

Biomarcadores como factor pronóstico en la exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Un estudio de Cohorte

Jaime Alberto Gómez Rosero, Camilo Ernesto Cáceres Galvis, Johana Ascuntar Tello, Fabián Jaimes*

Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

* Autor para correspondencia. Correo electrónico: fabian.jaimes@udea.edu.co

Introducción: *la exacerbación de la EPOC constituye una de las principales causas de hospitalización, morbilidad y mortalidad en la población adulta. El objetivo de este estudio fue estimar la utilidad clínica de 4 marcadores bioquímicos (PCR, VPM, recuento de eosinófilos y relación neutrófilos/linfocitos [RNL]) como factor pronóstico intrahospitalario en los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC.*

Métodos: *se realizó un estudio de cohorte prospectivo en pacientes que consultaron por exacerbación aguda de EPOC a tres hospitales de referencia en la ciudad de Medellín y que requirieron hospitalización entre 2017 y 2020. Se realizó un análisis multivariable para estimar el efecto independiente de los biomarcadores en los desenlaces de interés: el compuesto de necesidad de internación en UCI/UCE o muerte hospitalaria; y tiempo de estancia hospitalaria*

Resultados: *se incluyeron 610 pacientes con una mediana de 74 años, 52.3% eran mujeres, el 12.5% fueron admitidos a UCI y el 4% falleció en el hospital. En el análisis multivariado y ajustado por variables de confusión, el único marcador asociado significativamente con el riesgo de morir o ser admitido a UCI fue el RNL > 5 (OR = 3; IC 95% = 1.5; 6). De manera similar, también RNL > 5 se asoció con una menor probabilidad de ser dado de alta vivo de la institución (SHR = 0.73; IC 95% = 0.57; 0.94) y por ende una mayor estancia hospitalaria.*

Conclusiones: *se encontró que una relación neutrófilos/linfocitos mayor a 5 es un fuerte predictor de mortalidad o ingreso a UCI y mayor estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC.*

Palabras clave: *exacerbación, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), proteína C reactiva, volumen plaquetario medio, recuento de eosinófilos, relación neutrófilos/linfocitos, morbimortalidad.*

Conflictos de intereses: ninguno.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) crónica constituye la tercera causa de muerte en el mundo, después de la enfermedad isquémica cardíaca y la enfermedad cerebrovascular¹. La mayoría de ellas ocurren en países de medianos y bajos ingresos, y contrario a lo que ocurre con la enfermedad cardiovascular mencionada las muertes por EPOC vienen en ascenso, posiblemente atribuidas al incremento en la expectativa de vida de la población y de las exposiciones a agentes relacionadas con la enfermedad. En nuestro país la EPOC es una enfermedad prevalente, siendo Medellín/Antioquia la ciudad con la prevalencia más elevada comparativamente con otras ciudades del país².

Las exacerbaciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en la enfermedad. Se estima que existen alrededor de 600.000 hospitalizaciones anuales por EPOC, lo cual se traduce además en un elevado consumo de recursos económicos del sistema de salud³. A la fecha no se disponen de muchas herramientas para predecir el comportamiento clínico de estos pacientes durante las exacerbaciones, si bien se han diseñado algunas escalas de predicción en el reino unido, éstas no han sido validadas en nuestro medio^{4,5}.

En los últimos años y de forma cada vez más frecuente, se han venido estudiando los biomarcadores como la relación neutrófilos/linfocitos, la PCR, el recuento de eosinófilos, el volumen plaquetario medio, entre otros, como marcadores subrogados que reflejan el grado de inflamación de los pacientes en múltiples enfermedades^{6,7,16,8-15}. Teniendo en cuenta que la inflamación es un componente muy importante en la EPOC exacerbada y que los biomarcadores son herramientas de bajo costo y fácil acceso, se hace interesante conocer su utilidad para predecir desenlaces clínicamente relevantes. Por ejemplo en un estudio llevado a cabo en Irán, se encontró que una relación neutrófilos/linfocitos mayor o igual a 4 incrementaba el riesgo de fallecer en el hospital (OR: 3.58 IC: 1.69 – 7.69)¹⁷. En otros estudios descriptivos se ha encontrado que un recuento de eosinófilos bajo, se asocia a mayor mortalidad en UCI en estos pacientes.¹⁸

Es por esto, que se hace necesario establecer la asociación entre valores específicos en los biomarcadores y desenlaces adversos clínicamente relevantes en los pacientes con exacerbaciones de la EPOC, siendo aún más importante en nuestro medio donde carecemos de hallazgos al respecto.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio de cohorte prospectivo con seguimiento intrahospitalario. El presente estudio es un análisis derivado de la cohorte de investigación “Hallazgos radiológicos en pacientes con exacerbación de EPOC como factores determinantes de morbimortalidad. Un estudio de cohorte”, coordinado por el grupo académico de

epidemiología clínica (GRAEPIC) de la universidad de Antioquia y financiado por Colciencias (código 1115-7775-7025, convocatoria 777-2017).

Contexto

El estudio reclutó pacientes admitidos entre el 1 de noviembre de 2017 y el 15 de febrero de 2020 en los servicios de urgencias del Hospital San Vicente Fundación, Hospital Pablo Tobón Uribe e IPS Universitaria - Clínica León XIII de la ciudad de Medellín, Colombia. De acuerdo con el protocolo original, después de confirmar el ingreso de cada paciente con diagnóstico de EPOC exacerbada, se llevó a cabo una entrevista, en la cual, se les explicaba el propósito del estudio y en caso de estar de acuerdo, se les solicitaba la firma del consentimiento informado para su participación. Posteriormente se llenó un formulario que contenía información básica de su enfermedad, signos vitales al ingreso, comorbilidades, factores de riesgo, tratamientos recibidos y paraclínicos básicos. Finalmente se realizó seguimiento diario de su historia clínica hasta el día del egreso.

Participantes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico conocido de EPOC (Dado por características clínicas y epidemiológicas y/o espirometría que muestre un volumen espiratorio forzado en 1 segundo/capacidad vital forzada (FEV1/FVC) de <70%) que ingresaran por exacerbación de la misma. El diagnóstico de la exacerbación la realizaba el médico tratante y era confirmado por los investigadores, se establecía por la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: aumento de la disnea, aumento del volumen del esputo o aumento de la purulencia del mismo) y que no tuviera otra causa que explicara los síntomas como asma, edema pulmonar,

neumonía u otros (diagnósticos descartados por la historia clínica, la radiografía de tórax inicial y los paraclínicos), además se excluían a quienes hayan participado previamente en el estudio, tuvieran orden de no reanimación o aquellos con datos incompletos en la historia clínica, que impida evaluar el desenlace.

Variables

Se incluyeron en el análisis, como variables de exposición: el volumen plaquetario medio (VPM: femtolitros), la proteína C reactiva (PCR: miligramos/mililitro), el recuento de eosinófilos (células/microlitro) y la relación neutrófilos/linfocitos (RNL: índice). De acuerdo la literatura, los factores considerados como posibles confusores fueron la edad, comorbilidad según índice de Charlson ^{30,31}, gravedad de la disnea según el MRC ³²⁻³⁴, valores de pH en sangre, inestabilidad hemodinámica definida como valores de presión arterial media menor de 65mmHg o alteración del estado de conciencia ³⁵, alteraciones en la oxigenación según valores de PaFiO₂, historia de exacerbaciones en el último año y gravedad de la enfermedad según la necesidad de antibióticos y/o esteroides.^{11-13,26-29,19-25} Las variables de desenlace fueron: un desenlace compuesto: mortalidad hospitalaria o ingreso a UCI/UCE y estancia hospitalaria.

Fuente de datos y medición

Las variables fueron tomadas de la historia clínica inicial y durante el período de estancia en el hospital. Las variables de exposición fueron tomadas de los paraclínicos iniciales, que en las 3 instituciones corresponden a hemogramas tipo IV-V (XS-1000i - Sysmex) y valores de proteína C reactiva (PCR)(equipo SPIN200E con referencia QPCRS-130).

Sesgos

Cuando existían dudas sobre los criterios de inclusión/exclusión en algún participante candidato a ingresar al estudio, el caso era revisado y analizado en conjunto por los investigadores (internistas, residentes de medicina interna, residentes de radiología) quienes determinaban el ingreso o no al estudio. Posteriormente se revisó cada uno de los datos recolectados en los formularios. Cada dos semanas se realizaba revisión administrativa de la base de datos para evidenciar valores extremos, inconsistencias o hallazgos que sugirieran algún error en la recolección.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra y el período de reclutamiento eran dependientes de las consideraciones de la cohorte original, por lo que el reclutamiento fue realizado a conveniencia, con un total de 610 pacientes con seguimiento completo.

Variables cuantitativas

El VPM se analizó con su valor en números enteros. Para el análisis dicotómico se tomó el valor > 10 femtolitros determinado arbitrariamente por los investigadores. La PCR se analizó en números enteros y para el análisis dicotómico, se tomó el valor > 2 mg/dL. El recuento absoluto de eosinófilos se midió en células por microlitro y para el análisis dicotómico se tomó el valor > 150 cel/mcL. La relación neutrófilos/linfocitos (RNL) fue tomada con base en la división entre el recuento absoluto de neutrófilos y el de linfocitos, para el análisis dicotómico se tomó el valor > 5 .

Los valores de corte de VPM y PCR fueron seleccionados a partir de valores normales en población sana y extrapolados a la enfermedad en estudio ³⁶. El

recuento de eosinófilos fue seleccionado a partir de estudios de EPOC exacerbados previos y cuya alteración se relaciona con buen o mal pronóstico ^{24,37}. Por otra parte, la relación neutrófilos/linfocitos fue seleccionada arbitrariamente, teniendo en cuenta algunas referencias de la literatura ^{13,19}.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se expresaron en media o mediana y la respectiva desviación estándar o rangos intercuartílicos (RIC), las variables categóricas se presentaron como proporciones. Para estimar la asociación de los diferentes biomarcadores con mortalidad intrahospitalaria y el ingreso a UCI/UCE, se hicieron modelos univariados de regresión logística con cada una de las exposiciones (biomarcadores), posteriormente se realizó un análisis multivariado y luego se ajustó por las potenciales variables de confusión, finalmente se realizaba un análisis de sensibilidad con la imputación de los datos faltantes (valores de pH y PaFIO₂, 12 variables independientes, la variable desenlace y un modelo de MCMC (Monte Carlo Markov Chain) con 100 iteraciones) ³⁸. La medida de asociación utilizada para mortalidad e ingreso a UCI/UCE fue el Odds Ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%. Para la asociación con estancia hospitalaria, se utilizó el Sub-Hazard Ratio (SHR), con su respectivo IC del 95%, dado que la mortalidad hospitalaria compete con el "riesgo" de ser dado de alta vivo, fue necesario utilizar el modelo de riesgos competitivos de Cox para determinar el "hazard" de ser dado de alta vivo durante la hospitalización.

RESULTADOS

Participantes

De 1328 pacientes elegibles, 709 fueron excluidos (53.4%) y de los 619 pacientes incluidos se hizo traslado administrativo en 6 (1.0%) y fueron mal reclutados 3 (0.5%), para un análisis final en 610 participantes (**Figura 1**). La mediana de edad fue 74 años y el 52.3% eran mujeres (**Tabla 1**). En la Tabla 2 se describen los signos vitales al ingreso y las características clínicas de los pacientes, incluido el tratamiento recibido.

Figura 1. Flujograma de reclutamiento

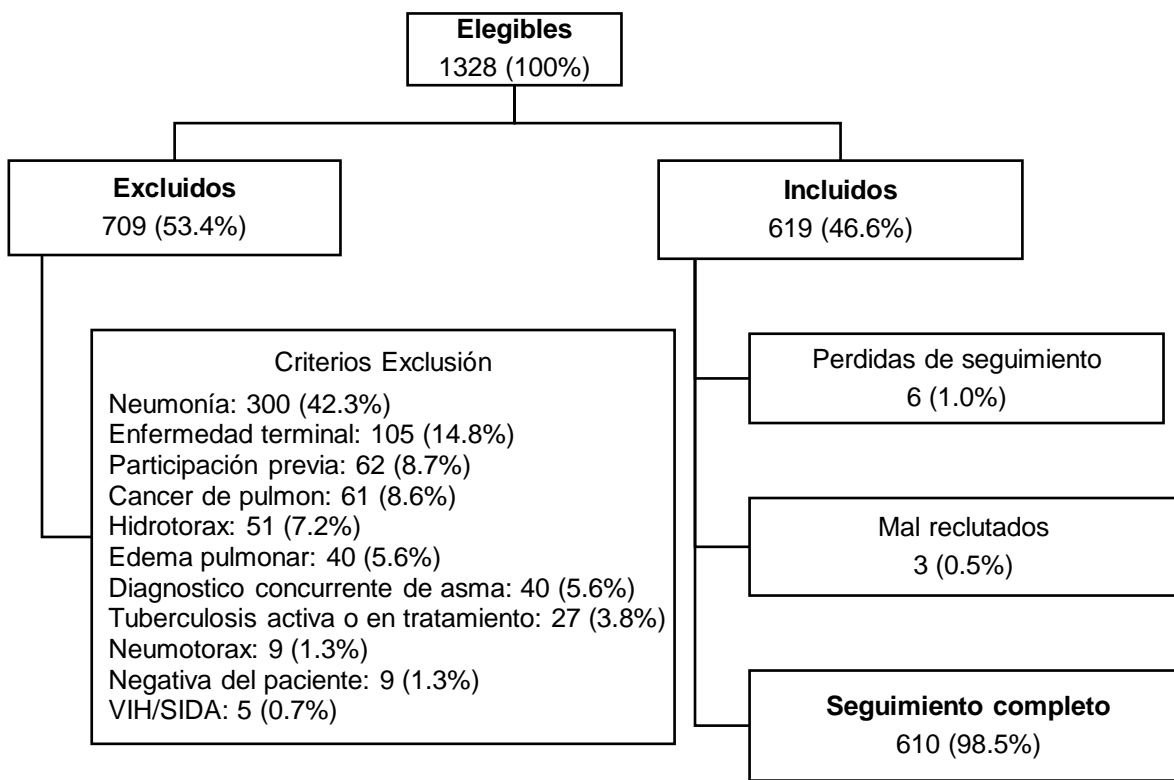


Tabla 1. Características demográficas y antecedentes según pronóstico

Características	Total 610 (100%)	Mortalidad o Ingreso a UCI/UCE	
		No 494 (81.0%)	Si 116 (19.0%)
Demográficas			

Características	Total 610 (100%)	Mortalidad o Ingreso a UCI/UCE	
		No 494 (81.0%)	Si 116 (19.0%)
Edad – años	74 (67 – 81)	75 (68 – 82)	71 (65 – 78)
Género femenino	319 (52.3%)	261 (52.8%)	58 (50.0%)
Raza Mestiza	606 (99.3%)	490 (99.2%)	116 (100%)
Comorbilidades			
Falla cardiaca	70 (11.5%)	55 (11.1%)	15 (12.9%)
Demencia	18 (3.0%)	15 (3.0%)	3 (3.0%)
Hemiplejia/paraplejía	15 (2.5%)	13 (2.6%)	2 (1.7%)
Enfermedad renal	68 (11.8%)	54 (10.9%)	14 (12.1%)
Tumor primario diferente a pulmón	10 (1.6%)	9 (1.9%)	1 (0.9%)
Diabetes con complicaciones crónicas	95 (15.6%)	80 (16.2%)	15 (13.0%)
Enfermedad reumatológica*	18 (3.0%)	16 (3.2%)	2 (1.7%)
Hipertensión pulmonar	44 (7.2%)	40 (8.1%)	4 (3.5%)
Cor Pulmonale	14 (2.3%)	10 (2.0%)	4 (3.5%)
Enfermedad vascular	45 (7.4%)	39 (7.9%)	6 (5.2%)
Depresión	28 (4.6%)	24 (4.9%)	4 (3.5%)
Osteoporosis	37 (6.1%)	27 (5.5%)	10 (8.6%)
Tumor metastásico diferente a pulmón	9 (1.5%)	6 (1.2%)	3 (2.6%)
Fibrilación auricular	18 (3.0%)	15 (3.0%)	3 (2.6%)
Drogadicción/Alcoholismo	6 (1.0%)	2 (0.4%)	4 (3.5%)
Historia de uso de tabaco y otras exposiciones			
Antecedente de tabaquismo (n=607)	514 (84.7%)	410 (83.5%)	104 (89.7%)
Número de cigarrillos al día	20 (10 – 20)	20 (10 – 20)	20 (10 – 20)
Años durante los que ha fumado	44 (38 – 50)	45 (38 – 50)	42 (37 – 50)
Fumadores actuales	94 (18.3%)	68 (16.6%)	26 (25.0%)
Exposición a Biomasa	351 (57.8%)	285 (57.9%)	66 (57.4%)
Exacerbaciones en el último año (n=601)	366 (60.9%)	290 (59.6%)	76 (66.7%)
Uso de O₂ domiciliario	375 (61.5%)	298 (60.3%)	77 (66.4%)
Uso de esteroides inhalados	592 (97.1%)	481 (97.4%)	111 (95.7%)

*Enfermedad reumatológica: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, entre otros. Los datos se presentan como valores absolutos (porcentaje) y mediana (rango intercuartil)

Tabla 2. Características clínicas y de la atención según pronóstico

Características	Total 610 (100%)	Mortalidad o Ingreso a UCI/UCE	
		No 494 (81.0%)	Si 116 (19.0%)
Signos vitales al ingreso			
Frecuencia cardiaca (n=609) (latidos/minuto)	91 (80 – 105)	90 (80 – 104)	100 (87 – 113)
Frecuencia respiratoria (n=608) (respiraciones/minuto)	22 (19 – 26)	22 (19 – 26)	24 (20 – 28)
Presión arterial sistólica (mmHg)	132 (120 – 147)	132 (120 – 146)	133 (118 – 150)
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 (67 – 84)	76 (67 – 84)	76 (68 – 85)
Temperatura (°C) (n=603)	36.7 (36.4 – 37)	36.7 (36.4 – 37)	36.7 (36.3 – 37)
Saturación de O ₂	91 (88 – 93)	91 (88 – 93)	91 (85 – 94)
Criterios Anthonisen			
Aumento de la disnea	609 (99.8%)	493 (99.8%)	116 (100%)
Aumento del volumen de esputo	413 (67.7%)	336 (68.0%)	77 (66.4%)
Aumento de la purulencia del esputo	174 (28.5%)	133 (26.9%)	41 (35.3%)
Inestabilidad hemodinámica	75 (12.3%)	48 (9.7%)	27 (23.3%)
Disnea grave (Grado 3 y 4)	563 (92.3%)	452 (91.5%)	111 (95.7%)
Parámetros gasimétricos**			

Características	Total 610 (100%)	Mortalidad o Ingreso a UCI/UCE	
		No 494 (81.0%)	Si 116 (19.0%)
pH (n=454)	7.38 (7.32 – 7.41)	7.38 (7.35 – 7.42)	7.30 (7.23 – 7.37)
PCO2 (n=454)	46 (38 – 56.6)	43.1 (37.1 – 53)	61 (47 – 75)
PO2 (n=454)	70.1 (58 – 89)	68.7 (57.9 – 84.6)	81 (60 – 114)
FiO2 al ingreso (n=589)	0.32 (0.28 – 0.32)	0.32 (0.21 – 0.32)	0.35 (0.32 – 0.6)
PaFi (n=454)	228 (176 – 304)	232 (184 – 305)	214 (139 – 300)
Laboratorios			
Leucocitos (n=607)	10130 (7870 – 13000)	9900 (7710 – 12800)	11215 (8905 – 15000)
Volumen plaquetario medio (n=607)	8.3 (7.8 – 9.1)	8.3 (7.8 – 9.0)	8.5 (7.9 – 9.6)
PCR (n=553)	2.3 (0.6 – 7.2)	2.1 (0.5 – 6.5)	3.6 (0.8 – 9.3)
Eosinófilos (n=607)	100 (10 - 270)	100 (10 – 300)	40 (0 – 200)
Neutrófilos (n=607)	7480 (5150 – 10300)	7100 (5100 – 10000)	8930 (6750 – 12065)
Linfocitos (n=607)	1300 (820 – 2030)	1400 (900 – 2070)	1000 (700 – 1500)
Relación Neutrófilos/Linfocitos (RNL) (n=607)	5.6 (3.1 – 11.3)	4.8 (3.0 – 10.2)	8.4 (5.1 – 14.2)
Tratamiento intrahospitalario			
Esteroides	606 (99.3%)	490 (99.2%)	116 (100%)
Antibióticos	287 (47.1%)	212 (42.9%)	75 (64.7%)

**pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, pO₂: presión parcial de oxígeno, FiO₂: fracción de oxígeno inspirado. Los datos se presentan como valores absolutos (porcentaje) y mediana (rango intercuartil)

Se detectaron valores faltantes del volumen plaquetario medio en 5 pacientes, de la relación neutrófilos/linfocitos en 6 pacientes y de la proteína C reactiva en 57

pacientes, un total de 542 participantes tenían los datos completos, de los cuales realizamos los análisis finales, el análisis de sensibilidad se realizaba teniendo en cuenta los 610 pacientes reclutados.

Del total de pacientes, 92 fueron admitidos a UCI/UCE (15%) y 24 fallecieron en el hospital (3.9%), para un total de 116 pacientes (19%) con el desenlace de interés. La mediana de estancia hospitalaria fue de 6 días (RIC de 4 a 9 días). Si un paciente ingresaba a UCI y moría se tomaba el peor desenlace que era mortalidad.

Resultados principales

En los análisis univariados, todos los biomarcadores mostraron una asociación significativa con el desenlace de muerte o necesidad de UCI/UCE, tanto en forma de variables continuas como dicotómicas. Sin embargo, en el análisis multivariado y el ajuste por variables de confusión, el único marcador asociado significativamente con el riesgo de morir o ser admitido a UCI fue la RNL > 5 (OR = 3; IC 95% = 1.5; 6) (**Tabla 3**). Este resultado no se modificó con el análisis de sensibilidad.

Tabla 3. Regresión logística para mortalidad o ingreso a UCI/UCE de los diferentes biomarcadores

Variables continuas	Univariado	Multivariado	Multivariado*	Multivariado*‡
		(n=542)	(n=542)	(n=610‡)
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Volumen plaquetario medio	1.2 (1.0 – 1.4)	1.2 (1.0 – 1.4)	1.1 (0.9 – 1.4)	1.2 (0.9 – 1.4)
Proteína C Reactiva (PCR)	1.1 (1.0 – 1.1)	1.03 (1.0 – 1.1)	1.01 (0.9 – 1.1)	1.01 (0.9 – 1.0)
RNL	1.02 (1.01 – 1.04)	1.02 (1.0 – 1.03)	1.01 (0.9 – 1.0)	1.01 (0.9 – 1.0)
Eosinófilos	0.99 (0.99 – 1.0)	0.99 (0.9 – 1.0)	0.99 (0.9 – 1.0)	0.99 (0.9 – 1.0)
Variables dicotómicas&	Univariado	Multivariado	Multivariado*	Multivariado*‡
		(n=542)	(n=542)	(n=610‡)
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
VPM > 10	1.9 (1.1 – 3.4)	1.7 (0.9 – 3.2)	1.9 (0.9 – 4.2)	2.4 (1.2 – 4.7)
PCR > 2	1.6 (1.1 – 2.5)	1.1 (0.7 – 1.8)	0.9 (0.5 – 1.8)	0.9 (0.5 – 1.5)
RNL > 5	3.4 (2.2 – 5.4)	3.0 (1.8 – 5.2)	3.0 (1.5 – 6.0)	3.0 (1.7 – 5.4)
Eosinófilos > 150	0.5 (0.3 – 0.8)	0.8 (0.5 – 1.4)	0.5 (0.3 – 1.1)	0.7 (0.4 – 1.2)

*Ajustado por Edad, Índice Charlson, Inestabilidad hemodinámica, Gravedad de la disnea MRC, PH, PaFi Exacerbaciones previas, escala de Glasgow, esteroides o antibióticos

‡Con imputación de los datos faltantes

&Variables recategorizadas y analizadas como dicotómicas.

La mediana de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron o ingresaron a UCI/UCE fue de 10 días (RIC 1 a 17 días) y en los sobrevivientes fue de 6 días (RIC 3 a 8 días). De manera similar, en los análisis univariados todos los biomarcadores mostraron una asociación significativa con el desenlace de ser dado de alta vivo del hospital. Sin embargo, luego del análisis multivariado y el ajuste por variables de confusión, el único marcador asociado significativamente con este desenlace fue el RNL > 5 (SHR = 0.73; IC 95% = 0.57; 0.94) (**Tabla 4**). Es decir que el RNL > 5 disminuye en un 27% el “riesgo” de ser dado de alta vivo del hospital y por tanto incrementa aproximadamente en un 37% el tiempo de estancia hospitalaria, comparado con los pacientes con índice ≤ 5.

Tabla 4. Regresión de Cox para estancia hospitalaria

Variables continuas	Univariado	Multivariado (n=542)	Multivariado* (n=542)	Multivariado*‡ (n=610‡)
	SHR (IC95%)	SHR (IC95%)	SHR (IC95%)	SHR (IC95%)
Volumen plaquetario medio	0.90 (0.84 – 0.97)	0.90 (0.83 – 0.98)	0.94 (0.86 – 1.03)	0.92 (0.85 – 0.99)
PCR	0.97 (0.96 – 0.99)	0.98 (0.96 – 0.99)	0.99 (0.97 – 1.01)	0.99 (0.97 – 1.01)
RNL	0.99 (0.97 – 0.99)	0.99 (0.98 – 1.00)	0.99 (0.98 – 1.01)	0.99 (0.98 – 1.01)
Eosinófilos	1.00 (0.99 – 1.00)	1.00 (0.99 – 1.00)	1.00 (0.99 – 1.00)	1.00 (0.99 – 1.00)
Variables dicotómicas&	Univariado	Multivariado (n=542)	Multivariado* (n=542)	Multivariado*‡ (n=610‡)
	SHR (IC95%)	SHR (IC95%)	SHR (IC95%)	SHR (IC95%)

VPM > 10	0.73 (0.55 – 0.98)	0.75 (0.56 – 0.99)	0.72 (0.51 – 1.01)	0.69 (0.52 – 0.93)
PCR > 2	0.76 (0.63 – 0.90)	0.87 (0.72 – 1.05)	0.90 (0.69 – 1.18)	0.97 (0.78 – 1.21)
RNL > 5	0.63 (0.53 – 0.74)	0.66 (0.55 – 0.81)	0.73 (0.57 – 0.94)	0.72 (0.59 – 0.89)
Eosinofilos > 150	1.27 (1.07 – 1.51)	1.09 (0.90 – 1.32)	1.21 (0.95 – 1.53)	1.21 (0.99 – 1.48)

*Ajustado por Edad, Índice Charlson, Inestabilidad hemodinámica, Gravedad de la disnea MRC, PH, PaFi Exacerbaciones previas, escala de Glasgow, esteroides o qntibióticos

‡Con imputación de los datos faltantes

&Variables recategorizadas y analizadas como dicotómicas.

DISCUSIÓN

La hipótesis inicial, afirmaba que a mayor volumen plaquetario medio, mayor valor de PCR, mayor relación neutrófilos linfocitos y menor conteo de eosinófilos, la mortalidad y complicaciones intrahospitalarias como requerimiento de UCI/UCE era mayor, con estancia hospitalaria más larga. Esta hipótesis se pudo confirmar sólo para la relación neutrófilos linfocitos, ya que para los demás biomarcadores los resultados no fueron estadísticamente significativos. La relación neutrófilos/linfocitos es un biomarcador que en conjunto ofrece más información que las variables analizadas por separado, ya que, mediante la neutrofilia, se expresa una respuesta inflamatoria asociada a mayor destrucción tisular dado por la alteración del balance proteasa/antiproteasa, y de respuesta frente a agentes bacterianos. Mientras que por otro lado, la linfopenia expresa disminución en la respuesta inmune que producida por un mayor grado de inflamación, la presencia

de desnutrición o de mal estado general^{17,39}. Por ende una relación neutrófilo/linfocito elevada refleja gran inflamación, la cual puede conllevar peores desenlaces clínicos. Este biomarcador ha sido estudiado en múltiples enfermedades debido a su fácil disponibilidad y bajo costo, su primer uso fue en enfermedades malignas¹⁴, sin embargo desde hace ya más de una década se inició su búsqueda en otras condiciones como enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, e infecciosas^{15,16,40,41}. En patología es conocido el aumento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos en la submucosa del epitelio bronquial, en los pacientes con mayor gravedad de la EPOC ⁴². Se ha encontrado además que el aumento de la relación neutrófilos/linfocitos se relaciona con aumento del riesgo de exacerbación y de hospitalización por causa respiratoria⁴³. En concordancia con nuestros hallazgos donde una relación neutrófilos/linfocitos mayor a 5 se relacionaba con un incremento de 3 veces el riesgo de mortalidad hospitalaria o ingreso a cuidado crítico (OR 3 – (IC 95%: 1.5-6.0), 3 cohortes retrospectivas llevadas a cabo en Irán y en China ^{17,44,45} encontraron que una relación neutrófilos/linfocitos elevada se relaciona con un incremento de la mortalidad hospitalaria y a corto plazo entre 2 a 6.2 veces mayor. Adicionalmente, en un estudio de casos y controles de 368 pacientes realizado en Shanghái⁴⁶ se encontró una asociación con mayor mortalidad OR 3.58 (IC 95%: 2.28-5.24). De igual forma otros reportes ^{47,48} también encontraron una relación entre una elevación de la relación neutrófilos/linfocitos y una estancia hospitalaria más prolongada.

Por otra parte, encontramos una tendencia a mayor mortalidad hospitalaria o ingreso a UCI/UCE, y una estancia hospitalaria más prolongada en pacientes con

un recuento de eosinófilos mayor a 150 que a diferencia de lo reportado en 2 estudios de cohorte en Turquía y uno en China, no fue estadísticamente significativo. 13,18,49.

En cuanto al VPM elevado también se encontró una tendencia a peores desenlaces que no fueron estadísticamente significativos y deberán ser tenidos en cuenta para plantear nuevos estudios.

Las ventajas de nuestro estudio radican en su carácter prospectivo y multicéntrico, siendo el primero en nuestro medio con dichas características. Adicionalmente se evaluaron desenlaces clínicamente relevantes en la práctica clínica diaria.

Por otro lado, somos conscientes de que en 68 pacientes hubo datos faltantes, sin embargo los resultados no se modificaron en el análisis de sensibilidad, adicionalmente la falta de un cálculo preciso en el tamaño de muestra y por ser un estudio anidado a otro estudio de cohorte, quizás nos quedamos cortos en el número de pacientes necesarios para obtener un desenlace estadísticamente significativo en varias de las asociaciones estudiadas, datos que deben ser confirmados en estudios con mayor población. Otras debilidades a tener en cuenta son la falta de seguimiento a mediano y largo plazo y el reclutamiento de pacientes sin datos verificados de espirometría, sin embargo esto va en consonancia con la poca disponibilidad de los mismos en el servicio de urgencias.^{2,13,50,51.}

En conclusión, una relación neutrófilos linfocitos mayor a 5 es un fuerte predictor de mortalidad hospitalaria y/o ingreso a UCI/UCE, y mayor estancia hospitalaria. Adicionalmente, como resultados exploratorios, el volumen plaquetario medio

mayor a 10 y el recuento de eosinófilos < 150 podrían tener un comportamiento similar, pero no logramos demostrar significancia estadística.

Nota del autor

Todos los autores han leído y aprobado el borrador final. COLCIENCIAS y la Universidad de Antioquia fueron patrocinadores de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed June 14, 2020.
2. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-349. doi:10.1378/chest.07-1361
3. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):595-599. doi:10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00015
4. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF score: Predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970-976. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202103
5. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*.

2016;71(2):133-140. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207775

6. Asiimwe AC, Brims FJH, Andrews NP, et al. Routine laboratory tests can predict in-hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Lung*. 2011;189(3):225-232. doi:10.1007/s00408-011-9298-z
7. Patel ARC, Hurst JR, Wedzicha JA. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(3):267-275. doi:10.1055/s-0030-1254067
8. Biljak VR, Pancirov D, Čepelak I, Popović-Grle S, Stjepanović G, Grubišić TŽ. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011;22(6):466-470. doi:10.3109/09537104.2011.573887
9. Zhang M, Li Y, Zhang J, et al. Mean platelet volume is elevated in exacerbated and convalescent COPD patients. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt B):227-231. doi:10.1016/j.cca.2015.10.001
10. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119437. doi:10.1371/journal.pone.0119437
11. Tanday S. C-reactive protein could predict pneumonia in COPD. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):510. doi:10.1016/S2213-2600(13)70135-8
12. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(6):284-290. doi:10.4103/1687-

8426.176772

13. Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia.[Erratum appears in *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:417; PMID: 27013872]. *Int J Copd*. 2015;10:2469-2478. doi:<https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S90330>
14. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10. doi:10.3332/ecancer.2016.702
15. Argeny S, Stift A, Bergmann M, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(11-12):398-403. doi:10.1007/s00508-018-1322-3
16. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: An update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573-577. doi:10.1586/14779072.2016.1154788
17. Rahimirad S, Ghaffary MR, Rahimirad MH, Rashidi F. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks*. 2017;65(1):25-31. doi:10.5578/tt.27626
18. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J COPD*. 2015;10(1):1837-1846.

doi:10.2147/COPD.S88058

19. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J COPD*. 2017;12:615-625. doi:10.2147/COPD.S124041
20. Miniati M, Monti S, Bottai M, Cocci F, Fornai E, Lubrano V. Prognostic value of C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med*. 2011;6(5):423-430. doi:10.1007/s11739-011-0520-z
21. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(1):76-86. doi:10.1183/09031936.00092214
22. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, et al. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: Inflammatory response and clinical characteristics. *Chest*. 2013;144(4):1134-1142. doi:10.1378/chest.13-0488
23. Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2011;6(1):157-169. doi:10.2147/COPD.S16070
24. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; Relationship with bacterial load. *Respir Res*. 2017;18(1):88. doi:10.1186/s12931-017-0570-5
25. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*.

2007;29(5):906-913. doi:10.1183/09031936.00146306

26. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. In: *Chest*. Vol 150. Elsevier B.V.; 2016:320-328. doi:10.1016/j.chest.2016.01.026
27. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48-55. doi:10.1164/rccm.201108-1553OC
28. Eosinophils In Chronic Obstructive Pulmonary Disease, The SPIROMICS Cohort | D41. COPD: BIOMARKERS IN STABLE DISEASE AND EXACERBATIONS. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1_MeetingAbstracts.A5902. Accessed March 5, 2020.
29. Agapakis DI, Massa E V., Hantzis I, et al. The role of mean platelet volume in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Care*. 2016;61(1):44-49. doi:10.4187/respcare.04132
30. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
31. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-682.

doi:10.1093/aje/kwq433

32. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-586. doi:10.1378/chest.93.3.580
33. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1185-1189. doi:10.1164/ajrccm.158.4.9802091
34. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.; 2020. www.goldcopd.org. Accessed March 8, 2020.
35. Vincent JL, Cecconi M, Saugel B. Is this patient really “(un)stable”? How to describe cardiovascular dynamics in critically ill patients. *Crit Care*. 2019;23(1):272. doi:10.1186/s13054-019-2551-1
36. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood E-Book - Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel Lux - Google Libros.
[https://books.google.com.co/books?id=gjWaBQAAQBAJ&pg=PA952&lpg=PA952&dq=normal+mean+platelet+volume+10+femtoliters&source=bl&ots=Lpjcb1JxhW&sig=ACfU3U3LSjfkKhvvrAG-idjb2-Cslhx4qw&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwia9d2uwovoAhUGKa0KHXeAsMQ6AEwEXoECAoQAQ#v=onepage&q=normal mean platelet volume 10 femtoliters&f=false](https://books.google.com.co/books?id=gjWaBQAAQBAJ&pg=PA952&lpg=PA952&dq=normal+mean+platelet+volume+10+femtoliters&source=bl&ots=Lpjcb1JxhW&sig=ACfU3U3LSjfkKhvvrAG-idjb2-Cslhx4qw&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwia9d2uwovoAhUGKa0KHXeAsMQ6AEwEXoECAoQAQ#v=onepage&q=normal%20mean%20platelet%20volume%2010%20femtoliters&f=false). Accessed March 8, 2020.

37. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-1700. doi:10.1183/09031936.00162414
38. Li KH. Imputation using markov chains. *J Stat Comput Simul*. 1988;30(1):57-79. doi:10.1080/00949658808811085
39. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in copd: Recent evidence and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147). doi:10.1183/16000617.01113-2017
40. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, et al. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(9):472-477. doi:10.1016/j.arbres.2019.02.005
41. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, EL-Badawy MA. Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Systemic Lupus Erythematosus: Relation With Disease Activity and Lupus Nephritis. *Reumatol Clin*. 2018. doi:10.1016/j.reuma.2018.07.008
42. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):497-515. doi:10.1007/s00281-016-0561-5
43. Lee H, Um SJ, Kim YS, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156511.

doi:10.1371/journal.pone.0156511

44. Yao CY, Liu XL, Tang Z. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J COPD*. 2017;12:2285-2290. doi:10.2147/COPD.S141760
45. Liu J, Liu J, Zou Y. Relationship between neutrophil–lymphocyte ratio and short-term prognosis in the chronic obstructive pulmonary patients with acute exacerbation. *Biosci Rep*. 2019;39(5). doi:10.1042/BSR20190675
46. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J COPD*. 2017;12:615-625. doi:10.2147/COPD.S124041
47. Chis AF, Pop CM. Correlations between neutrophil to lymphocyte ratio, blood eosinophils and clinical characteristics in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Pharm Reports*. 2019;93(2):169-174. doi:10.15386/mpr-1412
48. Rajasurya V, Gudivada D. NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO IN PREDICTING OUTCOME FOR HOSPITALIZED PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF COPD. *Chest*. 2019;156(4):A159. doi:10.1016/j.chest.2019.08.233
49. Wu HX, Zhuo KQ, Cheng DY. Peripheral blood eosinophil as a biomarker in outcomes of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2019;14:3003-3015. doi:10.2147/COPD.S226783
50. Gil Rojas Y, Torres Duque CA, Figueredo MDC, et al. Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de

Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS). *Rev Colomb Neumol.*

2019;31(1). doi:10.30789/rcneumologia.v31.n1.2019.325

51. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2011;140(5):1177-1183. doi:10.1378/chest.10-3035