelio de las vías respiratorias y reduce la respuesta inmune (3). El estrés oxidativo y la inflamación se han descrito como consecuencias de la exposición a varios contaminantes del aire, se han observado efectos pulmonares y sistémicos, y estas vías probablemente contribuyan a patologías respiratorias relacionadas con la EPOC (2). Si las exacerbaciones repetidas de la EPOC se consideran una causa de progresión de la enfermedad, se puede afirmar evidencia indirecta de un papel causal de la contaminación del aire en esta enfermedad, dada su capacidad para desencadenar exacerbaciones (2). Por lo tanto, la evidencia general de que la exposición a largo plazo a la contaminación del aire ambiental causa EPOC, se debe considerar como un problema a tratar en la salud de la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que una de cada nueve muertes en todo el mundo es el resultado de condiciones relacionadas con la contaminación del aire, la cual tiene una amplia variedad de efectos que son nocivos para la salud (11). Los niveles de contaminantes son más altos en las zonas urbanas debido a la densidad de fuentes contaminantes como el tráfico, la industria, las centrales eléctricas y los hogares (3). Por ejemplo, la bronquitis crónica, es dos veces más frecuente en las zonas industriales y en las grandes ciudades que en el campo. Este factor combinado con el tabaco es la causa principal de la mayor parte de casos de EPOC (20). La exposición a gases, vapores o polvos orgánicos o inorgánicos derivados de procesos industriales, combustión de motores o calefacciones constituyen un factor de riesgo para la exacerbación de la EPOC. Los contaminantes ambientales específicos estudiados en relación con la EPOC son los contaminantes gaseosos del aire como dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), ozono (O<sub>3</sub>), óxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y partículas con un tamaño de 10 micras (PM<sub>10</sub>) y 2.5 micras (PM<sub>2.5</sub>). Las partículas son la principal causa de enfermedades respiratorias agudas y crónicas (3). La mayoría de estos contaminantes son el producto de la quema de combustibles fósiles, pero su composición puede variar según sus fuentes (11).

La OMS estimó para el 2016, que aproximadamente el 58% de las muertes prematuras relacionadas con la contaminación del aire se debieron a cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares, mientras que el 18% de las muertes se debieron a EPOC e infecciones respiratorias agudas, y el 6% de las muertes se debieron al cáncer de pulmón (7). Según los últimos informes del estado de la calidad del aire, elaborados por el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales de Colombia (IDEAM), el contaminante con mayor potencial de afectación en Colombia es el Material Particulado menor a 2.5 micras (PM<sub>2.5</sub>), el cual está constituido por partículas muy pequeñas, producidas principalmente por los vehículos pesados que utilizan diésel como combustible, y que pueden transportar material muy peligroso para el cuerpo como metales pesados, compuestos orgánicos y virus, afectando de este modo las vías respiratorias. A nivel nacional, las zonas que mayor afectación presentan por importantes niveles de contaminación del aire son: el Área Metropolitana del Valle de Aburrá, las localidades de Puente Aranda, Carvajal y Kennedy en Bogotá, el municipio de Ráquira en Boyacá y la zona industrial de ACOPI en el municipio de Yumbo (Valle del Cauca) (12).

En conclusión, la contaminación del aire se considera un factor desencadenante de las exacerbaciones de la EPOC, que tienen consecuencias muy importantes en la salud de las personas porque empeora su función pulmonar y su calidad de vida, además también aumentan las consultas médicas no programadas y las hospitalizaciones (3). La EPOC es un problema de salud pública de enormes proporciones (13), es una causa mayor de morbilidad y mortalidad con un importante impacto socioeconómico y es la única enfermedad crónica cuya

morbimortalidad mantiene un incremento sostenido (7). Por lo tanto, para analizar el grado de asociación de los contaminantes del aire con una enfermedad progresiva, tal como la EPOC, puede realizarse por medio de modelos multiestado basados en la propiedad de Markov, porque permite realizar seguimiento y monitoreo de pacientes con enfermedades que tienen una dinámica de progresión por etapas.

## 2 Justificación

La EPOC es una enfermedad progresiva asociada con un proceso inflamatorio crónico en las vías respiratorias y los pulmones, que resulta en trastornos respiratorios, calidad de vida reducida y aumento de la mortalidad (3). Siendo la EPOC un problema de salud pública de enormes proporciones que tiene consecuencias muy graves en la salud de las personas, y siendo la contaminación del aire un factor de riesgo desencadenante de exacerbaciones repetidas de EPOC, es útil conocer la progresión de esta enfermedad mediante la tendencia de la gravedad para tomar medidas de prevención, vigilancia y control, y así mismo, disminuir la carga económica que se extiende más allá de los pacientes, al sistema de salud y la sociedad en general (13). Además, mitigar o mantener un exhaustivo control sobre los contaminantes del aire que aumentan el riesgo o la progresión de la EPOC ayuda a prevenir la incidencia y disminuir la prevalencia de esta enfermedad.

La mayoría de los estudios para la EPOC realizados en Colombia no han incluido la exposición ni casos de exacerbación en relación con la contaminación del aire. El estudio epidemiológico PREPOCOL (Prevalencia de EPOC en Colombia) anteriormente mencionado, es el de mayor relevancia en el cual se encontró una prevalencia de 8.9% por diagnóstico espirométrico, con una clasificación de la gravedad de la enfermedad leve (68,9%), moderada (26,3%), grave (3,4%) y muy grave (0,5%), pero no fue incluida la exacerbación de la EPOC y mucho menos la contaminación del aire (9,14).

Por lo tanto, se reconoce la importancia de estudiar la relación entre los contaminantes del aire y su efecto sobre las exacerbaciones de EPOC, mediante una tendencia de la gravedad evaluada por un modelo multiestado basados en la propiedad de Markov. Las razones radican en que el uso de estos modelos tiene en cuenta no solo los distintos estados de salud de la enfermedad que un paciente experimenta a través del tiempo sino también características propias y aquellas que puedan contribuir a la progresión de esta (37). Además de proporcionar una visión integral del proceso de la enfermedad y permitir la estimación de las proporciones de individuos que estarán en los distintos estados en algún momento en el futuro (36). Predecir qué valor futuro alcanzará una variable bajo determinadas condiciones iniciales constituye una importante fuente de información para la investigación básica y aplicada, al igual que para la toma de decisiones en la gestión de servicios de salud y la atención sanitaria (35).

El objetivo de este estudio se centró en analizar la relación entre los estados de gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según variables sociodemográficas, clínicas y los niveles de contaminación del aire por PM2.5, PM10 y O3 durante el periodo 2010-2016 en la ciudad de Medellín. Se estimó la progresión de la enfermedad por el riesgo de exacerbaciones en un

periodo de seis años con el uso de covariables de interés que estuvieran asociadas al evento por medio de un modelo multiestado de Markov. Las variables de interés fueron los servicios de hospitalización por exacerbación de EPOC y los principales contaminantes del aire (PM2.5, PM10 y O3).

### **3 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Analizar la relación entre los estados de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según variables sociodemográficas, clínicas y los niveles de contaminación del aire PM2.5, PM10 y O3 durante el periodo 2010-2016 en la ciudad de Medellín.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Caracterizar la población que presenta EPOC con exacerbación según variables sociodemográficas y clínicas durante el periodo 2010-2016 en la ciudad de Medellín.

2. Describir la tendencia temporal de la concentración de contaminantes del aire PM2.5, PM10 y O3 en la ciudad de Medellín durante el periodo 2010-2016.

3. Identificar los estados de gravedad de la EPOC con exacerbación (Bajo Riesgo-Alto Riesgo) de acuerdo con variables clínicas para un modelo multiestado de Markov de dos estados recurrentes.

4. Estimar el efecto de los contaminantes del aire PM2.5, PM10 y O3 con los estados de gravedad de la EPOC con exacerbación (Bajo Riesgo-Alto Riesgo) por medio de un modelo multiestado de Markov de dos estados recurrentes.

## **4 Marco teórico**

### **4.1 Enfermedades respiratorias crónicas**

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) son aquellas que comprometen al pulmón y/o a las vías respiratorias. Dentro de ellas se encuentra el asma, la EPOC, alergias respiratorias, las enfermedades pulmonares de origen laboral y la hipertensión pulmonar. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (2004), se estimó que 235 millones padecían asma y 64 millones padecían EPOC. La misma fuente indica que mueren anualmente en el mundo alrededor de 4 millones de personas a causa de las ERC, siendo la EPOC la principal responsable (16).

### **4.2 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

#### **4.2.1 Antecedentes de la EPOC**

La EPOC es una importante y creciente causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Desde la década de los cincuenta, el consumo de cigarrillo se ha identificado como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC, lo que se confirmó posteriormente en el estudio prospectivo a 8 años de Fletcher y Peto (41). No obstante, en los últimos años se ha descrito una importante prevalencia de la EPOC en no fumadores, identificando factores de riesgo que incluyen polución ambiental, exposición laboral a polvos y humos, empleo de biomasa, tabaquismo de segunda mano y antecedente de tuberculosis pulmonar, entre otros (17).

#### **4.2.2 Definición de la EPOC**

La EPOC es un padecimiento frecuente que es prevenible y tratable, se caracteriza por una limitación al flujo de aire persistente y que normalmente es progresiva y se asocia a una reacción inflamatoria acentuada y crónica de las vías respiratorias y los pulmones ante la exposición a partículas o gases nocivos (23). Entre los síntomas más frecuentes figuran la falta de aire (disnea), expectoración anormal y tos crónica (19), a menudo se presentan episodios de exacerbación de estos síntomas. Las exacerbaciones y las comorbilidades (como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, depresión y ansiedad, disfunción muscular esquelética, síndrome metabólico y cáncer pulmonar entre otros padecimientos) contribuyen a la gravedad general en cada paciente en lo individual. Esta definición no utiliza términos de bronquitis crónica ni enfisema y excluye al asma (limitación reversible del flujo aéreo). La bronquitis crónica, definida como la presencia de tos y producción de esputo durante un mínimo de tres meses por dos años consecutivos, no necesariamente se asocia a una limitación del flujo aéreo. El

enfisema, definido como una destrucción de los alveolos, es un término anatomopatológico que a veces se emplea clínicamente (en forma incorrecta) y describe exclusivamente una de las diversas anomalías estructurales presentes en los pacientes con EPOC, pero también puede encontrarse en sujetos con una función pulmonar normal (23). Para establecer un diagnóstico clínico de EPOC se requiere de una espirometría, la presencia de una relación VEF1/CVF (volumen espiratorio en el primer segundo/capacidad vital forzada) post-broncodilatador (post-BD)  $< 0.70$  que confirma la existencia de una limitación persistente del flujo aéreo y por tanto de EPOC (23).

## **4.2.3 Epidemiología de la EPOC**

### **4.2.3.1 Frecuencia y magnitud del problema**

La EPOC es una causa mayor de morbilidad y mortalidad con importante impacto socioeconómico y constituye un problema de salud pública de primer orden. En la actualidad es la tercera causa de muerte a nivel mundial. Se ha postulado que la EPOC es la única enfermedad crónica cuya morbi-mortalidad mantiene un incremento sostenido (5). Las exacerbaciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EPOC, y tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida, los síntomas y la función pulmonar, al tiempo que provocan elevados costos económicos y sociales. Las causas más frecuentes de exacerbación son las infecciones de las vías respiratorias (víricas o bacterianas) y la contaminación ambiental también puede precipitar exacerbaciones de la EPOC (19).

Datos provenientes de estudios epidemiológicos de diferentes regiones permiten estimar la prevalencia global de EPOC en 10%. Dos estudios epidemiológicos, el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) y PREPOCOL (Prevalencia de EPOC en Colombia), han proporcionado información sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica (Figura 1). Utilizando como criterio diagnóstico la relación  $VEF1/CVF < 0,70$  post-BD. La prevalencia global de EPOC en PLATINO es 14,3% (desde 7,8% en Ciudad de México a 19,7% en Montevideo). PREPOCOL reporta una prevalencia en Colombia de 8,9% (desde 6,2% en Barranquilla a 13,5% en Medellín) (4).



Tomado de: Guía Latinoamérica de EPOC 2014

**Figura 1. Prevalencia de EPOC en Latinoamérica.**

#### 4.2.3.2 Factores de riesgo de la EPOC

La EPOC es la más común de las enfermedades crónicas de pulmón en todo el mundo, es la segunda causa de incapacitación laboral después de las enfermedades cardiacas (23) y los factores de riesgo que ayudan a padecerla son:

- El tabaquismo, que es el principal factor de riesgo porque hace que el proceso inflamatorio se desarrolle y, tras muchos años de consumo se produzca la enfermedad (23). Hasta un 75 por ciento de las personas que tienen EPOC fuman o solían fumar (21).
- Contaminación del aire: Los contaminantes específicos estudiados en relación con la EPOC son el ozono (O<sub>3</sub>), las partículas en suspensión (PM), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>), el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y otros gases. La alta contaminación atmosférica, sobre todo asociada al tráfico rodado, es un factor desencadenante de exacerbaciones de la EPOC en individuos susceptibles (42).
- Exposición a biomasa: Diversas revisiones sistemáticas han identificado a la biomasa y otros combustibles para uso en calefacción o cocina en países en vías de desarrollo como factor de riesgo de EPOC en áreas rurales. El estudio de PREPOCOL encontró que individuos expuestos al humo de leña por más de 10 años tienen mayor riesgo de desarrollar EPOC (8). La exposición a biomasa (producto de la combustión de sustancias biológicas de origen animal o vegetal) afecta a una gran parte de la población mundial. Se presenta, más frecuentemente, en mujeres que cocinan con humo de leña. En general, hay una mayor afectación a nivel bronquial y una menor presencia de enfisema. Se manifiesta como una EPOC con obstrucción leve, con menor declinar de la función pulmonar sobre el tiempo en comparación con la EPOC de origen tabáquico (22).

- Antecedentes de tuberculosis: En el estudio epidemiológico de EPOC en América Latina (PLATINO), el antecedente de tuberculosis se asociaba con un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar una EPOC, de forma independiente a otros factores de riesgo (8). Las enfermedades respiratorias inferiores en la infancia también aumentan la probabilidad de desarrollar EPOC.
- Factores genéticos: En raras ocasiones, una alteración genética llamada deficiencia de alfa-1-antitripsina podría desempeñar un papel importante en las causas de la EPOC. Las personas que sufren esta enfermedad tienen concentraciones bajas en sangre de alfa-1-antitripsina (AAT), una proteína que se produce en el hígado. Las concentraciones bajas de la proteína AAT pueden producir daño pulmonar y la EPOC si la persona está expuesta al humo o a otros irritantes pulmonares (18).
- Algunas personas que sufren asma pueden presentar EPOC porque es una enfermedad crónica de los pulmones que causa inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias (18).

#### **4.2.4 Diagnóstico de la EPOC**

Debe considerarse un diagnóstico clínico de EPOC en cualquier paciente que presente disnea, tos o producción de esputo crónicas y antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. Para considerar un diagnóstico de EPOC se deben tener en cuenta los siguientes indicadores (23):

- Disnea que es: Progresiva, característicamente peor con el ejercicio y persistente.
- Tos crónica: Puede ser intermitente y puede ser improductiva.
- Producción crónica de esputo: Cualquier patrón de producción crónica de esputo puede ser indicativo de EPOC.
- Antecedentes de exposición a factores de riesgo: El humo del tabaco (incluidas las preparaciones populares locales), humo de combustibles utilizados para cocinar y calentar en hogares, polvos y sustancias químicas ocupacionales.
- Antecedentes familiares de EPOC.

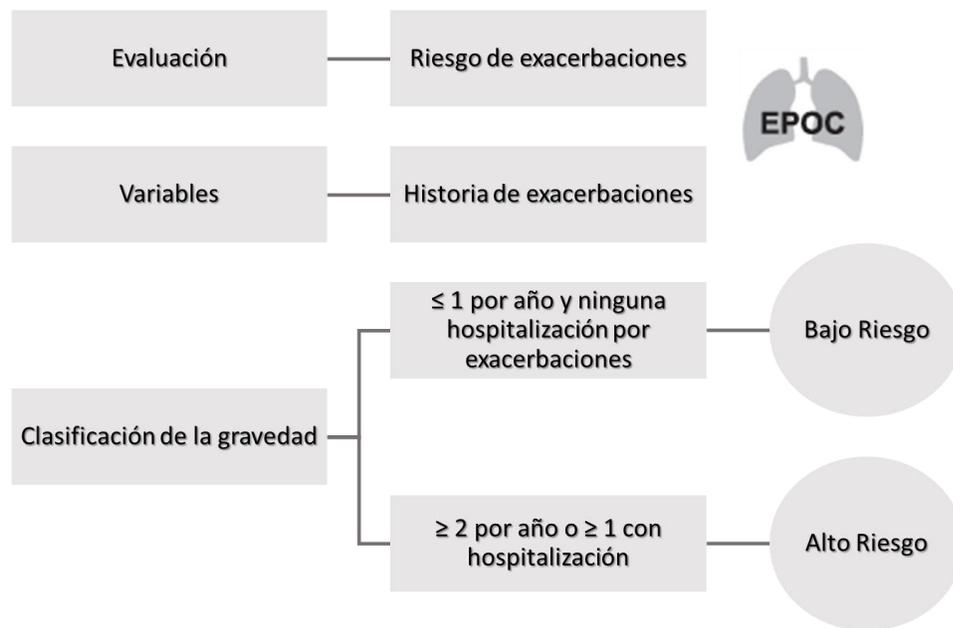
Considerar la posibilidad de EPOC y efectuar una espirometría ante la presencia de cualquiera de estos indicadores en un individuo mayor de 40 años. Estos indicadores no son diagnósticos por sí solos pero la presencia de múltiples indicadores clave incrementa la probabilidad de un diagnóstico de EPOC. Para establecer un diagnóstico clínico de EPOC se requiere de una espirometría; la presencia de una relación VEF1/CVF posbroncodilatador  $< 0.70$  confirma la existencia de una limitación persistente del flujo aéreo, y, por lo tanto, de EPOC. Otros estudios contribuyen a descartar diagnósticos diferenciales, definir la gravedad de la enfermedad y establecer el pronóstico (23).

Diagnóstico diferencial: Uno de los principales diagnósticos diferenciales es el asma. En algunos pacientes con asma crónica no es posible establecer una distinción definida de la EPOC con las técnicas actuales de la imagen y exploración funcional. En estos pacientes, el tratamiento en la actualidad es similar al del asma. Otros posibles diagnósticos suelen ser más fáciles de distinguir de la EPOC tales como, asma, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias, tuberculosis, bronquiolitis obliterante, panbronquiolitis difusa (23).

#### **4.2.5 Evaluación de la EPOC**

Los objetivos de la evaluación de la EPOC consisten en determinar la gravedad de la enfermedad, sus repercusiones en el estado de salud en el paciente y el riesgo de eventos futuros (exacerbaciones, hospitalizaciones, muerte) con el fin de orientar la terapia (23). En la literatura, hay diferentes criterios para evaluar la EPOC, para este estudio se analizaron dos criterios clínicos, uno establecido por la Guía Latinoamericana de EPOC - 2014 Basada en evidencia (Guía Latin-EPOC) y otro por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD 2015). La evaluación de la gravedad se realizará sobre la base de la gravedad de la disnea, el grado de obstrucción y la frecuencia de exacerbaciones u hospitalizaciones asociadas a exacerbaciones en el año anterior (5). Para la evaluación de la EPOC es preciso evaluar los siguientes aspectos de la enfermedad:

En la Guía Latin-EPOC se recomienda la escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica (mMRC) para evaluar la disnea con un grado de 0–1 como indicador de enfermedad leve, 2 moderada, 3 grave y 4 muy grave o también la prueba de evaluación de la EPOC (CAT) como lo indica la GOLD 2015. La gravedad de la obstrucción o grado de limitación del flujo aéreo se determina con el valor de VEF1% post broncodilatador por medio de espirometría resultado de la relación VEF1/CVF (valor espirométrico forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada). El riesgo de exacerbación se evalúa por historia de exacerbaciones u hospitalizaciones en el último año como indicadores de enfermedad. La figura 2 ilustra la propuesta de clasificación de la gravedad de la EPOC que se usó para el este estudio de acuerdo con el criterio establecido por la GOLD 2015.



**Figura 2. Clasificación de gravedad de la EPOC para el estudio según GOLD 2015 (4).**

#### 4.2.6 Exacerbación de la EPOC

Una exacerbación de la EPOC se define como un episodio agudo caracterizado por un agravamiento de los síntomas respiratorios del paciente que trasciende las variaciones normales diarias y precisa un cambio en la medicación (23). En pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por exacerbación de EPOC, la mortalidad intrahospitalaria es del 24% y al año alcanza 42%. La fatalidad calculada (exceso de mortalidad comparada con la EPOC estable) es de 15,6%, remarcando la importancia de prevenir las exacerbaciones. Los factores asociados con mal pronóstico en las exacerbaciones de EPOC son hipoxemia, hipercapnia, hipoalbuminemia (<2,5 gr/dl), IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, historia de exacerbaciones previas, uso prolongado de corticosteroides orales y la presencia de hipertensión pulmonar. El diagnóstico se basa exclusivamente en la presentación clínica (síntomas respiratorios). La forma en que se presentan las exacerbaciones es variable, el inicio puede ser agudo o gradual. Se ha podido caracterizar dos tipos de pacientes según la frecuencia de exacerbaciones (4):

- Exacerbadores frecuentes: aquellos individuos con  $\geq 2$  exacerbaciones al año; separadas cada una por al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde inicio de esta en los casos que no han recibido tratamiento.
- Exacerbadores infrecuentes: aquellos con  $\leq 1$  exacerbaciones por año.

Las exacerbaciones de la EPOC pueden ser precipitadas por diferentes factores etiológicos. La principal causa son las infecciones respiratorias virales o bacterianas, sin embargo, factores ambientales como la exposición a dióxido de azufre, ozono, y otras partículas, así como las bajas temperaturas son también factores precipitantes (4).

#### **4.2.7 EPOC como evento centinela**

En el marco del proyecto "Determinación de la carga atribuible de la enfermedad por contaminación del aire urbano y sus costos económicos para la ciudad de Medellín, 2010-2015", del cual fueron proporcionados los datos para llevar a cabo el objetivo de este estudio se identificaron enfermedades que se relacionaron con factores de riesgo ambientales y que constituyen los eventos centinela (44). En relación con la diferencia del periodo de estudio de esta investigación y del proyecto base, aunque el periodo de estudio del proyecto va hasta el año 2015, fue posible extender esta investigación hasta el año 2016 ya que la base datos de EPOC contenía información desde el año 2008 hasta el 2017. Para el modelo multiestado de Markov fue útil y necesario tomar este periodo de tiempo porque que hubo más registros que permitieron observar más en detalle la progresión de la enfermedad, además, usualmente la forma cómo se mide el avance, es mediante el estado en el cual se pueda encontrar al sujeto en diferentes puntos en el tiempo.

El evento centinela se define como una enfermedad, incapacitante o que puede generar muerte prematura pero que es prevenible, cuya ocurrencia sirve como señal de advertencia para que las acciones preventivas o terapéuticas sean valoradas y revaluadas. La definición de los eventos centinela relacionados con enfermedades respiratorias se fundamentó en el protocolo de vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda (IRA). La definición adoptada de la IRA incluye un grupo de enfermedades que afectan el sistema respiratorio alto y bajo; que puede manifestarse desde un resfriado común hasta complicación más severa como la neumonía. La EPOC se determinó como un evento centinela dentro de aquellos de tipo crónico relacionados con enfermedades respiratorias y hace parte del grupo diagnóstico de Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (J40–J47), codificación según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10 ed.) que pueden generar complicaciones severas (44).

### **4.3 Contaminación del aire, sus efectos en salud de las personas y en la progresión de la EPOC**

La contaminación del aire se define como la presencia en la atmósfera de elementos contaminantes que alteran su composición, que afectan a cualquier componente del ecosistema y desde un punto de vista antropocéntrico afectan la salud o el bienestar humano (24). Los contaminantes presentes en la atmósfera pueden ser de naturaleza física, biológica o química y pueden aparecer en todos los estados físicos (sólido, líquido o gaseoso). Proceden de fuentes emisoras naturales que se deben a causas naturales (por ejemplo, volcanes, incendios forestales y descomposición de materia orgánica de suelo y océanos) y las fuentes emisoras antropogénicas que son producto de actividades del hombre, tales como fuentes fijas (pueden ser domésticas, industriales o los vertederos), móviles (corresponden a los medios de transporte ya sea por tierra, agua o aire) y de área. Una vez estas fuentes generan los contaminantes, estos son emitidos a la atmósfera, es decir que se vierten en ella un conjunto de sustancias como el material particulado, el ozono, el dióxido de carbono, el óxido de nitrógeno, el monóxido de carbono y el dióxido de sulfuro, entre otros, que provienen de la actividad humana y afectan al medio ambiente.

Los contaminantes del aire se han relacionado con una variedad de efectos adversos en la salud, como infecciones respiratorias, enfermedades cardiovasculares y cáncer de pulmón (25). Los efectos de la contaminación del aire sobre la salud son graves: un tercio de las muertes por accidentes cerebrovasculares, cáncer de pulmón y cardiopatías se deben a la contaminación del aire. Se trata de un efecto equivalente al de fumar tabaco y es mucho más grave que, por ejemplo, los efectos de ingerir demasiada sal (26). Los contaminantes microscópicos del aire pueden sobrepasar las defensas del cuerpo y penetrar profundamente en el sistema respiratorio y circulatorio, lo que daña los pulmones, corazón y cerebro (26).

Hay efectos de la contaminación del aire sobre la salud a corto y largo plazo, siendo la exposición a largo plazo y de larga duración la más significativa para la salud pública. La mayoría de las muertes atribuibles a la contaminación atmosférica en la población general están relacionadas con las enfermedades no transmisibles. En efecto, el 36% de las muertes por cáncer de pulmón, el 35% de la EPOC, el 34% de los accidentes cerebrovasculares y el 27% de las cardiopatías isquémicas son atribuibles a la contaminación atmosférica (34). Tanto la exposición a corto como a largo plazo a los contaminantes del aire se han asociado con impactos adversos en la salud. Los impactos más severos afectan a las personas que ya están enfermas. Los niños, los ancianos y los pobres son más susceptibles. Los contaminantes más nocivos para la salud, estrechamente asociados con la mortalidad prematura excesiva, son partículas finas PM<sub>2.5</sub> que penetran profundamente en los conductos

pulmonares (29). En la exposición a material particulado, las fuentes emiten sus contaminantes al aire y de ahí pueden depositarse en el suelo; por lo que este contaminante tiene como principal ruta de exposición el aire y la inhalación como vía de exposición principal.

Las Directrices de la OMS sobre la Calidad del Aire publicadas en 2005 ofrecen orientación general relativa a umbrales y límites para contaminantes atmosféricos clave que entrañan riesgos sanitarios. Las Directrices señalan que mediante la reducción de la contaminación con material particulado (PM<sub>10</sub>) de 70 a 20 microgramos por metro cúbico ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) es posible reducir en un 15% el número de defunciones relacionadas con la contaminación del aire (27). Estas Directrices se aplican en todo el mundo y se basan en la evaluación, realizada por expertos, de las pruebas científicas actuales concernientes a: material particulado (PM), ozono (O<sub>3</sub>), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), en todas las regiones de la OMS (27).

En 2016, el 91% de la población vivía en lugares donde no se respetaban las Directrices de la OMS sobre la calidad del aire. Según estimaciones de ese mismo año, la contaminación del aire en las ciudades y zonas rurales de todo el mundo provoca cada año 4,2 millones de defunciones prematuras. Un 91% de esas defunciones prematuras se producen en países de bajos y medianos ingresos, y las mayores tasas de morbilidad se registran en las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (27). La OMS reconoce que la contaminación del aire es un importante factor de riesgo para las enfermedades no transmisibles y causa el 43% de todas las muertes de adultos por EPOC, 29% por cáncer de pulmón, 25% por infarto y el 24% por enfermedad cardíaca (28).

La contaminación del aire es uno de los factores que más contribuye al empeoramiento de la EPOC (32). Esto se evidencia porque se relaciona con la concentración de material particulado (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>), ozono (O<sub>3</sub>) y otros contaminantes típicos de la contaminación urbana que generan una mayor incidencia (más casos nuevos) y prevalencia (más casos totales registrados) de EPOC (33). El material particulado (PM) es un indicador representativo común de la contaminación del aire. Afectan a más personas que cualquier otro contaminante. Los principales componentes de las partículas son los sulfatos, los nitratos, el amoníaco, el cloruro de sodio, el hollín, los polvos minerales y el agua. Consisten en una compleja mezcla de partículas sólidas y líquidas de sustancias orgánicas e inorgánicas suspendidas en el aire. Si bien las partículas con un diámetro de 10 micrones o menos ( $\leq$  PM<sub>10</sub>) pueden penetrar y alojarse profundamente dentro de los pulmones, existen otras partículas aún más dañinas para la salud, que son aquellas con un diámetro de 2.5 micrones o menos ( $\leq$  PM<sub>2.5</sub>). Las PM<sub>2.5</sub> pueden atravesar la barrera pulmonar y entrar en el sistema sanguíneo. La exposición crónica a partículas contribuye al riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y respiratorias, así como cáncer de pulmón (27). Generalmente,

las mediciones de la calidad del aire se notifican como concentraciones medias diarias o anuales de partículas PM<sub>10</sub> por metro cúbico (m<sup>3</sup>) de aire. Las mediciones sistemáticas de la calidad del aire describen esas concentraciones de PM expresadas en microgramos (μ)/m<sup>3</sup>. Cuando se dispone de instrumentos de medición suficientemente sensibles, se notifican también las concentraciones de partículas finas (PM<sub>2.5</sub> o más pequeñas) (27). La contaminación con partículas conlleva efectos sanitarios incluso en muy bajas concentraciones; de hecho, no se ha podido identificar ningún umbral por debajo del cual no se hayan observado daños para la salud (27). Por otra parte, el ozono a nivel del suelo —que no debe confundirse con la capa de ozono en la atmósfera superior— es uno de los principales componentes de la niebla tóxica. Éste se forma por la reacción con la luz solar (fotoquímica) de contaminantes como los óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>) procedentes de las emisiones de vehículos o la industria y los compuestos orgánicos volátiles (COV) emitidos por los vehículos, los disolventes y la industria. Los niveles de ozono más elevados se registran durante los períodos de tiempo soleado. El exceso de ozono en el aire puede producir efectos adversos de consideración en la salud humana. Puede causar problemas respiratorios, provocar asma, reducir la función pulmonar y originar enfermedades pulmonares (27).

Dicho lo anterior, entre las personas que padecen la EPOC, la presencia de estos contaminantes del aire se asocia a pérdida de función respiratoria y a un aumento de la sintomatología. La exposición a largo plazo a contaminación en forma de mayor concentración de partículas contaminantes en suspensión y ozono provocan un mayor deterioro de la función pulmonar, medido en términos de FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). Pero esto no solo sucede con exposiciones a largo plazo, sino que también hay evidencias del impacto de fluctuaciones en niveles de contaminantes con aumento de la dificultad para respirar (disnea) y de necesidad de uso de medicación de rescate (33).

La contaminación del aire representa un importante riesgo medioambiental para la salud. Mediante la disminución de los niveles de contaminación del aire los países pueden reducir la carga de morbilidad derivada de accidentes cerebrovasculares, cánceres de pulmón y neumopatías crónicas y agudas, entre ellas el asma. Cuanto más bajos sean los niveles de contaminación del aire mejor será la salud cardiovascular y respiratoria de la población, tanto a largo como a corto plazo (30). Las consecuencias graves de la contaminación del aire en la salud pública se observan no solo en términos de enfermedad y muerte, sino también en términos de productividad disminuida, educación perdida y otras oportunidades de desarrollo humano. El problema es multifactorial y un proceso efectivo de gestión para mejorar la calidad del aire y disminuir el impacto mortal en la salud requiere del compromiso y participación sostenidos de diferentes sectores, actores sociales y económicos (31).

Para prevenir la contaminación se necesitan políticas sobre la calidad del aire y el transporte, regulaciones que controlen la contaminación en las ciudades, controles de emisiones en la industria y la promoción de fuentes de energía limpia y renovable (24). Entre las medidas para reducir la contaminación del aire interior se incluyen: reemplazar el combustible sólido por combustibles más limpios en los hogares, aplicar tecnologías y sistemas de ventilación eficientes en los hogares, escuelas y entornos de trabajo, y dejar de fumar (24). La mayoría de las fuentes de contaminación del aire exterior están más allá del control de las personas, y requieren medidas por parte de las ciudades, así como de las instancias normativas nacionales e internacionales en sectores tales como transporte, gestión de residuos energéticos, construcción y agricultura (25).

Por lo anterior este estudio estuvo direccionado a estimar el efecto de la contaminación del aire por PM10, PM2.5 y O3 en los estados de gravedad de la EPOC, con el objetivo de encontrar evidencia que fuera útil para la toma de decisiones encaminadas al beneficio de la comunidad. En este sentido, este estudio busca avanzar en el conocimiento acerca de la relación salud y ambiente para la generación de evidencia científica que contribuya a la toma de decisiones en las entidades sanitarias, ambientales y servicios de salud.

#### **4.4 Modelos multiestado: Markov**

En la investigación en ciencias de la salud es importante analizar la manera en que los individuos que padecen ciertas enfermedades crónicas y progresivas evolucionan a lo largo del tiempo, a menudo es útil modelar el paso de los individuos a través de estadios o estados de la enfermedad en diferentes puntos de tiempo (35). En los estudios de estados de enfermedad y su relación con la evolución, los datos sobre el estado generalmente se obtienen en puntos de tiempo poco frecuentes durante el seguimiento, pues los individuos son seguidos de manera intermitente (36). Una forma útil de resumir el cambio de estado es simplemente contar todas las instancias en las que un individuo cambió durante un intervalo de tiempo (53). Los tiempos de transición exactos entre estados de enfermedad generalmente no se observan para muchos sujetos y solo se observa una porción bastante corta de los historiales de enfermedades individuales. Una forma concisa de resumir estos recuentos es una matriz de transición creada a partir de los estados en que se mueve el individuo y el tiempo del cambio, que resume la probabilidad de que un individuo en un estado  $i$  cambie al estado  $j$  durante un solo paso de tiempo. El paso de tiempo es el intervalo durante el cual se observó que los datos cambiaron (es decir, el intervalo de tiempo de los dos estados) (53).

La aplicación de modelos multiestado ha sido determinante a la hora de realizar estudios de datos longitudinales tales como la observación de la progresión

de una enfermedad en el tiempo, la recurrencia de una enfermedad, el seguimiento intermitente de la misma, entre otras. Usualmente la forma como se mide el avance de la enfermedad es mediante el estado en el cual se pueda encontrar al individuo en diferentes puntos de tiempo (54). Un modelo de Markov de tiempo continuo no requiere suposiciones fuertes sobre los tiempos de aparición de la enfermedad, y ha tenido aplicaciones exitosas sobre la evolución del control del asma (36), la progresión de la enfermedad renal crónica (43), la progresión de la enfermedad de Alzheimer para investigar la importancia de los factores de riesgo conocidos (44), entre otras como la severidad y progresión de la enfermedad cardíaca reumática, el proceso evolutivo de la enfermedad del Alzheimer y la enfermedad de artritis reumatoidea (45,37,39). Muchas covariables de interés muestran cambios en el tiempo y pueden ser medidas en cada individuo en estudio, por lo que el interés se centra en la relación entre estas covariables y la evolución de la enfermedad. La finalidad es analizar y resaltar la relación entre las covariables y las diferentes probabilidades de transición en el modelo de Markov. Pocos estudios han utilizado modelos de Markov con covariables como los anteriormente mencionados sobre el Alzheimer y el asma (44, 36). Los modelos de Markov homogéneos en el tiempo generalmente se usan para modelar la evolución en enfermedades crónicas, pero estos modelos obviamente ponen limitaciones severas en el comportamiento de la historia de la enfermedad. Con respecto a la literatura sobre la evolución de la EPOC, algunos estudios previos se han centrado en la progresión de la EPOC utilizando un fondo de Markov (48). Powell (47) utilizó un modelo oculto de Markov de tiempo continuo, Hoogendoorn (49) desarrolló un modelo poblacional estocástico de progresión de la EPOC.

Un modelo de Markov de primer orden (Usher, 1992) supone que para predecir el estado del sistema en el tiempo  $t_1$ , solo se necesita conocer el estado del sistema en el tiempo  $t$  (53). El corazón de un modelo de Markov es la matriz de transición, que resume la probabilidad de que un individuo en el estado  $i$  cambie al estado  $j$  durante un solo paso de tiempo como se mencionó anteriormente. El modelo implicado por la matriz de transición también se puede representar como un gráfico (un diagrama de "caja y flecha") (53) como se muestra en la figura 3.

Los modelos multiestado son una forma útil de describir un proceso en el que un individuo se mueve a través de una serie de estados en tiempo continuo. Considere un modelo que consta de  $k$  estados que pertenecen al espacio de estado  $S = \{1, 2, \dots, k\}$ , con un individuo inequívocamente en algún estado en el tiempo  $t$ . Sea  $Y(t)$  el estado ocupado en el tiempo  $t$  por un individuo elegido al azar. Suponga que los individuos se mueven independientemente entre  $k$  estados de acuerdo con un proceso de Markov homogéneo de tiempo continuo (38). Cuando se hace referencia a tiempo continuo, se asume el tiempo como una variable que no posee interrupciones o separaciones. Los estados representan la condición actual que toma un individuo y que son mutuamente excluyentes; en ninguna circunstancia el individuo podrá hacer parte de dos estados al mismo tiempo.

El paquete msm para R permite que un modelo multiestado general se ajuste a datos longitudinales. Los datos a menudo consisten en observaciones del proceso en momentos arbitrarios, de modo que los tiempos exactos cuando hay los cambios de estado no se observan. Por ejemplo, la progresión de enfermedades crónicas a menudo se describe por etapas de gravedad, y el estado del paciente solo puede conocerse en las visitas al médico o al hospital (38).

La figura 3 ilustra un modelo multiestado en tiempo continuo. Sus dos estados están etiquetados como “Bajo riesgo” y “Alto riesgo”. Las flechas muestran que transiciones son posibles entre estados. El siguiente estado al que se mueve el individuo, y el tiempo del cambio, se rigen por un conjunto de intensidades de transición  $q_{rs}(t, z(t))$  para cada par de estados  $r$  y  $s$ . Las intensidades también pueden depender del tiempo del proceso  $t$ , o más generalmente de un conjunto de variables explicativas específicas de cada individuo o variables en el tiempo  $z(t)$  (38). La intensidad representa el riesgo instantáneo de pasar del estado  $r$  al estado  $s$ :

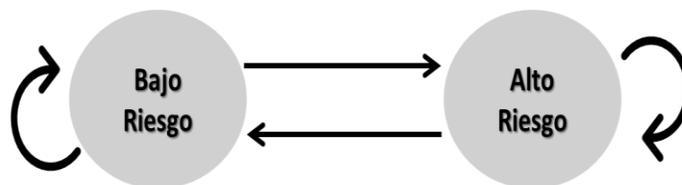
$$q_{rs}(t, z(t)) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} P(S(t + \delta t) = s | S(t) = r) / \delta t$$

Las intensidades forman una matriz  $Q$  cuyas filas suman cero, de modo que las entradas diagonales se definen por menos la suma de todas las otras entradas en la fila:

$$q_{rr} = -\sum_{s \neq r} q_{rs}$$

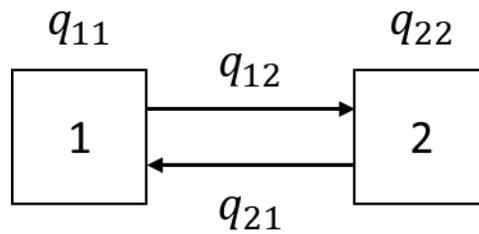
Para ajustar los datos a un modelo de múltiples estados, estimamos esta matriz de intensidad de transición como lo muestra la figura 4 para un modelo de dos estados. La suposición de Markov es que la evolución futura solo depende del estado actual. Es decir,  $q_{rs}(t, z(t), F_t)$  es independiente de  $F_t$ , el historial de observación  $F_t$  del proceso hasta el tiempo anterior (38).

En un modelo de Markov de tiempo continuo homogéneo en el tiempo, un solo período de ocupación (o tiempo de estadía) en el estado  $r$  tiene una distribución exponencial, con una tasa dada por  $-q_{rr}$ , (o media  $-1/q_{rr}$ ). Los elementos restantes de la cuarta fila de  $Q$  son proporcionales a las probabilidades que gobiernan el siguiente estado después de  $r$  al cual el individuo hace una transición. La probabilidad de que el próximo movimiento del individuo del estado  $r$  sea al estado  $s$  es  $-q_{rs}/q_{rr}$ . (38)



**Figura 3. Esquema del modelo de Markov de dos estados recurrentes para la EPOC con exacerbación.**

Para el esquema, las flechas rectas indican transiciones permitidas entre los estados, los óvalos representan los estados y las flechas curvadas indican que el individuo puede permanecer en ese estado en ciclos consecutivos. Muchas enfermedades crónicas tienen una interpretación natural en términos de progresión por etapas, en las cuales el paciente puede avanzar o recuperarse de las etapas adyacentes de la enfermedad, o morir en cualquier etapa de la enfermedad. Las etapas de la enfermedad pueden modelarse como un proceso de Markov homogéneo de tiempo continuo, con una matriz de transición  $Q$ , representada a continuación en la Figura 4 para el modelo de dos estados (38).



$$Q = \begin{pmatrix} -q_{11} & q_{12} \\ q_{21} & -q_{22} \end{pmatrix}$$

**Figura 4. Modelo de dos estados recurrentes para la progresión de la enfermedad con matriz de transición  $Q$ .**

En general, los análisis de tiempo de ocurrencia de eventos de interés en modelos multiestado hacen énfasis en calcular la intensidades y probabilidades de transición en los estados de dichos modelos. La probabilidad se calcula a partir de la matriz de probabilidad de transición  $P(t)$ . Para un proceso homogéneo en el tiempo, la entrada  $(r, s)$  de  $P(t)$ ,  $p_{rs}(t)$ , es la probabilidad de estar en el estado  $s$  en un momento  $t + u$  en el futuro, dado el estado en el momento  $u$  es  $r$ . No dice nada sobre el tiempo de transición de  $r$  a  $s$ , de hecho, el proceso puede haber entrado en otros estados entre los tiempos  $u$  y  $t + u$ .  $P(t)$  puede calcularse tomando la matriz exponencial de la matriz de intensidad de transición escalada  $P(t) = \text{Exp}(tQ)$ . (38)

La relación de las características constantes o variables en el tiempo de los individuos con sus tasas de transición a menudo es de interés en un modelo multiestado. Las variables explicativas para una intensidad de transición particular pueden investigarse modelando la intensidad en función de estas variables. Marshall y Jones (50) describieron una forma de modelo de riesgos proporcionales, donde los elementos de matriz de intensidad de transición  $q_{rs}$  que son de interés pueden ser reemplazados por

$$q_{rs}(z(t)) = q_{rs}^{(0)} \exp(\beta_{rs}^T z(t))$$

La nueva  $Q$  se usa para determinar la probabilidad. Si las covariables  $z(t)$  dependen del tiempo, las contribuciones a la probabilidad de la forma  $p_{rs}(t - u)$  se reemplazan por

$$p_{rs}(t - u, z(u))$$

El paquete `msm` permite ajustar covariables individuales o dependientes del tiempo a las intensidades de transición. Para calcular las probabilidades de transición  $P(t)$  de las cuales depende la probabilidad, se supone que las covariables dependientes del tiempo son constantes por partes. Los modelos cuyas intensidades cambian con el tiempo se denominan no homogéneos en el tiempo (38).

## 5 Metodología

### 5.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con EPOC exacerbados para analizar la relación entre los estados de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según variables sociodemográficas, clínicas y los niveles de contaminación del aire PM2.5, PM10 y O3 durante el periodo 2010-2016 en la ciudad de Medellín.

### 5.2 Población

**Población de referencia:** La población de referencia para el estudio está conformada por pacientes con diagnóstico principal EPOC que consultaron servicios de consulta externa, hospitalización y urgencias.

**Población objetivo:** Pacientes con diagnóstico de EPOC que consultaron servicios de consulta externa y hospitalización por síntomas relacionados con una exacerbación en Medellín.

**Muestra:** Pacientes con diagnóstico de EPOC con servicios de consulta y/o hospitalizados por síntomas relacionados con una exacerbación en Medellín durante el periodo 2010 a 2016.

**Tamaño de la muestra:** Pacientes con diagnóstico de EPOC mayores de 40 años (2086) con servicios de consulta y/o hospitalizados por síntomas relacionados con una exacerbación.

### 5.3 Fuente de Información

Para la ejecución de este estudio se emplearon fuentes de datos secundarias, pertenecientes a la base de datos del proyecto: "Determinación de la carga atribuible de la enfermedad por contaminación del aire urbano y sus costos económicos para la ciudad de Medellín, 2010-2015". La base de datos fue construida a partir de un consolidado de los Registros Individuales de la Prestación de Servicios de Salud (RIPS) de los archivos consulta externa y hospitalización. Los RIPS forman parte del sistema integrado de información del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, establecido en el 2000 mediante la Resolución n° 3374. Su propósito, además de centralizar la información de salud, es facilitar la relación entre pagadores y prestadores, proporcionando soportes de los servicios de salud, efectivamente prestados a la población, en todos los regímenes definidos por la Ley 100. Los RIPS también permiten conocer el estado de salud o enfermedad de la población en determinada región o entidad administrativa, y también permiten realizar búsquedas por período de tiempo, sexo y edad, entre otras características. También se incluyeron los datos de contaminación del aire

provenientes de fuentes como REDAIRE, AMVA y SIATA según el proyecto de carga de la enfermedad.

#### **5.4 Plan de recolección de la información**

Para los datos de EPOC recolectados para el periodo de estudio 2010-2016 en Medellín, se indicó al grupo de investigación la construcción de la base de datos de casos de EPOC con síntomas asociados con una exacerbación. Por lo que los casos de EPOC se establecieron a partir de códigos CIE-10 relacionados con el diagnóstico de EPOC: EPOC: J440, 441, 448, 449; Bronquitis crónica: J40X, 410, 411, 418, 42x; Enfisema pulmonar: J431, J432, 438, 439. Y códigos CIE-10 de síntomas relacionados con una exacerbación de EPOC: Tos: R05; Anormalidades de la respiración: R06: 'R060', 'R061', 'R062', 'R063', 'R064', 'R068'; Paro respiratorio: 'R092'; Síndrome de dificultad del adulto: 'J80X'; Insuficiencia respiratoria: J96: 'J960', 'J961', 'J969'. Y se tuvieron en cuenta variables de sexo, edad, tipo de régimen de afiliación en salud, zona de residencia. Los datos de los contaminantes recolectados para el periodo de estudio (2010-2016) tuvieron una frecuencia diaria y fueron tomados de la base de datos de contaminación del grupo de investigación. De la base de datos se seleccionaron para el estudio las concentraciones de los contaminantes PM10, PM2.5 y O3, y los valores de factores meteorológicos como temperatura, humedad relativa y precipitación.

#### **5.5 Calidad de la información**

Los registros individuales de prestación de servicios de salud pasaron por un procesamiento de consultas y selección de casos que cumplieran con los criterios de definición de casos de EPOC, este proceso fue realizado por el grupo de investigación, así como también los datos de contaminación y factores meteorológicos reposaban en una base de datos que cumplía con los índices de calidad de la información (ver protocolo).

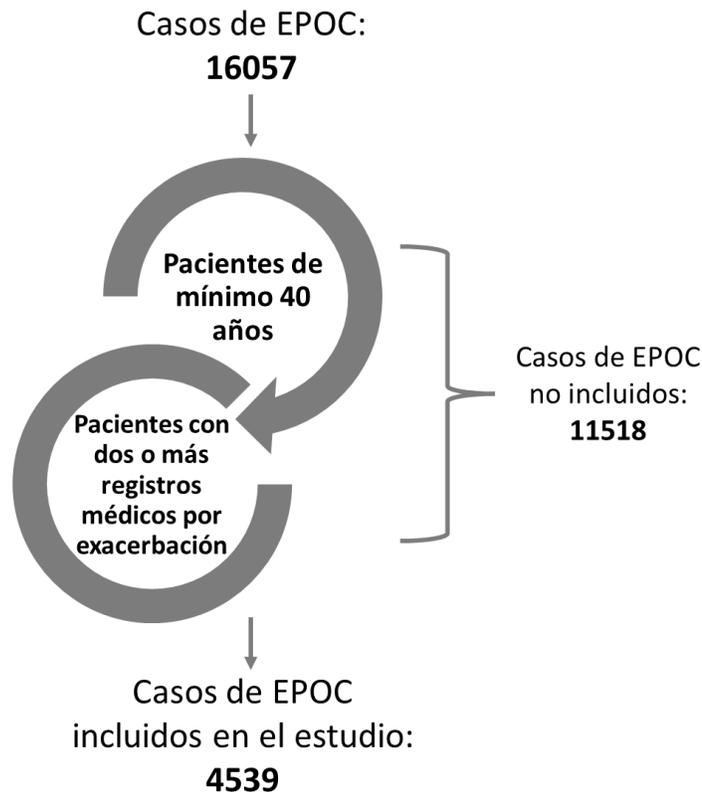
#### **5.6 Preparación de la información**

Para caracterizar la población con diagnósticos clínicos de EPOC, se tomó una cohorte de 16057 casos de EPOC que consultaron atenciones en salud por exacerbaciones durante el periodo de estudio, de acuerdo con los archivos de Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS). Solo se emplearon filtros para la caracterización, seleccionando pacientes de edad mayor o igual a 40 años de acuerdo con la prevalencia de edad en la que esta enfermedad mayormente se presenta y solo se incluyeron aquellos con dos o más visitas médicas ya que solamente estos proporcionan información de la evolución de la enfermedad bajo estudio a lo largo del tiempo (datos longitudinales). Por lo tanto,

un total de 11518 casos de EPOC fueron excluidos del análisis y solo 4539 fueron incluidos en el análisis que aquí se informa durante los años 2010-2016 en la ciudad de Medellín (Figura 5). Los procesos de consultas y demás para la construcción de la base de datos de casos de EPOC fueron realizados por el grupo de investigación. Entre los procesamientos de datos realizados por el grupo de investigación también se estadificó la enfermedad según el “Riesgo de exacerbaciones” con base a los lineamientos establecidos en la Iniciativa Global de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Guía GOLD 2015). Este es un criterio clínico y es de mayor utilidad cuando no se tiene accesibilidad a datos contemplados en la historia clínica de los pacientes como por ejemplo los espirométricos. La evaluación del riesgo de exacerbaciones para clasificar la gravedad de la enfermedad comprende las hospitalizaciones por síntomas asociados a una exacerbación. La clasificación a los casos de EPOC se realizó partiendo del primer registro médico en un año. Se clasificaron en un nivel de gravedad de “Bajo riesgo” aquellos pacientes con ninguna hospitalización por exacerbaciones y en un nivel de “Alto riesgo” aquellos pacientes con una o más hospitalización por exacerbaciones (ver figura 2).

Al conjunto de datos de los contaminantes y otros datos ambientales que se encontraban recopilados secuencialmente en intervalos de tiempo regulares por día, fueron las series de tiempo objeto de estudio de estos datos, para el análisis se seleccionaron las concentraciones de los contaminantes criterio PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> y O<sub>3</sub> en µg/m<sup>3</sup> (microgramos por metro cúbico) y los niveles de temperatura, humedad relativa y precipitación, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2016 del municipio de Medellín. Estos datos de contaminación suministrados por el grupo de investigación Demografía y Salud, ya habían pasado por un procesamiento de datos de acuerdo con la actualización del protocolo para el procesamiento de datos ambientales (un proyecto de Área Metropolitana del Valle de Aburrá, ejecutado por la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia) por lo que se contaba con una base de datos que cumple con los diferentes lineamientos de calidad. La base de datos constaba de las concentraciones de los contaminantes PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, temperatura, humedad relativa y precipitación; basado en los datos históricos recopilados por la Red de Monitoreo de la Calidad del Aire del Valle de Aburrá entre los años 2008 y 2018 en los 10 municipios que conforman el Área Metropolitana del Valle de Aburrá. El proceso de tratamiento para la calidad de estos datos ambientales estuvo constituido por diferentes actividades que se ejecutaron según los tipos de datos (meteorológicos y/o contaminantes ambientales) y las diferentes unidades de medida que los distinguen. Es por ello, que durante la ejecución del proyecto consideraron diferentes algoritmos para el tratamiento y valoración de la calidad de los datos ambientales. Los datos de los contaminantes PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub>, NO, NO<sub>2</sub> y NO<sub>x</sub> los obtuvieron del repositorio web de datos del área metropolitana SCALAR. Los datos meteorológicos de temperatura, precipitación y humedad relativa, los obtuvieron desde las bases de datos meteorológicos del SIATA como principal fuente de información desde el micrositio de Calidad del Aire

de la página web de esta entidad y el repositorio de datos meteorológicos del IDEAM, estación Olaya Herrera para el municipio de Medellín. Los datos de las series de los contaminantes y variables meteorológicas los procesaron de acuerdo con las especies, valores de unidades, tiempo de exposición y los índices de calidad (ver protocolo).



**Figura 5. Algoritmo de selección de casos de EPOC para el estudio.**

### 5.7 Criterios de Inclusión:

- Pacientes de mínimo 40 años.
- Códigos CIE-10 relacionados con el diagnóstico de EPOC: EPOC: J440, 441, 448, 449; Bronquitis crónica: J40X, 410, 411, 418, 42x; Enfisema pulmonar: J431, J432, 438, 439. Códigos CIE-10 de síntomas relacionados con una exacerbación de EPOC: Tos: R05; Anormalidades de la respiración: R06: 'R060', 'R061', 'R062', 'R063', 'R064', 'R068'; Paro respiratorio: 'R092'; Síndrome de dificultad del adulto: 'J80X'; Insuficiencia respiratoria: J96: 'J960', 'J961', 'J969'.
- Mínimo dos registros de exacerbaciones de los pacientes.

### 5.8 Criterios de exclusión:

- Pacientes con estado de gravedad desconocido.
- Pacientes con tiempo de observación menor de 1 año.

### 5.9 Software utilizado para el análisis y presentación de las variables

Los datos se organizaron de acuerdo con la estructura de modelos multiestado de Markov del paquete msm del programa estadístico Rstudio, con base en el marco de variables pacientes, tiempo de observación y estados de la enfermedad, además de covariables de interés como sexo, edad, tipo de régimen de afiliación en salud, zona de residencia, PM10, PM2.5, O3, temperatura, precipitación y humedad relativa.

### 5.10 Plan de análisis

Para el cumplimiento de los objetivos del estudio, se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

**Objetivo 1.** Caracterizar la población que presenta EPOC con exacerbación según variables sociodemográficas y clínicas durante el periodo 2010-2016 en la ciudad de Medellín.

Para caracterizar la población diagnosticada con EPOC con exacerbación en la ciudad de Medellín entre los años 2010-2016 según variables sociodemográficas y clínicas se emplearon procedimientos estadísticos de análisis descriptivo univariado para cada una de las variables según su naturaleza y nivel de medición. Se estimaron promedios y porcentajes para representar la distribución de la población.

**Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas.**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Edad	Edad del usuario	Cuantitativa continua	Único valor	Consolidado de RIPS
Sexo	Sexo del usuario	Cualitativa dicotómica	0 = Mujer 1 = Hombre	Consolidado de RIPS
Régimen de afiliación	Régimen de afiliación del usuario	Cualitativa politómica	1 =Contributivo 2 =Subsidiado 3 =Vinculado 4 =Particular 5 =Otro	Consolidado de RIPS
Zona de residencia	Zona de residencia	Cualitativa dicotómica	0 = Rural 1 = Urbana	Consolidado de RIPS

	habitual del usuario			
Cod_dx_ppal	Código de dx de síntomas asociados a una exacerbación	Cualitativa	Único valor según CIE 10	Consolidado de RIPS

**Objetivo 2.** Describir la tendencia temporal de la concentración de contaminantes del aire PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub> en la ciudad de Medellín durante el periodo 2010-2016.

Para la serie de contaminantes se realizó un análisis exploratorio con el fin de verificar la pertinencia de los datos, es decir, para confirmar si estos se encontraban en los rangos plausibles desde el punto de vista físico y biológico, y si existían valores atípicos y/o faltantes para cada variable considerada. Se aplicó a las series de tiempo de los contaminantes procedimientos descriptivos que permitieron organizar, sintetizar y detectar las características más relevantes, lo que exigió el cálculo de las medidas de resumen clásicas tales como la media, la mediana, la desviación estándar, entre otras. En el análisis de exploración se evidenció que para el periodo de estudio el conjunto de datos no disponía de valores faltantes. Todos los contaminantes registraban las concentraciones en temporalidad diaria durante el periodo de estudio, por lo que, no se aplicaron procedimientos estadísticos e informáticos para ajuste de datos contaminantes.

**Tabla 2. Variables de exposición principal.**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
PM <sub>10</sub>	Concentración de material particulado menor a 10 micras por metro cubico de 24 horas	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio web de datos del área metropolitana del Valle de Aburrá SCALAR
PM <sub>2.5</sub>	Concentración de material particulado menor a 2.5 micras por metro cubico de 24 horas	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio web de datos del área metropolitana del Valle de Aburrá SCALAR
O <sub>3</sub>	Concentración de ozono en microgramos por	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio web de datos del área metropolitana del

	metro cubico de 8 horas			Valle de Aburrá SCALAR
Precipitación	Valor de la precipitación en mm	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio de datos meteorológicos del IDEAM
Temperatura	Valor de la temperatura en °C	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio de datos meteorológicos del IDEAM
Humedad relativa	Valor de la humedad relativa en %	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio de datos meteorológicos del IDEAM

**Objetivo 3.** Identificar los estados de gravedad de la EPOC con exacerbación (Bajo Riesgo-Alto Riesgo) de acuerdo con variables clínicas para un modelo multiestado de Markov de dos estados recurrentes.

**Tabla 3. Variables clínicas para determinar los estados de gravedad.**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Paciente	Sujeto observado en el proceso	Cualitativa	Único valor de identificación	Consolidado de RIPS
Tiempo	Tiempo en años desde la primera observación	Cuantitativa continua	2010-2016	Consolidado de RIPS
Riesgo de exacerbación	Estado del riesgo de exacerbación por EPOC	Cualitativa dicotómica	Bajo riesgo Alto riesgo	Consolidado de RIPS

Para el cumplimiento de este objetivo se realizó un modelo multiestado de Markov simple para dos estados recurrentes, para el cual se presentó un esquema de la dinámica de cambio de estado de los pacientes durante el periodo de estudio y se analizaron las estimaciones de máxima verosimilitud como intensidades de transición, probabilidad de transición, el tiempo promedio de estadía en cada estado entre otras.

**Objetivo 4.** Estimar el efecto de los contaminantes del aire PM2.5, PM10 y O3 con los estados de gravedad de la EPOC con exacerbación (Bajo Riesgo-Alto Riesgo) por medio de un modelo multiestado de Markov de dos estados recurrentes.

**Tabla 4. Variables de gravedad de la EPOC con exacerbación y covariables asociadas.**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Paciente	Sujeto observado en el proceso	Cualitativa	Único valor de identificación	Consolidado de RIPS

Tiempo	Tiempo en años desde la primera observación	Cuantitativa continua	2010-2016	Consolidado de RIPS
Riesgo de exacerbación	Estado del riesgo de exacerbación por EPOC	Cualitativa dicotómica	1=Bajo riesgo 2=Alto riesgo	Consolidado de RIPS
Edad	Edad del usuario	Cuantitativa continua	Único valor	Consolidado de RIPS
Sexo	Sexo del usuario	Cualitativa dicotómica	0 = Mujer 1 = Hombre	Consolidado de RIPS
Régimen de afiliación	Régimen de afiliación del usuario	Cualitativa politómica	1 =Contributivo 2 =Subsidiado 3 =Vinculado 4 =Particular 5 =Otro	Consolidado de RIPS
Zona de residencia	Zona de residencia habitual del usuario	Cualitativa dicotómica	0 = Rural 1 = Urbana	Consolidado de RIPS
PM <sub>10</sub>	Concentración de material particulado menor a 10 micras por metro cubico de 24 horas	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio web de datos del área metropolitana del Valle de Aburrá SCALAR
PM <sub>2.5</sub>	Concentración de material particulado menor a 2.5 micras por metro cubico de 24 horas	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio web de datos del área metropolitana del Valle de Aburrá SCALAR
O <sub>3</sub>	Concentración de ozono en microgramos por metro cubico de 8 horas	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio web de datos del área metropolitana del Valle de Aburrá SCALAR
Precipitación	Valor de la precipitación en mm	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio de datos meteorológicos del IDEAM
Temperatura	Valor de la temperatura en °C	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio de datos meteorológicos del IDEAM
Humedad relativa	Valor de la humedad relativa en %	Cuantitativa continua	Valor en el año de la observación	Repositorio de datos

				meteorológicos del IDEAM
--	--	--	--	--------------------------

Se analizó la asociación de los casos de EPOC y las variables sociodemográficas, así como también, en el cumplimiento de este objetivo, la relación con las variables de contaminación por medio de un modelo multiestado de Markov de dos estados recurrentes con covariables. Se analizaron las razones de riesgo para el efecto de estas covariables, los estimadores de máxima verosimilitud y las probabilidades de transición.

### 5.11 Aspectos éticos

La propuesta de esta investigación que se presentó al comité de programa y al equipo de trabajo del proyecto que proporcionó los datos, es una investigación sin riesgo que se acoge a los principios éticos establecidos en la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de Colombia y a los principios éticos establecidos en las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS) en 2002 (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y Organización Mundial de la Salud, 2016) (51,52). La información recopilada en el desarrollo de esta investigación fue de fuente secundaria de datos en la cual no se tuvo en cuenta información personal de los pacientes. La ejecución de la presente investigación no generó riesgos para las personas, ya que la información se encontraba en una base de datos ya procesada, solo se analizaron y codificaron algunas variables para la realización del trabajo. En la investigación se trabajó con base de datos de los RIPS ajustados para el estudio y no se trabajó directamente con la población, con datos personales, nombres y documentos de identificación que permitieran exponer a algún individuo. Se garantizó la integridad, confiabilidad de la información y manejo adecuado de los datos, según lo establecido en el proyecto base de este estudio "Determinación de la carga atribuible de la enfermedad por contaminación del aire urbano y sus costos económicos para la ciudad de Medellín, 2010-2015". Los resultados de dicha información solo se utilizaron para fines académicos. Se espera que el conocimiento generado por medio de esta investigación sea de gran importancia para la salud pública en la implementación de políticas que contribuyan a una mejor intervención, control y seguimiento en las enfermedades progresivas de tipo crónico y que puedan impactar positivamente el sistema de salud y la sociedad en general.

## 6 Resultados

**Objetivo 1.** Caracterizar la población que presenta EPOC con exacerbación según variables sociodemográficas y clínicas en Medellín durante el periodo 2010-2016.

Los datos de los RIPS en el estudio mostraron que en el periodo comprendido entre 2010 y 2016 se reportaron en Medellín 2086 pacientes de más de 40 años con diagnóstico de EPOC y síntomas asociados a una exacerbación. Durante el periodo analizado la mayor parte de los pacientes eran mujeres lo que correspondió a un 68,16% (n=1420) de la población, mientras que los hombres representaron el 31,84% (n=666). La edad promedio de los pacientes diagnosticados con EPOC fue de 72,7 años  $\pm$  DE 12,7; la población en estudio se encontraba entre los 40 y 114 años; el 50% de los asistentes tenía a lo más 74 años. El número de visitas al médico reportadas en el periodo 2010-2016 fue de 4539, por lo que podría interpretarse que, en promedio, cada paciente fue atendido de 1 a 2 veces por año. De los pacientes diagnosticados con EPOC atendidos en el periodo 2010-2016, 68,96% pertenecía al régimen contributivo, 5,6% al régimen subsidiado, 19,9 % al régimen especial/excepción, y el 5,6 % se encontraban vinculados al SGSSS.

Debido a que la base de datos RIPS reporta el diagnóstico principal y hasta tres diagnósticos relacionados, todos los pacientes seleccionados fueron diagnosticados con EPOC (diagnóstico 1), y entre los síntomas asociados a una exacerbación (diagnóstico 2, diagnóstico 3, diagnóstico 4) el 43% presentaron como diagnóstico relacionado Tos, el 42,6% presentaron aquellos relacionados con las anormalidades de la respiración, el 11,2% presentaron el síndrome de dificultad del adulto y solo el 3,3% presentaron insuficiencia respiratoria (Tabla 5).

**Tabla 5. Relación de los pacientes con diagnósticos relacionados con exacerbación de EPOC.**

<b>Cod. Diagnóstico</b>	<b>Descripción</b>	<b>N° Usuarios</b>	<b>%</b>
<b>R05X</b>	<b>Tos</b>	<b>894</b>	<b>42,9</b>
<b>R06X</b>	<b>Anormalidades de la respiración</b>	<b>889</b>	<b>42,6</b>
R060	Disnea, Falta de aire, Ortopnea	864	41,4
R061	Estridor	3	0,1
R062	Silbido	2	0,1
R063	Respiración periódica. Respiración de Cheyne-Stokes	0	0,0
R064	Hiperventilación	5	0,2
R068	Otras anormalidades de la respiración y las no especificadas, Apnea, Ahogo	12	0,6
R092	Paro respiratorio	3	0,1
<b>J80X</b>	<b>Síndrome de dificultad respiratoria del adulto</b>	<b>234</b>	<b>11,2</b>
<b>J96X</b>	<b>Insuficiencia respiratoria</b>	<b>69</b>	<b>3,3</b>
J960	Insuficiencia respiratoria aguda	44	2,1

J961	Insuficiencia respiratoria crónica	6	0,3
J969	Insuficiencia respiratoria no especificada	19	0,9
<b>Total</b>		<b>2086</b>	<b>100</b>

**Objetivo 2.** Describir el comportamiento temporal de los contaminantes atmosféricos PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub> durante los años 2010-2016 en la ciudad de Medellín.

En este objetivo se describe el componente ambiental del proyecto como insumo para comprender la relación entre los contaminantes del aire y la exacerbación por EPOC.

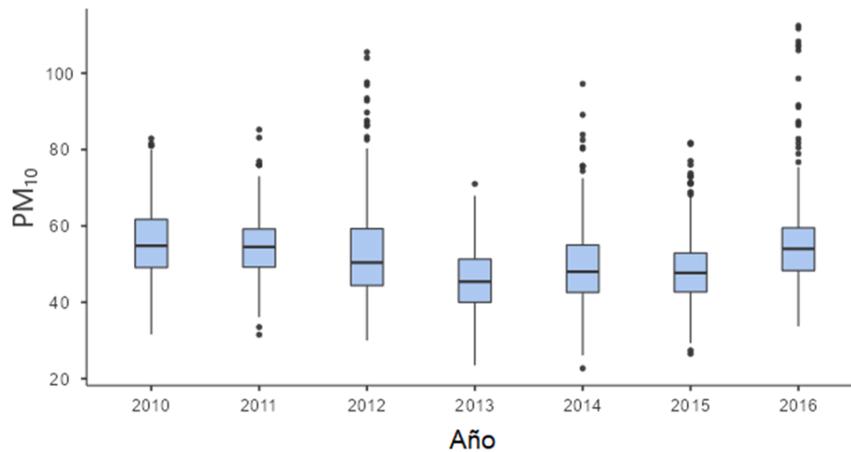
**Material particulado:** Con las medidas de tendencia central se evidenció que, durante el periodo de estudio, los contaminantes PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> presentaron un comportamiento anual poco variable con respecto a la media. Para el PM<sub>10</sub> los promedios anuales de concentraciones oscilaron entre 45,6 y 55,9 µg/m<sup>3</sup>, el promedio máximo se presentó en el año 2010 y el mínimo en el año 2013. Durante los tres primeros años del estudio (2010, 2011 y 2012) estos promedios sobrepasaron los límites permisibles según la norma colombiana (50 µg/m<sup>3</sup>), mientras que en los tres años siguientes (2013, 2014, 2015) los promedios estuvieron por debajo del valor de la norma. Sin embargo, en el último año 2016 el promedio subió a 55,5 µg/m<sup>3</sup>. El PM<sub>2.5</sub> presentó promedios anuales entre 23,8 y 28,9 µg/m<sup>3</sup> durante el periodo de estudio. Los promedios sobrepasaron los límites permisibles según la norma colombiana (25 µg/m<sup>3</sup>), excepto el promedio que se obtuvo en el año 2013 (Tabla6).

**Tabla 6. Estadísticos descriptivos para PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>.**

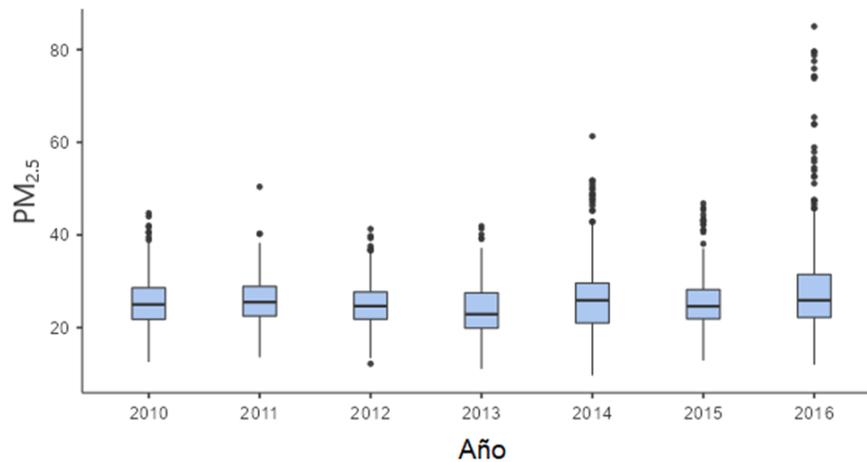
Contaminante	Año	Media	Mediana	Desv. Estándar	IQR	Mínimo	Máximo	Percentiles		
								25%	50%	75%
PM <sub>10</sub>	2010	<b>55,9</b>	54,8	9,2	12,6	31,6	82,9	49,1	54,8	61,7
	2011	54,3	54,5	7,8	10,0	31,5	85,2	49,2	54,5	59,2
	2012	53,2	50,4	13,0	14,9	30,0	105,5	44,4	50,4	59,3
	2013	<b>45,6</b>	45,4	7,9	11,3	23,5	71,0	40,0	45,4	51,3
	2014	49,4	48,0	10,7	12,4	22,7	97,2	42,6	48,0	55,0
	2015	48,1	47,7	8,8	10,2	26,5	81,8	42,7	47,7	52,9
	2016	<b>55,5</b>	54,0	11,7	11,2	33,7	112,4	48,3	54,0	59,5
PM <sub>2.5</sub>	2010	<b>25,6</b>	25,0	5,4	6,8	12,6	44,7	21,8	25,0	28,6
	2011	25,6	25,5	4,9	6,4	13,6	50,4	22,5	25,5	28,9
	2012	25,0	24,6	4,7	5,9	12,2	41,3	21,8	24,6	27,7
	2013	<b>23,8</b>	22,9	5,6	7,6	11,1	41,9	19,9	22,9	27,5
	2014	26,7	25,9	8,0	8,6	9,7	61,3	21,0	25,9	29,6
	2015	25,5	24,6	5,5	6,3	12,9	46,8	21,9	24,6	28,2
	2016	<b>28,9</b>	25,9	11,8	9,3	12,0	85,0	22,2	25,9	31,5

Nota: Los valores de concentración están expresados en µg/m<sup>3</sup>

Las medidas de dispersión para PM<sub>10</sub> revelaron valores máximos que indican altas concentraciones del contaminante en los años 2012 y 2016. Respecto a la desviación estándar durante el periodo de estudio las concentraciones de PM<sub>10</sub> se extienden sobre un rango amplio de valores para todos los años, mayormente en el año 2012 con 13,0 µg/m<sup>3</sup>. Así mismo para el PM<sub>2.5</sub> de acuerdo con la media de sus concentraciones, los valores también se extienden sobre un rango amplio y el valor mayor se evidencia en el año 2016 con 11,8 µg/m<sup>3</sup>.



**Figura 6. Diagramas de caja para las concentraciones diarias de PM<sub>10</sub>**



**Figura 7. Diagramas de caja para las concentraciones diarias de PM<sub>2.5</sub>**

En el gráfico de diagrama de cajas, para el PM<sub>10</sub>, el RIC más amplio se observó en el año 2016; en contraste en el año 2013 se presentó un RIC más reducido evidenciando una baja dispersión de sus concentraciones en relación con la media. Para el PM<sub>2.5</sub>, el RIC más amplio también se evidenció en el año 2016 y el más bajo en el año 2012. En las Figuras 6 y 7 se muestra a manera de ejemplo los diagramas de las concentraciones diarias de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> medidas en los años 2010 a 2016.

Adicionalmente, se calcularon los porcentajes de valores atípicos en las series de datos diarios con base al método de Tukey, el cual utiliza el Rango Inter-Cuartílico (RIC) ( $Q3-Q1$ ), considerando atípicas aquellas observaciones que sean menores de  $x < Q1 - 1,5(Q3-Q1)$  y mayores de  $x > Q3 + 1,5(Q3-Q1)$  (Peña, 2014). En cuanto al PM10, el mayor porcentaje lo obtuvo en el año 2016 con un 0,66%; los años restantes presentaron valores atípicos que constituyeron en promedio un 0,29% del total sus datos. De igual manera, para PM2.5 los valores atípicos representaron en promedio un 0,46% de los datos observados en los años que registran dicho contaminante.

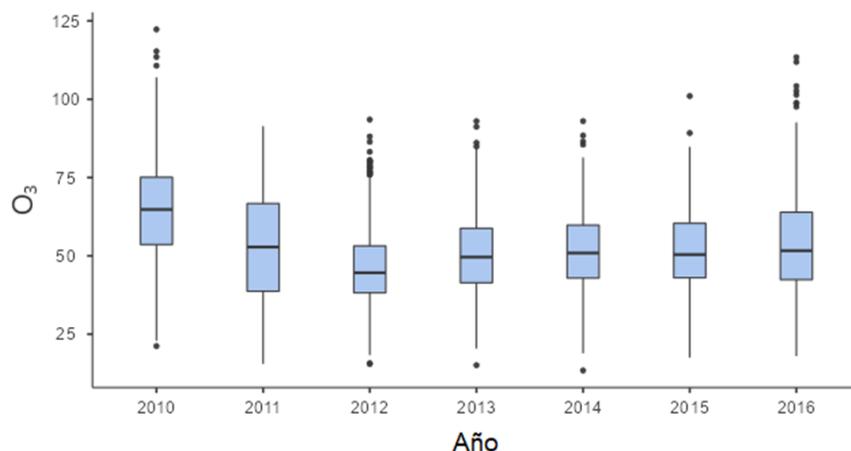
**Ozono:** Las medidas de tendencia central para ozono (O<sub>3</sub>) indicaron que los años en que se registraron las concentraciones de este contaminante tuvieron un comportamiento similar con relación a la media, sin embargo, se evidencia que el promedio anual más alto se registró en el año 2010 con un valor de 65,3 µg/m<sup>3</sup>. Las concentraciones medias exhibieron tendencia a disminuir para los años 2011 y 2012. Las medias indican un comportamiento estable entre 50,4 y 54,2 µg/m<sup>3</sup> para el resto del periodo de estudio (tabla 7).

**Tabla 7. Estadísticos descriptivos para O<sub>3</sub>.**

Contaminante	Año	Media	Mediana	Desv. Estándar	IQR	Mínimo	Máximo	Percentiles		
								25%	50%	75%
O <sub>3</sub>	2010	65,3	64,8	17,1	21,5	21,2	122,3	53,6	64,8	75,1
	2011	52,8	52,8	18,0	28,0	15,5	91,4	38,7	52,8	66,7
	2012	47,2	44,6	13,1	15,0	15,5	93,5	38,2	44,6	53,2
	2013	50,4	49,6	13,3	17,4	15,1	93,0	41,4	49,6	58,8
	2014	51,5	50,9	12,7	16,9	13,4	93,0	42,9	50,9	59,8
	2015	51,8	50,4	12,6	17,4	17,5	101,0	43,0	50,4	60,4
	2016	54,2	51,6	16,5	21,5	18,0	113,4	42,4	51,6	63,9

Nota: Los valores de concentración están expresados en µg/m<sup>3</sup>

El diagrama de caja para el ozono (O<sub>3</sub>) evidencia que el RIC más amplio se presentó en el año 2010, así como también dentro de las medidas de dispersión se observa el mayor valor máximo para el mismo año. Los valores de la desviación estándar revelan poca variabilidad de las concentraciones de este contaminante durante el periodo de estudio ya que oscilan entre 12,6 y 18,0 µg/m<sup>3</sup> (Figura 8).



**Figura 8. Diagramas de caja para las concentraciones diarias de O<sub>3</sub>**

Por otro lado, los valores atípicos para el ozono representaron en promedio el 0,23% de los datos registrados en todos los años, sin embargo, el año 2012 arrojó un mayor número de valores atípicos.

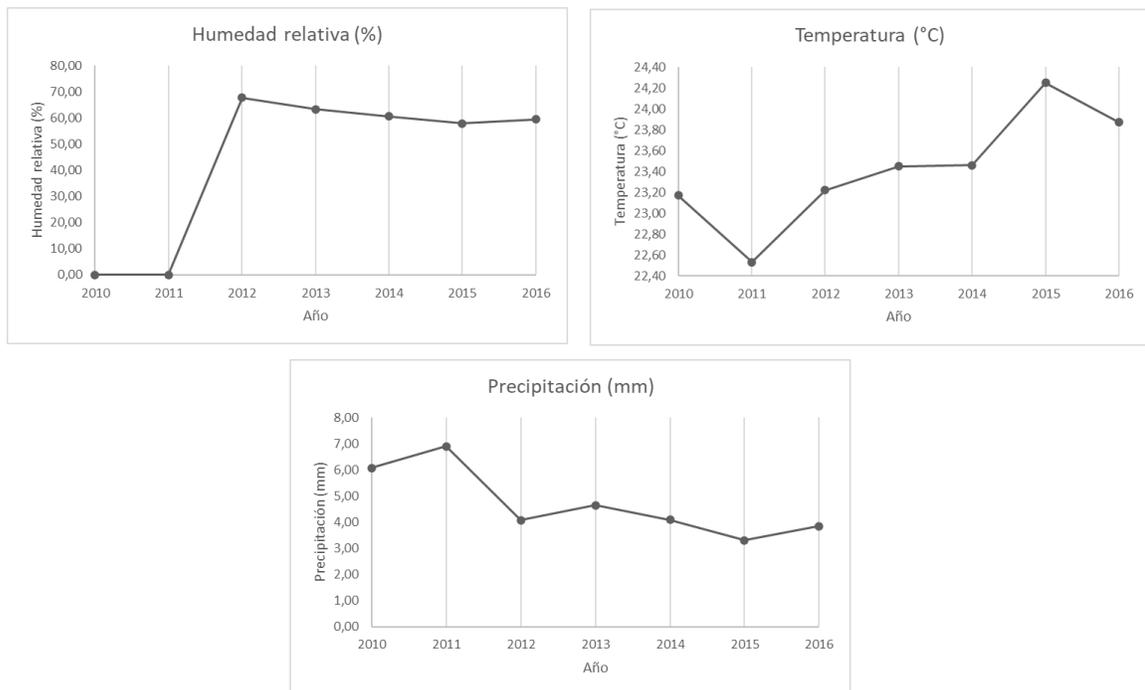
**Variables meteorológicas:** Con relación a las variables meteorológicas, se evidenció que la temperatura tuvo un promedio anual mayor de 24,25°C durante el año 2015, en general durante el periodo de estudio 2010-2016 para Medellín, el promedio de la temperatura estuvo alrededor de los 22 y 23°C. El comportamiento de la precipitación en el municipio, en donde se registró lluvia en todos los días de observación, alcanzando valores de hasta 78,2 mm (milímetros), pero con una media cercana a los 4 mm para el año 2014 (Tabla8).

**Tabla 8. Estadísticos descriptivos para variables meteorológicas.**

Variable	Año	Media	Mediana	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25%	50%	75%
Humedad relativa (%)	2010	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	2011	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	2012	67.77	67.000	5.01	55.8	82.5	65.0	67.000	70.15
	2013	63.37	63.900	6.53	42.1	80.8	59.4	63.900	67.90
	2014	60.58	61.800	7.69	38.8	79.9	55.6	61.800	66.10
	2015	57.97	59.100	7.92	36.6	78.0	52.2	59.100	63.20
	2016	59.56	59.550	6.72	38.6	80.3	55.0	59.550	64.47
Temperatura (°C)	2010	23.17	22.900	2.05	19.1	28.2	21.4	22.900	24.70
	2011	22.53	22.400	1.81	18.1	26.8	21.1	22.400	23.80
	2012	23.22	23.400	1.66	18.3	26.9	22.1	23.400	24.50
	2013	23.45	23.500	1.72	19.5	27.0	22.1	23.500	24.90
	2014	23.46	23.600	1.84	18.4	27.1	22.0	23.600	25.00
	2015	24.25	24.500	1.85	19.2	27.9	23.0	24.500	25.80
	2016	23.87	24.000	1.95	19.2	28.2	22.4	24.000	25.50
Precipitación (mm)	2010	6.08	1.900	9.10	0.0	40.2	0.0	1.900	8.10
	2011	6.90	2.100	10.88	0.0	66.3	0.0	2.100	9.40

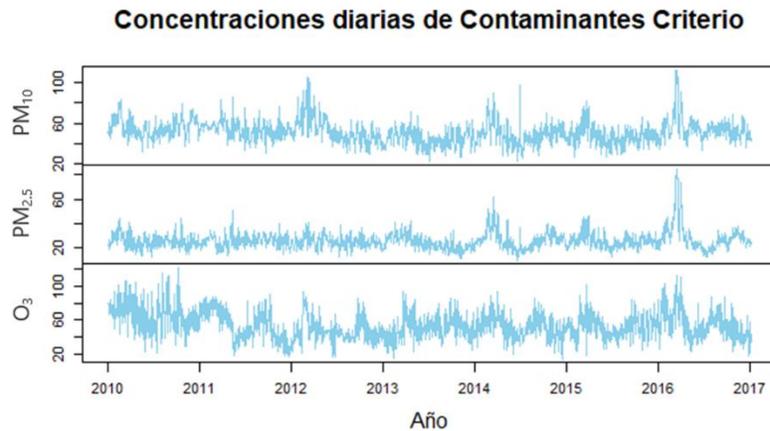
2012	4.07	0.600	7.28	0.0	48.3	0.0	0.600	4.77
2013	4.64	0.700	8.32	0.0	67.6	0.0	0.700	5.40
2014	4.09	0.200	7.99	0.0	78.2	0.0	0.200	4.80
2015	3.31	0.000	7.26	0.0	46.0	0.0	0.000	2.80
2016	3.85	0.100	7.85	0.0	51.4	0.0	0.100	3.68

Las series de variables meteorológicas como la temperatura reflejó aumentos en su tendencia. Se observó que la humedad relativa evidenció un comportamiento ascendente, con mínimas variaciones. La variable precipitación, por su parte, presentó un comportamiento inestable descendente, evidenciando que solo en el año 2011 se obtuvo la mayor cantidad de precipitación (Figura 9).



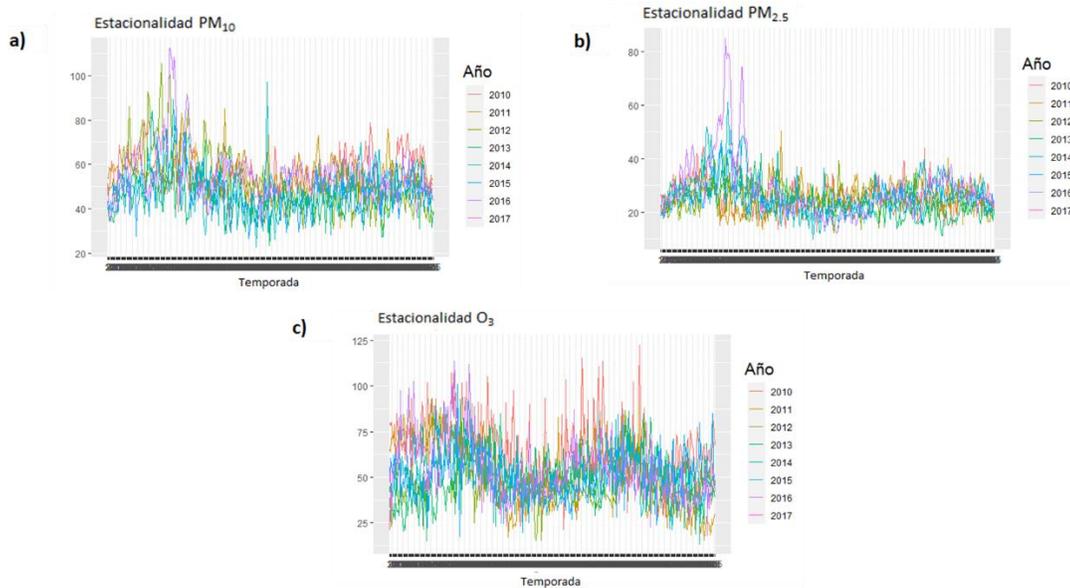
**Figura 9. Tendencia temporal de las variables meteorológicas**

Análisis de series de tiempo: Tendencia y estacionalidad. De acuerdo con lo anteriormente presentado, se realizó un análisis exploratorio de las series representativas por medio de los promedios mensuales y anuales para valorar la estacionalidad de las mismas para cada contaminante en el municipio. Las series constaron de las concentraciones diarias, con muestras tomadas cada día, desde 01/01/2010 hasta 31/12/2016. Los datos obtenidos mostraron lo siguiente:



**Figura 10. Concentraciones diarias de contaminantes atmosféricos**

Como se puede apreciar en la figura 10 que representa las concentraciones diarias para cada contaminante durante el periodo de estudio, se puede intuir que existe autocorrelación para cada uno de los contaminantes y no muestra alguna clase de pendiente o tendencia, pero si muestra una frecuencia o periodo. En los gráficos siguientes de la figura 11 se evidencia que las series pueden ser estacionarias ya que visualmente se muestra como una frecuencia o periodo constante.



**Figura 11. Estacionalidad de las series de concentraciones diarias de contaminantes: A)  $PM_{10}$ , B)  $PM_{2.5}$  y C)  $O_3$**

Para analizar el comportamiento de los contaminantes del estudio en otra unidad de medida se estimó los promedios mensuales y los promedios según el día de la semana.

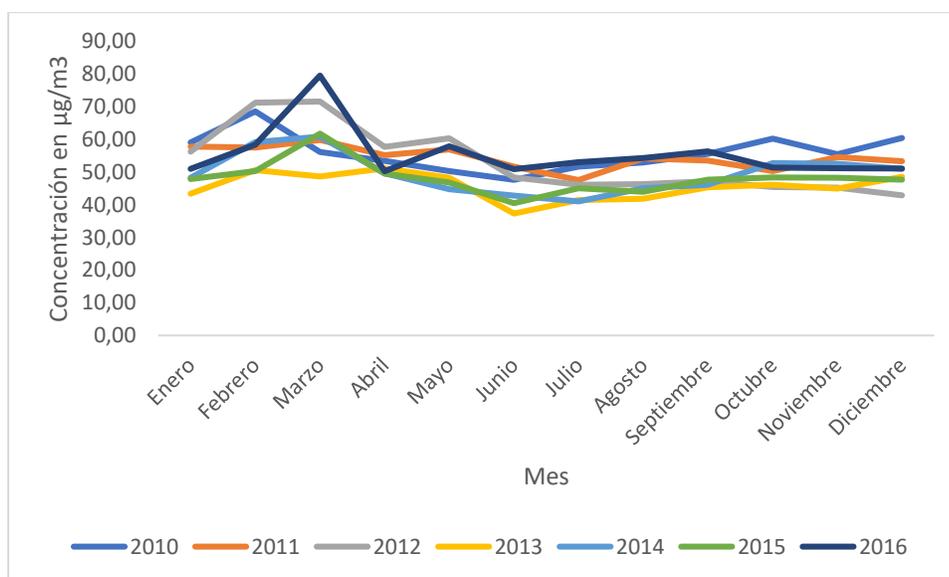
Promedio mensual de contaminantes atmosféricos en la ciudad de Medellín en el periodo 2010-2016.

Para el PM<sub>10</sub> se observó que el comportamiento mensual es poco variable durante los años de estudio, las concentraciones máximas se presentaron en los meses de febrero del año 2012 y marzo del año 2016 y las mínimas en el mes de junio del año 2013 (Tabla9).

**Tabla 9. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM<sub>10</sub>.**

Mes	Año						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Enero	59,05	57,79	56,28	43,38	48,22	47,89	50,93
<b>Febrero</b>	68,55	57,46	<b>71,25</b>	50,59	59,15	50,29	58,41
<b>Marzo</b>	56,16	59,82	71,58	48,66	60,85	61,74	<b>79,53</b>
Abril	53,45	55,20	57,72	51,12	49,62	49,56	50,24
Mayo	50,33	56,90	60,30	48,24	44,74	46,77	57,94
<b>Junio</b>	47,62	51,64	48,30	<b>37,29</b>	42,76	40,47	50,85
Julio	51,66	47,55	46,14	41,39	41,02	45,03	53,02
Agosto	52,94	54,22	46,32	41,81	45,03	43,97	54,31
Septiembre	55,53	53,51	47,18	45,30	46,14	47,64	56,33
Octubre	60,25	50,26	45,39	46,06	52,77	48,32	51,41
Noviembre	55,50	54,54	45,21	44,94	52,53	48,23	51,17
Diciembre	60,38	53,35	42,87	48,51	50,94	47,63	51,05

Nota: Los valores de concentración están expresados en µg/m<sup>3</sup>



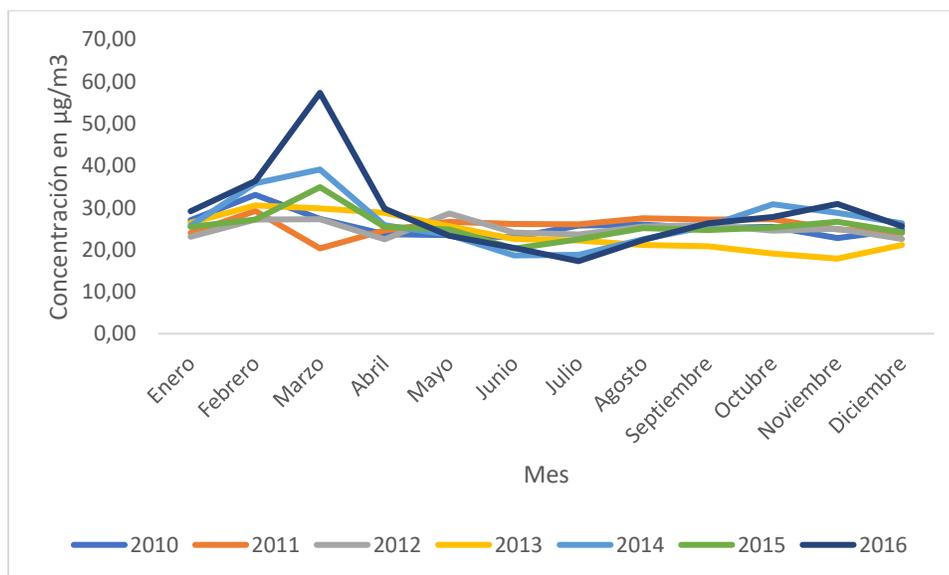
**Figura 12. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM<sub>10</sub>**

Para el PM<sub>2.5</sub> se observó que las mayores concentraciones fueron durante el mes de marzo en los años 2014, 2015 y 2016, evidenciando también un comportamiento poco variable a lo largo de los meses para cada año del estudio (Tabla 10).

**Tabla 10. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM<sub>2.5</sub>.**

Mes	Año						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Enero	27,01	23,98	23,09	26,44	25,76	25,45	29,12
Febrero	33,05	29,22	27,19	30,53	35,77	27,18	36,34
<b>Marzo</b>	27,31	20,31	27,21	29,84	<b>39,08</b>	<b>34,88</b>	<b>57,33</b>
Abril	23,67	24,62	22,45	28,74	25,83	25,45	29,78
Mayo	23,47	26,67	28,63	25,60	23,53	24,82	23,31
Junio	22,96	26,08	24,09	22,52	18,63	20,26	20,46
Julio	25,72	26,02	23,60	22,19	18,77	22,50	17,26
Agosto	25,98	27,45	25,54	21,10	22,48	25,10	22,35
Septiembre	25,14	27,13	25,91	20,79	25,60	24,66	26,29
Octubre	25,39	27,27	24,51	19,10	30,80	25,27	27,80
Noviembre	22,76	24,84	25,01	17,87	28,75	26,67	30,92
Diciembre	24,77	24,00	22,54	21,08	26,24	24,12	25,57

Nota: Los valores de concentración están expresados en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$



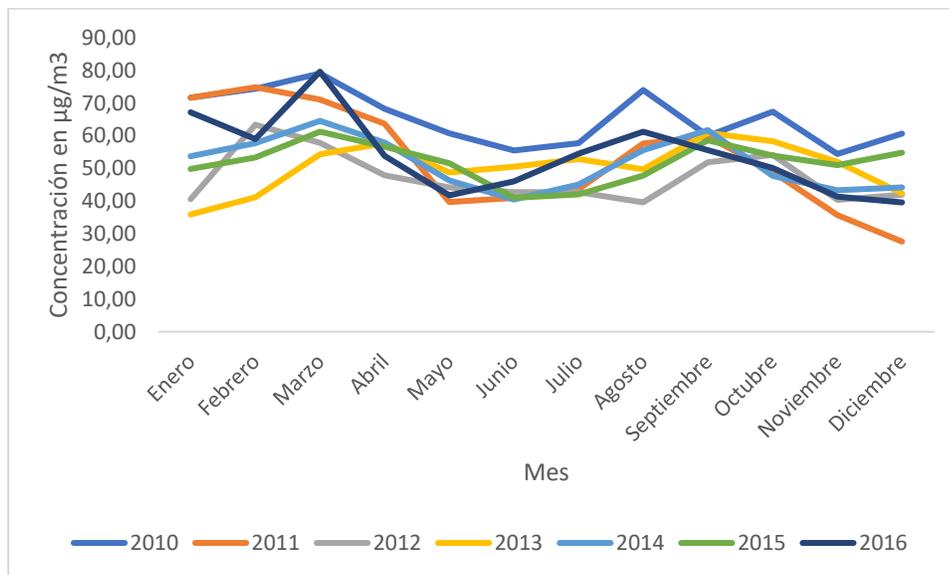
**Figura 13. Promedio mensual de concentraciones diaria de Material Particulado PM<sub>2.5</sub>**

A partir de las concentraciones diarias del O<sub>3</sub>, el comportamiento mensual a lo largo del periodo del estudio evidenció gran variabilidad de este contaminante, los picos más altos de las concentraciones se presentaron en los meses de marzo en 2016, febrero en 2011 y agosto en 2010 (Tabla 11).

**Tabla 11. Promedio mensual de concentraciones diaria de Ozono O<sub>3</sub>.**

Mes	Año						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Enero	71,65	71,64	40,56	35,89	53,68	49,85	67,21
<b>Febrero</b>	74,37	<b>74,83</b>	63,35	41,18	57,71	53,36	59,00
<b>Marzo</b>	79,06	71,02	57,80	54,30	64,53	61,23	<b>79,59</b>
Abril	68,23	63,64	47,91	57,70	57,90	56,61	53,77
Mayo	60,77	39,68	44,23	48,77	46,30	51,59	41,70
Junio	55,43	41,01	42,72	50,51	40,48	41,00	45,99
Julio	57,76	43,63	42,68	52,84	45,07	41,99	54,49
<b>Agosto</b>	<b>73,98</b>	57,66	39,61	49,75	55,53	47,83	61,24
Septiembre	59,92	59,74	51,89	60,85	61,74	58,63	55,62
Octubre	67,40	48,95	54,14	58,28	47,70	53,96	50,15
Noviembre	54,40	35,68	40,38	52,02	43,31	51,00	41,34
Diciembre	60,65	27,61	41,90	42,33	44,18	54,84	39,59

Nota: Los valores de concentración están expresados en µg/m<sup>3</sup>



**Figura 14. Promedio mensual de concentraciones diaria de Ozono O<sub>3</sub>**

Promedio según día de la semana de contaminantes atmosféricos en la ciudad de Medellín en el periodo 2010-2016.

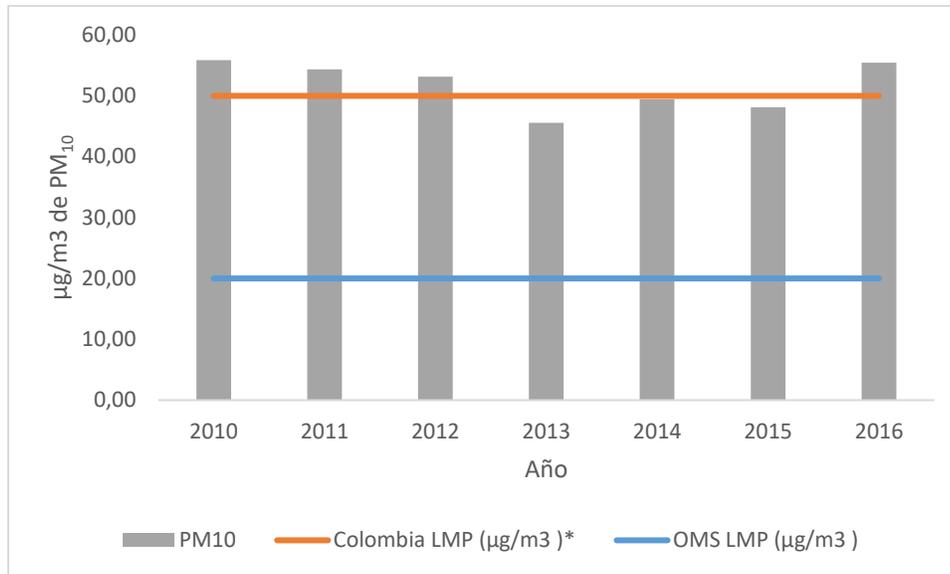
Se estimó el promedio por día de la semana para analizar en que días se presentaron las concentraciones más altas de estos contaminantes durante el periodo de estudio en Medellín. En la tabla 7 se evidenció que de acuerdo con la media estimada el PM10 tuvo las concentraciones más altas los miércoles, jueves y viernes; así mismo se muestra para el PM2.5. Mientras que para el O3 los picos más altos se presentaron los sábados y domingos (Tabla 12).

**Tabla 12. Promedio según día de la semana de concentraciones diarias de contaminantes atmosféricos**

Contaminante	Día de la semana	Media	Mediana	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25%	50%	75%
PM <sub>10</sub>	Domingo	46.3	45.0	11.02	22.70	98.6	38.8	45.0	52.1
	Lunes	48.6	47.4	10.09	27.20	108.3	42.4	47.4	54.1
	Martes	52.0	51.5	9.17	31.10	106.0	46.0	51.5	56.3
	<b>Miércoles</b>	<b>54.1</b>	52.9	10.34	33.20	111.7	46.8	52.9	59.2
	<b>Jueves</b>	<b>54.5</b>	53.1	10.43	33.20	112.4	47.7	53.1	59.4
	<b>Viernes</b>	<b>54.5</b>	53.6	10.46	33.00	107.5	47.3	53.6	59.4
	Sábado	51.9	50.4	10.36	28.10	107.0	45.1	50.4	57.8
PM <sub>2.5</sub>	Domingo	22.9	22.0	6.99	9.70	79.5	18.7	22.0	25.6
	Lunes	24.5	23.7	7.05	11.20	78.8	20.3	23.7	27.3
	Martes	25.9	25.2	7.03	13.40	75.9	21.8	25.2	28.7
	<b>Miércoles</b>	<b>26.9</b>	26.0	6.81	13.80	73.8	23.0	26.0	29.3
	<b>Jueves</b>	<b>27.1</b>	26.6	6.90	14.80	85.0	23.0	26.6	29.7
	<b>Viernes</b>	<b>27.4</b>	26.5	6.91	13.60	79.6	23.4	26.5	30.2
	Sábado	26.3	24.9	7.00	12.80	77.5	21.9	24.9	29.6
O <sub>3</sub>	<b>Domingo</b>	<b>53.9</b>	52.5	14.61	15.10	104.2	43.4	52.5	63.3
	Lunes	52.0	50.2	15.17	15.50	110.7	41.3	50.2	61.7
	Martes	52.9	51.2	16.31	15.50	111.9	41.3	51.2	62.4
	Miércoles	52.7	50.5	16.25	15.70	115.3	41.1	50.5	63.5
	Jueves	53.4	51.3	16.30	17.50	107.0	41.8	51.3	64.2
	Viernes	53.2	52.7	15.79	20.70	122.3	41.4	52.7	63.3
	<b>Sábado</b>	<b>54.9</b>	53.0	16.05	13.40	113.5	44.3	53.0	64.7

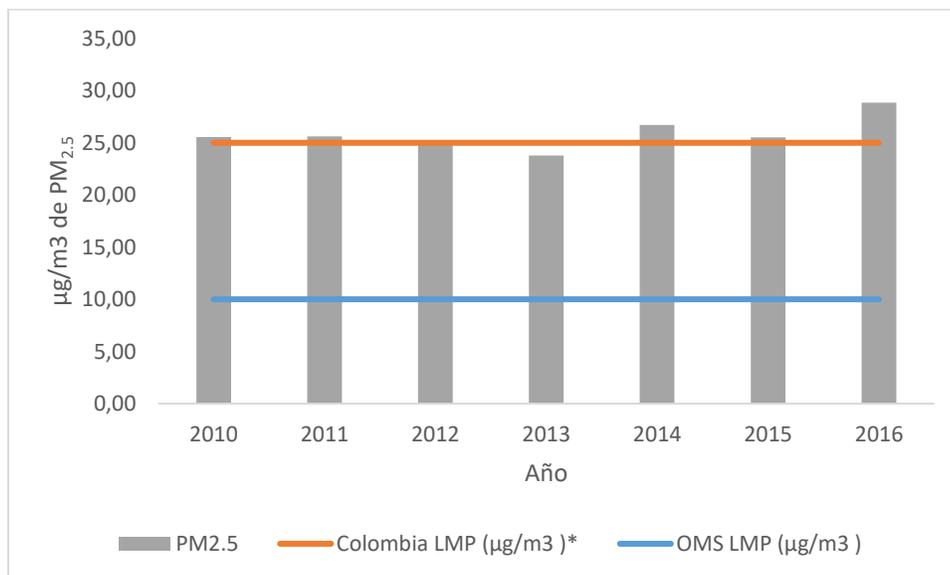
#### Comparación de la norma con los promedios anuales: Material Particulado

A nivel anual en los años 2010, 2013, 2015, 2014 y 2016 las concentraciones de PM10 sobrepasaron la norma nacional y solo en los años 2011 y 2014 las observaciones registradas estuvieron debajo de los límites establecidos. El incumplimiento con respecto a las guías de la OMS se evidencia que se sobrepasaron los límites permisibles (Figura 15).



**Figura 15. Comparación entre las concentraciones anuales de PM<sub>10</sub> y los límites permisibles según las normas vigentes**

Para las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> a nivel anual solo en los años 2013, 2014 y 2015 se sobrepasaron límites, las demás observaciones registradas estuvieron debajo de los límites establecidos. El incumplimiento con respecto a las guías de la OMS se evidencia que se sobrepasaron los límites permisibles (Figura 16).

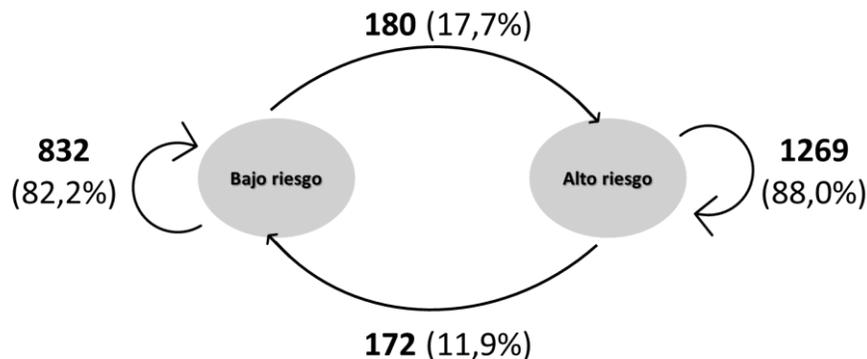


**Figura 16. Comparación entre las concentraciones anuales de PM<sub>2.5</sub> y los límites permisibles según las normas vigentes**

**Objetivo 3.** Identificar los estados de gravedad de la EPOC con exacerbación (Bajo Riesgo-Alto Riesgo) de acuerdo con variables clínicas para un modelo de dos estados de Markov.

Con los datos de los RIPS y la guía GOLD para la EPOC anteriormente mencionada se identificaron y se establecieron los estados de gravedad de la enfermedad en función de la exacerbación, denominados Bajo riesgo y Alto riesgo, así como se describió en la sección 4.6 (Preparación de la información). De acuerdo los registros de atención en salud de los usuarios, se evidenció que el 15,2% (n=317) presentaron cambios entre los estados definidos Bajo riesgo y Alto riesgo, el 33,7% (n=703) permaneció en el estado Bajo riesgo y el 51,1% (n=1066) permaneció en el estado de Alto riesgo de exacerbación por EPOC durante el periodo 2010-2016.

Por medio del esquema del modelo multiestado de pares de estados consecutivos, se estimó el número de veces en que un individuo tuvo una observación de un estado a otro y viceversa. Por lo tanto, solo en 180 veces hubo registro de alto riesgo de exacerbación seguido de un registro de bajo riesgo. Se evidenció que en 1269 ocasiones los registros fueron de alto riesgo seguidos de este mismo estado. Entonces, el 88% de los datos refieren la recurrencia y/o permanencia al estado de Alto riesgo con respecto al estado Bajo riesgo (82,2%) (Figura 17).



**Figura 17. Transiciones entre los dos estados recurrentes**

Con base en las estimaciones realizadas, a partir de la matriz de intensidad de transición, se observó que la probabilidad de pasar al estado de alto riesgo (0,11893) de exacerbaciones por EPOC es 1,4 veces más probable que pasar a tener bajo riesgo (0,08529) (Tabla 13). Para el modelo, se estimaron las probabilidades de transición en dos tiempos, primero a 1 año dado que el nivel del riesgo de exacerbación se clasifica según número de exacerbación u hospitalizaciones en un año y segundo a los 6 años para analizar el riesgo pasado el periodo de estudio. Una persona con bajo riesgo de exacerbación por EPOC tiene una probabilidad de 0,11 de Alto riesgo dentro de 1 año y una persona con alto riesgo una probabilidad 0,07 de pasar a Bajo riesgo. Dentro de 6 años tiene una probabilidad de 0,41 y de 0,29 respectivamente. Se observó además la recurrencia

o permanencia en el mismo estado, por lo tanto, dentro de 1 año es 1,03 veces más probable que una persona permanezca con Alto riesgo de exacerbación que con un riesgo bajo. Así mismo, para un tiempo dado dentro de 6 años es 1,19 veces más probable seguir con un riesgo alto de exacerbaciones (Tabla 13).

A partir de la matriz de intensidad de transición estimada, para cada estado transitorio se especificaron los tiempos de permanencia medios del modelo multiestado, las estimaciones mostraron que es 1,39 veces mayor el tiempo promedio de permanencia en el estado de alto riesgo de exacerbación por EPOC, dado que en este estado se registraron más visitas al hospital. Los resultados concuerdan con la dinámica simple de cambio de estado la cual finalmente evidenció que las observaciones de los usuarios apuntan a mantenerse en alto riesgo a lo largo del tiempo debido a progresión de la enfermedad (Tabla 13).

Los pacientes diagnosticados con EPOC pueden experimentar periodos sucesivos de “recuperación” (volver al estar en estado bajo riesgo) y “recaída” (pasar a tener niveles de alto riesgo de exacerbación) a medida que avanza el tiempo, por lo tanto, a partir del modelo se pronosticó el tiempo total que pasaron con bajo o alto riesgo de exacerbación por EPOC (duración total de la estadía), durante el tiempo de estudio. Para el modelo se prevé que cada paciente pase 4,5 años en el estado bajo riesgo y 1,4 años en el estado alto riesgo, esto es porque el intervalo de tiempo entre una observación u otra de un paciente que permanece en el estado bajo riesgo es amplio, pero son menos la cantidad de visitas al hospital de acuerdo con los datos (Tabla 13).

El tiempo de primer paso esperado al estado Alto riesgo por exacerbación de EPOC se resume en 11,7 años mientras que, al estado Bajo riesgo en 8,4 años, es decir que las probabilidades de haber alcanzado o pasado ese estado durante un tiempo de 6 años son mayores. El número esperado de visitas, en cada estado, para un paciente durante el periodo de evolución del modelo multiestado, es de 0,12 para bajo riesgo y 0,53 para alto riesgo en los 6 años del estudio (Tabla 13).

Se estimó también, la relación entre las dos entradas de la matriz de intensidad de transición en el modelo simple unidireccional, y se evidenció una mayor probabilidad de paso al estado de Alto riesgo de exacerbación por EPOC, es decir, en el modelo, la progresión de la enfermedad es 1,4 veces más probable que la regresión a niveles bajos de exacerbación por EPOC (Tabla 13).

**Tabla 13. Estimadores de máxima verosimilitud para el modelo de dos estados recurrentes**

Estimación	Transición			
	Bajo riesgo - > Bajo riesgo	Bajo riesgo - > Alto riesgo	Alto riesgo - > Bajo riesgo	Alto riesgo -> Alto riesgo
<b>Intensidad de transición</b>	-0.11893	0.11893	0.08529	-0.08529
Estimación (Intervalos de confianza)	(-0.13845,- 0.10216)	( 0.10216, 0.13845)	( 0.07303, 0.09962)	(-0.09962,- 0.07303)

<b>Probabilidad de transición</b>	<b>1 año</b>	0.89242508	0.1075749	0.07714779	0.9228522
	<b>6 años</b>	0.5886516	0.4113484	0.2950002	0.7049998
<b>Tiempo promedio de estadía en cada estado</b>		<b>Estimación</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
	Bajo riesgo	8.408067	0.6519755	7.222583	9.78813
	Alto riesgo	11.724212	0.9287284	10.038206	13.69340
<b>Duración total de la estadía</b>		<b>Bajo riesgo</b>		<b>Alto riesgo</b>	
		4.520019		1.479981	
<b>Tiempos de primer paso esperados</b>	Bajo riesgo	0.00000		11.72421	
	Alto riesgo	8.408067		0.000000	
<b>Número esperado de visitas</b>		<b>Bajo riesgo</b>		<b>Alto riesgo</b>	
		0.1262329		0.5375813	
<b>Relación entre dos intensidades de transición</b>	Alto riesgo -> Bajo riesgo	<b>Estimación</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
	<b>vs</b>				
	Bajo riesgo -> Alto riesgo				

**Objetivo 4.** Estimar el efecto de los contaminantes del aire PM2.5, PM10 y O3 con los estados de gravedad de la EPOC con exacerbación (Bajo Riesgo-Alto Riesgo) por medio de un modelo de dos estados de Markov.

Se calcularon las razones de riesgo para las dos intensidades de transición del modelo para cada covariable de interés, sexo, edad, tipo de usuario según régimen de afiliación al SGSSS, zona de residencia y los contaminantes PM10, PM2.5 y O3 (con los datos se calculó el promedio aritmético simple de cada contaminante en el periodo de estudio). De acuerdo con las estimaciones, el análisis se centró aquí en los efectos que tienen las concentraciones de los contaminantes en el riesgo de exacerbación que finalmente conduce a la progresión de la enfermedad. En cuanto al material particulado, el PM10 indicó más riesgo de transición al pasar de alto a bajo riesgo de exacerbación por EPOC (0,9567), sin embargo, dado que el índice de riesgo es menor a 1, es menos probable retornar a un riesgo bajo que seguir progresando dado los altos niveles de riesgo de exacerbación. En contraste, el PM2.5 indica mayor riesgo relativo en la transición de bajo a alto riesgo con un valor de 1,1424 que para efectos de la covariable tiene más efecto en el riesgo de la progresión de la enfermedad. Y, por último, el efecto del ozono (O3) sobre las intensidades de transición del modelo, evidenció con un índice de 1,0097 mayor riesgo a transitar al estado de bajo riesgo de exacerbaciones. Finalmente las razones de riesgo evidenciaron que los niveles de concentración estimados para el PM2.5 son mucho más riesgosos frente a los otros

dos contaminantes porque son partículas más pequeñas, ultrafinas que pueden influir más en las enfermedades crónico-degenerativas (Tabla 14).

**Tabla 14. Razones de riesgo para el efecto de covariables en el modelo de dos estados recurrentes**

Covariable HR (Límites inferior y superior)	Transición	
	Bajo riesgo -> Alto riesgo	Alto riesgo -> Bajo riesgo
<b>Sexo</b>	1.7462 (1.2777, 2.3864)	0.9542 (0.6759, 1.3471)
<b>Edad</b>	0.9985 (0.9866, 1.0106)	0.9726 (0.9600, 0.9843)
<b>Tipo usuario</b>	1.0810 (0.9755, 1.1991)	0.9515 (0.8483, 1.0672)
<b>Zona</b>	0.0841 (2.452e-02, 2.887e-01)	242.4925 (1.098e-15, 5.355e+19)
<b>PM<sub>10</sub></b>	0.9488 (0.9117, 0.9874)	0.9567 (0.9166, 0.9986)
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	<b>1.1424 (0.9583, 1.3619)</b>	1.0412 (0.8769, 1.2362)
<b>O<sub>3</sub></b>	0.9762 (0.9454, 1.0079)	1.0097 (0.9790, 1.0413)

Teniendo en cuenta las variables cuantitativas como edad, y los contaminantes PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>, las estimaciones que resultaron a partir de las intensidades de transición indicaron que los pacientes tienen mayor probabilidad de paso entre el estado bajo riesgo a alto riesgo. Entre los contaminantes, la probabilidad de paso con el efecto del O<sub>3</sub> fue mayor ya se encuentra asociado al tiempo de exposición, que según las normas vigentes es de 8 horas por lo que a menos tiempo de exposición más daño causa (Tabla 15).

**Tabla 15. Estimadores de máxima verosimilitud para el efecto covariables cuantitativas en el modelo de dos estados recurrentes**

Covariable	Transición	
	Bajo riesgo -> Bajo riesgo	Bajo riesgo -> Alto riesgo
<b>Estimación (Intervalos de confianza)</b>		
<b>Edad</b>	-0.12039 (-0.14035,-0.10327)	0.12039 (0.10327, 0.14035)
<b>PM<sub>10</sub></b>	-0.11995 (-0.13954,-0.10312)	0.11995 (0.10312, 0.13954)
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	-0.11902 (-0.13859,-0.10221)	0.11902 (0.10221, 0.13859)
<b>O<sub>3</sub></b>	-0.12004 (-0.13971,-0.10314)	<b>0.12004 (0.10314, 0.13971)</b>
Covariable	Transición	
	Alto riesgo -> Bajo riesgo	Alto riesgo -> Alto riesgo
<b>Edad</b>	0.08471 (0.07231, 0.09923)	-0.08471 (-0.09923,-0.07231)
<b>PM<sub>10</sub></b>	0.08507 (0.07288, 0.09931)	-0.08507 (-0.09931,-0.07288)
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	0.08542 (0.07313, 0.09977)	-0.08542 (-0.09977,-0.07313)
<b>O<sub>3</sub></b>	0.08486 (0.07263, 0.09916)	-0.08486 (-0.09916,-0.07263)

Tanto para mujeres como para hombres se evidenció que la probabilidad de transición es mayor en el paso de bajo a alto riesgo, sin embargo, los hombres tuvieron la probabilidad mayor (0,17) con respecto a las mujeres. Para efectos del régimen de afiliación de salud, los pacientes de tipo contributivo tuvieron menor

probabilidad de paso hacia alto riesgo, de esto se podría intuir que este tipo de pacientes pudieron haber tenido mejor cobertura y calidad de atención en salud. La población en estudio residía en Medellín por lo que en general casi el cien por ciento de los pacientes pertenecía a la zona urbana, no obstante, hubo un pequeño porcentaje de pacientes que de acuerdo con los datos residía en zonas alejadas que fueron clasificadas como rurales para los cuales la probabilidad de paso también fue mayor al estado de alto riesgo de exacerbación por EPOC (Tabla 16).

**Tabla 16. Estimadores de máxima verosimilitud para el efecto covariables categóricas en el modelo de dos estados recurrentes**

		Transición			
		Bajo riesgo -> Bajo riesgo		Bajo riesgo -> Alto riesgo	
Estimación (Intervalos de confianza)					
<b>Sexo</b>	Mujer	-0.09912	(-0.12029,-0.08167)	0.09912	(0.08167, 0.12029)
	Hombre	-0.17308	(-0.22116,-0.13545)	0.17308	(0.13545, 0.22116)
<b>Tipo usuario</b>	Contributivo	-0.11177	(-0.13359,-0.09351)	<b>0.11177</b>	(0.09351, 0.13359)
	Subsidiado	-0.12082	(-0.14071,-0.10374)	0.12082	(0.10374, 0.14071)
	Vinculado	-0.13060	(-0.15795,-0.10799)	0.13060	(0.10799, 0.15795)
	Particular	-0.14118	(-0.18414,-0.10824)	0.14118	(0.10824, 0.18414)
	Otro	-0.15261	(-0.21781,-0.10693)	0.15261	(0.10693, 0.21781)
<b>Zona</b>	Urbana	-0.11713	(-0.13652,-0.10049)	<b>0.11713</b>	(0.10049, 0.13652)
	Rural	-1.3922868	(-4.732e+00,-4.096e-01)	<b>1.3922868</b>	(4.096e-01, 4.732e+00)
		Transición			
		Alto riesgo -> Bajo riesgo		Alto riesgo -> Alto riesgo	
Estimación (Intervalos de confianza)					
<b>Sexo</b>	Mujer	0.08624	(0.07181, 0.10357)	-0.08624	(-0.10357,-0.07181)
	Hombre	0.08229	(0.06145, 0.11022)	-0.08229	(-0.11022,-0.06145)
<b>Tipo usuario</b>	Contributivo	0.08933	(0.07440, 0.10724)	-0.08933	(-0.10724,-0.07440)
	Subsidiado	0.08499	(0.07269, 0.09938)	-0.08499	(-0.09938,-0.07269)
	Vinculado	0.08087	(0.06590, 0.09923)	-0.08087	(-0.09923,-0.06590)
	Particular	0.07694	(0.05742, 0.10310)	-0.07694	(-0.10310,-0.05742)
	Otro	0.07321	(0.04933, 0.10863)	-0.07321	(-0.10863,-0.04933)
<b>Zona</b>	Urbana	0.08577	(0.07344, 0.10017)	-0.08577	(-0.10017,-0.07344)
	Rural	0.0003537	(1.602e-21, 7.809e+13)	-0.0003537	(-7.809e+13,-1.602e-21)

Para un tiempo dado de 6 años de estudio, los pacientes tienen mayores probabilidades de pasar y recurrir al estado de alto riesgo de exacerbación por EPOC (Tabla 13), por lo tanto, se analizó si aún con el efecto de covariables en el estudio la probabilidad sigue igual, se tomaron, la edad, el sexo y los contaminantes PM2.5, PM10 y O3. En la tabla 17 se evidenció que las probabilidades de transición bajo el efecto de estas covariables fueron así, tanto hombres como mujeres tienen probabilidad de pasar al estado alto riesgo y recurrir siempre a ese estado. Así mismo, el efecto de los contaminantes mostró los mismos resultados, además confirmó nuevamente que los pacientes tienen mayor probabilidad de pasar y recurrir al estado de alto riesgo con el efecto del ozono en el modelo (Tabla 17).

**Tabla 17. Probabilidad de transición para el efecto de covariables en el modelo de dos estados recurrentes**

Probabilidad de transición	Transición			
	Bajo riesgo -> Bajo riesgo	Bajo riesgo -> Alto riesgo	Alto riesgo -> Bajo riesgo	Alto riesgo -> Alto riesgo
<b>Edad</b>	0.5844898	0.4155102	0.2923681	0.7076319
<b>Sexo (mujer)</b>	0.6411139	0.3588861	0.3122680	0.6877320
<b>Sexo (hombre)</b>	0.4686828	0.5313172	0.2526301	0.7473699
<b>PM<sub>10</sub></b>	0.5859169	0.4140831	0.2936729	0.7063271
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	0.5885654	0.4114346	0.2952846	0.7047154
<b>O<sub>3</sub></b>	0.5854902	<b>0.4145098</b>	0.2930284	0.7069716

Modelo multiestado con dos o más covariables: contaminantes atmosféricos y factores meteorológicos

Se llevó a cabo otro análisis del efecto de los contaminantes, pero incluyendo más covariables al modelo como la humedad relativa, la temperatura y la precipitación. Se estimaron las razones de riesgo y las probabilidades de transición de los pacientes para los dos estados recurrentes del modelo (Tabla 18).

**Tabla 18. Probabilidad de transición para el efecto de covariables contaminantes y meteorológicas en el modelo de dos estados recurrentes**

Contaminante ante	Transición	Variables meteorológicas		
		Humedad relativa	Temperatura	Precipitación
<b>PM<sub>10</sub></b>	Bajo riesgo -> Bajo riesgo	0.88303882	0.89010795	0.89270197
	Bajo riesgo -> Alto riesgo	0.1169612	0.1098921	0.1072980
	Alto riesgo -> Bajo riesgo	0.08079979	0.07654385	0.07717408
	Alto riesgo -> Alto riesgo	0.9192002	0.9234562	0.9228259
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Bajo riesgo -> Bajo riesgo	0.88339373	0.89023039	0.89377761
	Bajo riesgo -> Alto riesgo	0.1166063	0.1097696	0.1062224
	Alto riesgo -> Bajo riesgo	0.08070473	0.07630829	0.07793305
	Alto riesgo -> Alto riesgo	0.9192953	0.9236917	0.9220670
<b>O<sub>3</sub></b>	Bajo riesgo -> Bajo riesgo	0.88312587	0.88958266	0.89212777
	Bajo riesgo -> Alto riesgo	0.1168741	0.1104173	0.1078722
	Alto riesgo -> Bajo riesgo	0.08050182	0.07622896	0.07730973
	Alto riesgo -> Alto riesgo	0.9194982	0.9237710	0.9226903

Se evidenció que aún con la inclusión de los factores meteorológicos al modelo, la probabilidad de paso del estado bajo riesgo al estado alto riesgo es mayor para todos los contaminantes, así como también la permanencia en este mismo estado. Los valores tienen muy poca variabilidad por lo que no se evidencia mucha diferencia entre estas probabilidades de transición (tabla 18).

Bajo este mismo enfoque con variables meteorológicas también se estimaron las razones de riesgo de los contaminantes, para analizar qué tan alto puede ser el riesgo con la inclusión de estas variables en la transición del estado Bajo riesgo al estado Alto riesgo. En la tabla 19 se observó que para efectos del material particulado PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> el riesgo aumenta en relación con la humedad relativa, aunque la temperatura tuvo un valor de riesgo más alto se evidenció que la humedad relativa tiene más efecto sobre este contaminante. Para el O<sub>3</sub>, el efecto de la temperatura tuvo más peso evidenciando así que el riesgo aumenta con la inclusión de esta covariable en este contaminante. Finalmente, estos resultados indicaron que estos factores meteorológicos alteran el riesgo de los contaminantes para las transiciones del modelo en comparación con los resultados obtenidos en la tabla 14.

**Tabla 19. Razones de riesgo para el efecto de covariables contaminantes y meteorológicas en el modelo de dos estados recurrentes**

<b>1) Razones de riesgo para PM<sub>10</sub> con factores meteorológicos</b>		
Hazard ratio (HR)	Bajo riesgo -> Alto riesgo	Alto riesgo -> Bajo riesgo
<b>PM<sub>10</sub></b>	<b>1.031678</b>	1.004459
<b>Humedad relativa</b>	0.8893685	0.9231536
<b>PM<sub>10</sub></b>	0.9694080	0.9734789
<b>Temperatura</b>	<b>1.664454</b>	1.421782
<b>PM<sub>10</sub></b>	0.9413422	0.9583534
<b>Precipitación</b>	1.012972	1.005866

<b>2) Razones de riesgo para PM<sub>2.5</sub> con factores meteorológicos</b>		
Hazard ratio (HR)	Bajo riesgo -> Alto riesgo	Alto riesgo -> Bajo riesgo
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	<b>0.9840186</b>	0.9095572
<b>Humedad relativa</b>	0.8971001	0.9138422
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	0.8397470	0.7938925
<b>Temperatura</b>	<b>2.090115</b>	1.873756
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	0.8249924	0.8732326
<b>Precipitación</b>	1.016839	1.009244

<b>3) Razones de riesgo para O<sub>3</sub> con factores meteorológicos</b>		
Hazard ratio (HR)	Bajo riesgo -> Alto riesgo	Alto riesgo -> Bajo riesgo
<b>O<sub>3</sub></b>	0.7976846	0.8462283
<b>Humedad relativa</b>	0.8181290	0.8612677
<b>O<sub>3</sub></b>	<b>0.9766966</b>	1.0112742
<b>Temperatura</b>	<b>1.747253</b>	1.500200
<b>O<sub>3</sub></b>	0.9527366	1.0014271
<b>Precipitación</b>	1.014033	1.006147

## 7 Discusión

En este estudio se encontró que existe un efecto significativo de los contaminantes del aire PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub> en la progresión de la EPOC a través del tiempo mediante los estados de riesgo de exacerbación que puede experimentar un paciente en diferentes puntos del tiempo de estudio. Según los resultados presentados, las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> son las que contribuyeron de manera más significativa al riesgo de exacerbación por EPOC que por su tamaño se pueden acumular en el sistema respiratorio y afectar negativamente el funcionamiento pulmonar y por ende la salud. Y, de acuerdo con la probabilidad de paso de un estado a otro, el efecto del O<sub>3</sub> fue más significativo para altos riesgos de exacerbación debido al corto tiempo de exposición en que causa daño este contaminante. Finalmente, los efectos de la contaminación conducen a la progresión de una enfermedad crónico-degenerativa como la EPOC.

En estudios de exposición, en Bulgaria, Doneva (3) y colaboradores pretendían evaluar la relación entre algunos niveles de contaminación ambiental y exacerbaciones, y los ingresos hospitalarios de pacientes con EPOC. Al igual que en esta investigación, la contaminación con PM superó los valores límites de la OMS. Los resultados indicaron que la tasa media de exacerbaciones en algunas ciudades de Bulgaria estaba entre 0.5–3, el número de exacerbaciones con hospitalización estaba entre 0.2–1.8 y la duración de la estadía hospitalaria era entre 1-14 días. El estudio confirmó que la contaminación del aire conduce a un mayor número de exacerbaciones y hospitalización. Los pacientes con un nivel leve de EPOC tenían 0,86 exacerbaciones y 2,61 días en el hospital por año, mientras que, en caso de EPOC muy grave, estos valores aumentaban 4 veces.

En el mismo sentido, en un estudio se han utilizado bases de datos administrativas para analizar los efectos a corto plazo de la contaminación del aire sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en Bogotá, Morantes (14) incluyó recuentos diarios y semanales de EPOC, concentración de contaminantes atmosféricos y factores meteorológicos desde enero de 2016 a diciembre de 2017, utilizó un modelo aditivo generalizado con distribución binomial negativa y los resultados mostraron que después de ajustar por temperatura, precipitación, humedad relativa y estacionalidad; PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y CO tuvieron efectos adversos estadísticamente significativos en los casos de EPOC. Especialmente PM<sub>10</sub> con algunos días de retraso mostró un claro impacto en los casos de EPOC. Para el modelo de múltiples contaminantes en temporalidad diaria los aumentos de 1µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub> se asociaron fuertemente con incrementos de 0.008 (0.0076, 0.0082) en los casos diarios de EPOC, de la misma manera para el modelo de múltiples contaminantes en temporalidad semanal un crecimiento de 1µg/m<sup>3</sup> en PM<sub>10</sub> se asoció fuertemente con un incremento de 0.011 en los casos de EPOC semanales.

En general, los resultados obtenidos en esta investigación son similares a los encontrados en otros estudios donde también aplicaron este método estadístico puesto que con la aplicación de técnicas estocásticas como modelos multiestado de Markov se puede medir el avance de la enfermedad mediante estados de gravedad definidos a partir de la información disponible. Powell y colaboradores (47), aplicaron un modelo de Markov oculto a los datos de utilización de la atención médica para una cohorte de pacientes con EPOC en el área metropolitana de Montreal para modelar la progresión de la enfermedad latente y no observada. Encontraron que el 16% de los pacientes pasó de tener visitas de control con el médico de cabecera a urgencias y hospitalizaciones durante 5 años, mientras que aquellos pacientes más graves evolucionaban más rápido pasando a tener consultas con especialistas (57%) y al mismo tiempo atenciones combinadas con el médico de cabecera y urgencias (29%). Sin embargo, según sus resultados era mucho más probable que durante los 5 años de estudio los pacientes permanecieran en controles médicos (84%) que en urgencias y hospitalizaciones (14%). Así como en este estudio, la inclusión de covariables en el modelo les permitió identificar predictores de patrones de progresión de la enfermedad menos favorables, como tener antecedentes de diferentes enfermedades cardiovasculares o respiratorias; ser mayor y ser hombre predijo trayectorias más severas, ya sea al precipitar la transición hacia un estado que requiere más hospitalizaciones y visitas a urgencias (estado 2) o al aumentar la probabilidad de permanecer en ese estado.

Así mismo en Apulia, Bartolomeo y colaboradores (55) implementaron un modelo multiestado de Markov no homogéneo en el tiempo a datos administrativos como hojas de alta hospitalaria y los registros de prescripción de medicamentos para describir las vías de atención de la salud de pacientes con EPOC. En el estudio encontraron que los sujetos ingresados y datos de alta con un diagnóstico de EPOC sin exacerbación aguda tenían una probabilidad de 0,45 de permanecer en ese mismo estado, sin embargo, el 10,8% de estos sufrió una exacerbación aguda documentada y hospitalización y el 10,4% ingresaron con insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Los pacientes con exacerbación aguda, en comparación con los que no, tenían una menor probabilidad de permanecer en el mismo estado y mayor probabilidad de progresar a IRA.

Con el análisis aquí presentado se pretendía verificar si la aplicación de técnicas estocásticas como modelos multiestado a los datos obtenidos de los registros individuales de prestación de servicios de salud de los pacientes con una enfermedad crónico-degenerativa como la EPOC se podía estimar el efecto de los niveles de concentración de los contaminantes en la progresión de la enfermedad. Evidentemente se obtuvieron resultados significativos y coherentes en el marco del riesgo de exacerbación de la enfermedad y su evolución en similitud con otros estudios. Por lo que, estos resultados sustentan claramente el efecto negativo en la salud, la calidad de vida de los pacientes con este diagnóstico y los impactos en el sistema de salud.

Deben considerarse ciertas limitaciones de este enfoque, con el uso de modelos de Markov homogéneos en el tiempo, no siempre está claro cuál es la mejor forma de elegir estados y las suposiciones de que el proceso es Markov y el tiempo homogéneo son muy restrictivas, lo cual influye en el tipo de datos disponibles. En el modelo multiestado de Markov con dos estados recurrentes para EPOC, las probabilidades de transición estuvieron limitadas a términos de las respectivas medidas de referencia de los casos de EPOC, en síntesis, el tiempo. Teniendo en cuenta que los datos provenían de un consolidado de RIPS ya adaptado a otras investigaciones, y que además fueron ajustados a la estructura requerida por el modelo de Markov, las transiciones de estado estuvieron condicionadas por lo que se pudiera deducir de los datos en temporalidad anual, y así mismo se ajustaron las covariables de interés.

Estos resultados demostraron que con poca especificación más allá de la topología del modelo (transiciones permitidas) y el número de estados, los datos de salud electrónicos pueden proporcionar nuevos conocimientos e hipótesis sobre la progresión y el manejo de la enfermedad. Sin embargo, la variación en la temporalidad de los datos y la disponibilidad de información completa en los registros administrativos reflejaría mejor impacto evolutivo del efecto de covariables en la progresión de la enfermedad. Hubo un claro impacto en la salud en la temporalidad anual, por lo que podría ser interesante hacer más investigaciones con temporalidades diarias y semanales. Es muy importante considerar los factores meteorológicos en el análisis de contaminantes porque podría cambiar el efecto de estos bajo otras condiciones. Para los casos de EPOC, estos factores no presentaron cambios significativos en el modelo, hubo poca variabilidad en los resultados y el efecto de los contaminantes en las probabilidades de transición fue casi el mismo. Realizar modelos multiestado de Markov con más información de los casos que permita estadificar la enfermedad por otros factores y analizarla en diferentes temporalidades podría tener aportes más significativos para comprender el proceso de la enfermedad durante el seguimiento de pacientes.

La estructuración de un modelo multiestado sobre datos administrativos puede proporcionar al personal de gestión de la salud datos útiles para describir datos complicados del historial de un evento, predecir los escenarios que a largo plazo se pueden presentar en diferentes situaciones y observar la progresión de un evento en el tiempo. Su implementación también es útil y viable cuando se tiene la necesidad de realizar estudios prospectivos o experimentales complejos, siempre y cuando que la base de datos se haya administrado correctamente, y que se pueda evaluar períodos de tiempo bastante largos.

## **8 Conclusiones**

Con un modelo multiestado de Markov de dos estados recurrentes aplicado a datos longitudinales obtenidos de los Registros individuales de prestación de servicios de salud se evaluó el riesgo de exacerbación que enfrentan los sujetos afectados por una enfermedad crónica como la EPOC. Con la inclusión de covariables de interés, se concluyó que el PM10, PM2.5 y O3 tenían efectos adversos estadísticamente significativos sobre el riesgo de exacerbación por EPOC. Las probabilidades de una transición y su distribución en función del O3 mostraron mayores resultados para los niveles de riesgo alto de la enfermedad con respecto a los otros contaminantes debido al tiempo de exposición, así como también las concentraciones de PM2.5 contribuyeron de manera más significativa al riesgo de exacerbación por EPOC que por su tamaño se pueden acumular en el sistema respiratorio y afectar negativamente el funcionamiento pulmonar y por ende la salud. Se podría concluir que la mejora en la calidad del aire podría disminuir el riesgo de exacerbaciones por esta enfermedad.

## 9 Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Schikowski, T., Adam, M., Marcon, A., Cai, Y., Vierkötter, A., Carsin, A. E., ... & Bridevaux, P. O. (2014). Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *European Respiratory Journal*, 44(3), 614-626.
3. Doneva, M., Petrova, G., Petrova, D., Kamusheva, M., Petkova, V., Tachkov, K., ... & Georgiev, O. (2019). Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and progression in relation to ambient air pollutants exposure. *Journal of thoracic disease*, 11(6), 2490.
4. Guía LatinEPOC–2014. Basada en Evidencia CAPÍTULO 5. Definición, diagnóstico y tratamiento de la exacerbación de la EPOC (E–EPOC).
5. Organización Mundial de la Salud. Calidad del aire y salud. [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
6. Ministerio de salud. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica.aspx>
7. Asociación Latinoamericana de Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: [http://www.neumo-argentina.org/images/guias\\_consensos/guiaalat\\_epoc\\_abril2011.pdf](http://www.neumo-argentina.org/images/guias_consensos/guiaalat_epoc_abril2011.pdf)
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica – EPOC. [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/epoc.pdf>
9. Rojas, Y. G., Duque, C. A. T., del Carmen Figueredo, M., Hernández, F., Cardona, C. C., Lasalvia, P., & Rosselli, D. (2019). Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS). *Revista Colombiana de Neumología*, 31(1). <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/issue/view/Issue/36/32>
10. El tiempo. La EPOC es la tercera causa de muerte en Colombia. [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en:

<https://www.eltiempo.com/salud/epoc-es-la-tercera-causa-de-muerte-en-colombia-434516>

11. Organización panamericana de la salud. Contaminación del aire ambiental. [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12918:ambient-air-pollution&Itemid=72243&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12918:ambient-air-pollution&Itemid=72243&lang=es)
12. Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales. Calidad del aire. [Internet] [Consultado 2020 Feb 23] Disponible en: <http://www.ideam.gov.co/web/contaminacion-y-calidad-ambiental/calidad-del-aire>
13. Mesa, S. B., & Restrepo, D. A. (2015). Conceptos esenciales de la EPOC, prevalencia e impacto en América Latina. *Medicina UPB*, 34(1), 49-60.
14. Morantes Caballero, J. A. Efecto de la Polución ambiental en la exacerbación aguda de la EPOC en población adulta en Bogotá 2015-2017. *Departamento de Medicina Interna*.
15. Martínez-López, E., & Díaz-Valencia, P. A. (2015). Respirar aire contaminado es tan nocivo como fumar cigarrillo. *Revista de Salud Pública*, 17, 365-378.
16. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas. [Internet] [Consultado 2020 Feb 26] Disponible en: [https://www.who.int/respiratory/about\\_topic/es/](https://www.who.int/respiratory/about_topic/es/)
17. Ministerio de salud y protección social. Estrategia para la prevención y control de las enfermedades respiratorias crónicas. [Internet] [Consultado 2020 Feb 26] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/estrategia-enfermedades-respiratorias-cronicas-2017.pdf>
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. EPOC. [Internet] [Consultado 2020 Feb 26] Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/epoc>
19. Organización panamericana de la salud. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en las américas. [Internet] [Consultado 2020 Feb 26] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/EPOC-Factsheet-2014-ESP-\(3\).pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/EPOC-Factsheet-2014-ESP-(3).pdf)
20. Cuidateplus. EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). [Internet] [Consultado 2020 feb 26] Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/respiratorias/epoc.html>
21. MedlinePlus. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. [Internet] [Consultado 2020 Feb 26] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/copd.html>
22. Pons, N. T., Cosío, B. G., González, M. D. V. V., & Macario, C. C. (2017). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica de origen no tabáquico. *Archivos*

*de bronconeumología: Órgano oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)*, 53(2), 45-46.

23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2015). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD.
24. Oyarzún, M. (2010). Contaminación aérea y sus efectos en la salud. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 26(1), 16-25.
25. Organización Mundial de la Salud. Contaminación del aire. [Internet] [Consultado 2020 Feb 29] Disponible en: [https://www.who.int/ipcs/assessment/public\\_health/air\\_pollution/es/](https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/air_pollution/es/)
26. Organización Mundial de la Salud. Cómo la contaminación del aire está destruyendo nuestra salud. [Internet] [Consultado 2020 Feb 29] Disponible en: <https://www.who.int/es/air-pollution/news-and-events/how-air-pollution-is-destroying-our-health>
27. Organización Mundial de la Salud. Calidad del aire y salud. [Internet] [Consultado 2020 Feb 29] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
28. Organización Panamericana de la Salud. Nueve de cada 10 personas en todo el mundo respiran aire contaminado, pero más países están tomando acciones. [Internet] [Consultado Feb 29] Disponible en: [https://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2958:nueve-de-cada-10-personas-en-todo-el-mundo-respiran-aire-contaminado-pero-mas-paises-estan-tomando-acciones&Itemid=562](https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=2958:nueve-de-cada-10-personas-en-todo-el-mundo-respiran-aire-contaminado-pero-mas-paises-estan-tomando-acciones&Itemid=562)
29. Organización Panamericana de la Salud. Contaminación del aire ambiental exterior y en la vivienda: Preguntas frecuentes. [Internet] [Consultado Feb 29] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14454:ambient-and-household-air-pollution-and-health-frequently-asked-questions&Itemid=72243&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14454:ambient-and-household-air-pollution-and-health-frequently-asked-questions&Itemid=72243&lang=es)
30. Organización Mundial de la Salud. Contaminación del aire. [Internet] [Consultado 2020 Feb 29] Disponible en: [https://www.who.int/topics/air\\_pollution/es/](https://www.who.int/topics/air_pollution/es/)
31. Organización Panamericana de la Salud. Contaminación del Aire y Salud (World Health Day 2010 Urban Health Fact Sheet). [Internet] [Consultado Feb 29] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2727:2010-contaminacion-aire-salud-fact-sheet-urban-health&Itemid=42091&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2727:2010-contaminacion-aire-salud-fact-sheet-urban-health&Itemid=42091&lang=en)
32. Redacción Médica. "La contaminación contribuye a provocar EPOC en alguien sano". [Internet] [Consultado 2020 Feb 29] Disponible en:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/neumologia/-la-contaminacion-contribuye-a-provocar-epoc-en-alguien-sano--1754>

33. Hansel, N. N., McCormack, M. C., & Kim, V. (2016). The effects of air pollution and temperature on COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13(3), 372-379.
34. Organización Panamericana de Salud. Contaminación del aire ambiental. [Internet] [Consultado 2020 Feb 29] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12918:ambient-air-pollution&Itemid=72243&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12918:ambient-air-pollution&Itemid=72243&lang=es)
35. Ocaña-Riola, R. (2009). Modelos de Markov aplicados a la investigación en Ciencias de la Salud. *Interciencia*, 34(3), 157-162.
36. Saint-Pierre, P., Combescure, C., Daures, J. P., & Godard, P. (2003). The analysis of asthma control under a Markov assumption with use of covariates. *Statistics in Medicine*, 22(24), 3755-3770.
37. Salazar, J. C., & Iral, R. (2005). Estudio de enfermedades progresivas usando un modelo de Markov de estados múltiples. *MedUNAB*, 8(3), 202-207.
38. Jackson, C. (2007). Multi-state modelling with R: the msm package. *Cambridge, UK*, 1-53.
39. Salazar, J. C., Palomino, R. I., Calvo, E., Rojas, A., Hincapié, M. E., Anaya, J. M., & Díaz, F. J. (2007). Modelo de Markov de tres estados: comparación de parametrizaciones de la tasa de intensidad de transición. Aplicación a datos de artritis reumatoidea. *Revista Colombiana de Estadística*, 30(2), 213-299.
40. Informe de resultados Proyecto Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura por causas relacionadas con eventos centinela asociados a la contaminación del aire. Medellín, 2010-2016.
41. Fletcher, C., & Peto, R. (1977). The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*, 1(6077), 1645-1648.
42. de GesEPOC, G. D. T. (2017). Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*, 53, 5-11.
43. Grover, G., Sabharwal, A., Kumar, S., & Thakur, A. K. (2019). A Multi-State Markov Model for the Progression of Chronic Kidney Disease. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik*, 11(1), 1-14.
44. Zhang, L., Lim, C. Y., Maiti, T., Li, Y., Choi, J., Bozoki, A., ... & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Analysis of conversion of Alzheimer's disease using a multi-state Markov model. *Statistical methods in medical research*, 28(9), 2801-2819.

45. Cannon, J., Roberts, K., Milne, C., & Carapetis, J. R. (2017). Rheumatic heart disease severity, progression and outcomes: a multi-state model. *Journal of the American Heart Association*, 6(3), e003498.
46. Largajolli, A., Beerah, M., & Yang, S. (2019). Bayesian approach to investigate a two-state mixed model of COPD exacerbations. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 46(4), 371-384.
47. Powell, G. A., Verma, A., Luo, Y., Stephens, D., & Buckeridge, D. (2019). Modeling Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression Using Continuous-Time Hidden Markov Models. *Studies in health technology and informatics*, 264, 920-924.
48. Sood, A., Petersen, H., Qualls, C., Meek, P. M., Vazquez-Guillamet, R., Celli, B. R., & Tesfaigzi, Y. (2016). Spirometric variability in smokers: transitions in COPD diagnosis in a five-year longitudinal study. *Respiratory research*, 17(1), 147.
49. Hoogendoorn, M., Rutten-van Mölken, M. P., Hoogenveen, R. T., Al, M. J., & Feenstra, T. L. (2011). Developing and applying a stochastic dynamic population model for chronic obstructive pulmonary disease. *Value in Health*, 14(8), 1039-1047.
50. G. Marshall and R. H. Jones. Multi-state Markov models and diabetic retinopathy. *Statistics in Medicine*, 14, 1995. Citado por: Jackson, C. (2007). Multi-state modelling with R: the msm package. *Cambridge, UK*, 1-53.
51. Ministerio de Salud. (1993). Resolución número 8430 de 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
52. Stepke, F. L. (2016). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Ginebra.
53. Urban, D. L., & Wallin, D. O. (2017). Introduction to Markov models. In *Learning Landscape Ecology* (pp. 129-142). Springer, New York, NY.
54. Giraldo Bautista, Z., 2016. *Enfoque Bayesiano Para Obtener Tasas De Transición En Un Modelo De Markov Con Dos Estados Recurrentes*. Magister en Ciencias - Estadística. Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.
55. Bartolomeo, N., Trerotoli, P., & Serio, G. (2015). A multistate model to evaluate COPD progression integrating drugs consumption data and hospital databases. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*, 12(2).
56. Carlos, J., & Uribe, S. (2005). *Estudio de enfermedades progresivas usando un modelo de Markov de estados múltiples*. (63), 202–207.