

Asociación entre anemia y exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Cartagena Colombia: estudio de cohorte prospectivo

Association between anemia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Cartagena Colombia: a prospective cohort study

Pablo Andrés Miranda Machado^a, Iván Baños Álvarez^b, Hernando Guillermo Gaitán Duarte^c

^a ALZAK Foundation, Cartagena, Colombia

^b Centro de Rehabilitación Pulmonar, Cartagena, Colombia

^c Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

*Autor correspondiente mmpa9@hotmail.com

Citación Miranda Machado PA, Baños Álvarez I, Gaitán Duarte HG. Association between anemia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Cartagena Colombia: a prospective cohort study. *Medwave* 2019;19(2):e7602

Doi 10.5867/medwave.2019.02.7602

Fecha de envío 13/9/2018

Fecha de aceptación 6/3/2019

Fecha de publicación 26/3/2019

Origen No solicitado

Tipo de revisión Con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, anemia

Resumen

Introducción

La presencia de anemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un hecho frecuente. Las exacerbaciones de esta enfermedad se han asociado a un incremento de la mortalidad en estos pacientes. No es claro si la presencia de anemia se vincula al riesgo de exacerbaciones.

Objetivo

Establecer la asociación entre anemia e incidencia de desenlaces relacionados con las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Métodos

Estudio analítico de una cohorte dinámica o abierta, prospectiva y concurrente de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de dos instituciones de atención en salud de Cartagena, Colombia, entre julio de 2010 y julio de 2011.

Resultados

De los casos revisados, 43,9% presentó anemia al inicio del seguimiento. La incidencia acumulada de exacerbaciones fue de 63% en el grupo de pacientes anémicos versus 55,5% en el grupo de no anémicos. La incidencia acumulada de recurrencia de exacerbaciones fue de 30,4% en el grupo de anémicos versus 38,8% en el grupo de no anémicos. La tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones fue de 30,4% en el grupo de anémicos versus 33,3% en el grupo de no anémicos.

Conclusiones

No se estableció asociación significativa entre la anemia y la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la incidencia de recurrencia de la primera exacerbación, la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tiempo hasta la recurrencia de la primera exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Abstract

Background

The presence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease is not an infrequent event. Exacerbations of this disease have been associated with an increase in mortality in these patients. It is not clear if the presence of anemia is associated with the risk of exacerbations.

Objective

To establish the association between anemia and the incidence of outcomes related to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Methods

Analytical study of a dynamic or open concurrent prospective cohort of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease at two health care institutions in Cartagena, Colombia, between July 2010 and July 2011.

Results

43.9% had anemia at the start of follow-up. The cumulative incidence of exacerbations was 63% in the anemic vs. 55.5% in the non-anemic group. The cumulative incidence of recurrence of exacerbations was 30.4% in the anemic vs. 38.8% in the non-anemic group. The rate of hospitalizations for exacerbations was 30.4% in the anemic vs. 33.3% in the non-anemic group.

Conclusions

No significant association was established between anemia and the incidence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, the incidence of recurrence of first exacerbation, the rate of hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and the recurrence time of the first exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Ideas clave

- La prevalencia de anemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es frecuente y oscila entre 4,8% y 38%.
- La anemia es un marcador independiente de mortalidad en varias patologías, como por ejemplo en las enfermedades cardiovasculares, renales y oncológicas.
- Se realizó un estudio de una cohorte prospectiva dinámica concurrente para establecer la asociación entre anemia e incidencia de desenlaces relacionados con las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- No se estableció asociación entre la anemia y la incidencia de desenlaces relacionados con las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- El tipo de muestreo y la falta de información sobre ciertas variables, son las principales limitaciones de nuestro estudio.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una enfermedad común caracterizada por una limitación poco reversible al flujo aéreo¹. Es una enfermedad de suma importancia en salud pública por su significativa prevalencia. Se estimó una prevalencia mundial en aproximadamente 328 millones de casos. Se espera que en 15 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se convierta en la primera causa de muerte a nivel mundial^{2,3}. En Colombia, el estudio de prevalencia de dicha patología se estimó en 8,9% en 2004⁴.

El reconocimiento reciente de la importancia de las manifestaciones extrapulmonares, tanto en el manejo como en el pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ha llevado a tener que

redirigir las estrategias diagnósticas y terapéuticas⁵. El común denominador de estas manifestaciones extrapulmonares es la inflamación severa en curso durante la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cual puede contribuir a la fragilidad muscular esquelética o caquexia y puede iniciar o empeorar comorbilidades como cardiopatías, osteoporosis y anemia, entre otras^{6,7}. El impacto de las exacerbaciones es elevado y tanto los síntomas del paciente como la función pulmonar pueden llegar a necesitar de varias semanas para retornar a la situación previa al episodio de exacerbación, generando un incremento de la morbilidad, mayor deterioro funcional y disminución en la calidad de vida. Es por esto que la reducción de las exacerbaciones es un objetivo fundamental en el tratamiento de esta enfermedad^{8,9,10,11}.

Como comorbilidad asociada, se ha identificado a la anemia como un marcador independiente de mortalidad en varias patologías, como por ejemplo en las enfermedades cardiovasculares, renales y oncológicas¹². En el paciente respiratorio, esta asociación también podría influir negativamente en varios parámetros funcionales y de calidad de vida. Diversos trabajos han señalado que el fenómeno de eritrocitosis secundaria ante la hipoxemia no es constante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que la presencia de anemia no es un hecho infrecuente^{13,14}.

Uno de los aspectos más relevantes de la anemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el que se refiere a su carácter potencialmente reversible y tratable. Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios clínicos que podrían derivarse del tratamiento de la anemia en estos casos, las evidencias científicas que avalan la conveniencia de este tratamiento y de su efecto sobre la frecuencia de las exacerbaciones y el pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son aún limitadas; lo cual dificulta su extrapolación a otras poblaciones^{15,16,17}. Se trata, por lo tanto, de una entidad que debe tenerse en cuenta en el manejo integral del paciente respiratorio, ya que puede tener un impacto claramente perjudicial en diversos aspectos de la enfermedad, como el riesgo de exacerbaciones, la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.

El objetivo de este estudio fue establecer la asociación entre anemia y la incidencia de exacerbaciones, incidencia de recurrencia de la primera exacerbación, tasa de hospitalización y tiempo de recurrencia de la primera exacerbación en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en dos instituciones de atención en salud en la ciudad de Cartagena, Colombia.

Métodos

Diseño del estudio

El diseño fue un estudio de una cohorte dinámica, prospectiva y concurrente de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se llevó a cabo durante 12 meses de seguimiento.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con o sin anemia, de dos instituciones de atención primaria y secundaria en salud de Cartagena, Colombia, entre julio de 2010 y julio de 2011.

Definición de la cohorte

Se seleccionaron los pacientes que cumplieron los criterios de selección, a quienes se les solicitó la firma de consentimiento informado, previa explicación de la metodología y riesgos. Los criterios de inclusión fueron:

- Diagnóstico clínico y espirométrico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, extraídos de los registros clínicos. Dichos diagnósticos debían cumplir los criterios de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD: relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo versus capacidad vital forzada pos broncodilatador menor a 70%.
- Firma de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Tener diagnóstico previo o actual de asma bronquial.
- Padecer enfermedad pulmonar estructural (secuelas de tuberculosis, bronquiectasias, cáncer de pulmón, entre otras).
- Episodio de exacerbación inferior a cuatro semanas.

Para el inicio del seguimiento los pacientes fueron evaluados por un especialista en neumología clínica y por un médico general, quienes verificaron y confirmaron las variables de interés: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su grado – según clasificación GOLD 2018, edad, sexo, índice de masa corporal, grado de disnea, uso de oxígeno domiciliario, antecedentes personales de comorbilidades, antecedente de vacunación contra la influenza y tratamiento actual. Se realizó un cuadro hemático inicial con el fin de clasificar al paciente según la exposición (anemia y sin anemia). La anemia se definió como la presencia de niveles de hemoglobina inferiores a 12 miligramos por decilitro en mujeres y menores a 13 miligramos por decilitro en hombres.

Definición de desenlaces

Las exacerbaciones se definieron como los episodios agudos de deterioro clínico mantenido en la situación clínica basal del paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, caracterizados por incrementos de la disnea, de la expectoración, del aspecto o purulencia del esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisaba cambio terapéutico. Se realizó el seguimiento de los pacientes seleccionados por un periodo de 12 meses para observar y registrar la aparición de episodios de exacerbaciones, recurrencias y tiempos de recurrencia de la primera exacerbación. Se realizó contacto telefónico cada ocho días y se programaron controles mensuales para valorar a los pacientes con el fin de establecer y confirmar la presencia de episodios de exacerbaciones. Se realizó clasificación y verificación del tipo de manejo recibido (ambulatorio o intrahospitalario) mediante consulta de las historias clínicas de la gestión hospitalaria. Se realizó la evaluación final, donde se consideraron las pérdidas en el seguimiento en los casos de mortalidad, retiro voluntario del estudio y cualquier otra pérdida en el seguimiento. Los tiempos de seguimiento y desenlaces presentados fueron incluidos en el análisis estadístico. El seguimiento, monitoreo y vigilancia de cada uno de los pacientes con relación a la aparición de las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se realizaron de forma rigurosa, enmascarando la información de la exposición, y se utilizaron los mismos criterios de evaluación clínica y diagnóstica estandarizados.

Análisis estadístico

Las características clínicas basales fueron resumidas en medias más menos desviaciones estándar para las variables cuantitativas y en porcentajes para las variables cualitativas. Se verificó normalidad con test de Shapiro-Wilk. Para variables de distribución normal se reportaron media más menos desviaciones estándar y para variables de distribución no normal se consignaron medianas y rangos intercuartílicos.

El análisis univariado por características clínicas basales (variables independientes) para buscar asociación con las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se realizó con el estadístico Chi-cuadrado para variables categóricas y prueba *t de student* para variables cuantitativas de distribución normal. Para variables cuantitativas de distribución no normal, se realizó prueba de Man Whitney. Se propuso un modelo de regresión logística para explicar la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incidencia de recurrencias y la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por persona y año. Se propuso un modelo de riesgos proporcionales de Cox para explicar el tiempo de recurrencia de la primera exacerbación.

Se realizaron análisis multivariados para evaluar la confusión. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo. Inicialmente, se efectuaron análisis exploratorios en el que se compararon las variables dependientes o desenlace con todas las variables independientes o explicativas mediante pruebas de hipótesis de acuerdo a los tipos de variables, identificando variables explicativas candidatas para ser retiradas de los modelos (edad, género y disnea *British Modified Medical Research Council* grado 2-3). Se continuó con el desarrollo de los mejores modelos mediante los métodos paso a paso para la selección de variables independientes o explicativas, independiente de la significancia estadística, en el proceso iterativo de estimación de los modelos de regresión logística, evaluados a la luz de la plausibilidad clínica (anemia, presencia de comorbilidades, uso de oxigenoterapia, antecedente de vacunación antinfluenza, enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD categoría C-D e índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado). Se construyeron modelos que explican la mayor cantidad posible de movilidad de las variables dependientes con el menor número posible de variables independientes o explicativas (modelos más parsimoniosos), a través del método de máxima verosimilitud. Se incluyeron variables de interacción. Posteriormente se realizaron las pruebas de diagnóstico de los modelos mediante la evaluación de la matriz de colinealidad, la prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow, estadística de clasificación y curva de características operativas del receptor.

Resultados

Se incluyeron 82 pacientes en el estudio. La media de edad fue de 76 más menos 8,6 años. El 70,7% (58) de los pacientes fueron de género masculino. Según la clasificación *Modified British Medical Research Council*, el 54,8% (45) presentó disnea grado 2-3. El 41,4% (34) reportó comorbilidades, principalmente antecedentes cardiovasculares con 32,9% (27). Según la clasificación *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2018, 42,6% (35) tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada y 37,8% (31) severa. El 10,9% había recibido vacunación contra la influenza en el último año. El 12,2% (10) recibió oxígeno domiciliario. El 100% (82) de los pacientes accedió a tratamiento con broncodilatadores de acción rápida o de acción prolongada con o sin esteroides, combinados o por separado (Tablas 1 y 2).

La presencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD categoría C-D fue significativamente mayor en el grupo de los no anémicos: no anémicos 60,8% (28) versus anémicos 38,8% (14), valor $p = 0,04$. La presencia de comorbilidades fue significativamente mayor en el grupo de anémicos: anémicos 55,5% (20) versus no anémicos 30,4% (14), valor $p = 0,02$. La presencia de diabetes fue significativamente mayor en el grupo de anémicos: anémicos 16,6% (6) versus no anémicos 2,1% (1), valor $p = 0,02$. No se evidenciaron diferencias con otras comorbilidades como cardiopatías, hepatopatías, enfermedad renal, entre otras.

Tabla 1. Características basales según presencia o ausencia de anemia.

Características % (n)	Total 100 (82)	No anémicos 56,1% (46)	Anémicos 43,9%(36)	Valor p
Edad (años-media +/- ds)	76,0 +/- 8,6	75,4 +/- 8,3	76,7 +/-9,0	0,49
Género masculino (%)	70,7 (58)	69,5 (32)	72,2 (26)	0,79
Historia previa tabaquismo (%)	100 (82)	56,1 (46)	43,9 (36)	0,43
Tabaquismo activo (%)	24,3 (20)	28,2 (13)	19,4 (7)	0,35
Disnea grado 2-3 (%)	54,8 (45)	58,7 (27)	50,0 (18)	0,43
EPOC categoría C-D (%)	51,2 (42)	60,8 (28)	38,8 (14)	0,04
Comorbilidades (%)	41,4 (34)	30,4 (14)	55,5 (20)	0,02
IMC < 21 kg/m ² (%)	24,3 (20)	28,2 (13)	19,4 (7)	0,35

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

ds: desviación estándar.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC < 21 kg/m²: índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado.

Tabla 2. Características relacionadas con el tratamiento al inicio del seguimiento.

Características % (n)	Total 100% (82)	No anémicos 56,1% (46)	Anémicos 43,9% (36)	Valor p
Vacunación antinfluenza (%)	10,9 (9)	10,8 (5)	11,1 (4)	0,97
Oxígeno domiciliario (%)	12,2 (10)	8,7 (4)	16,6 (6)	0,27
Beclometasona (%)	30,4 (25)	30,4 (14)	30,5 (11)	0,99
Bromuro de ipatropio (%)	60,9 (50)	58,7 (27)	63,8 (23)	0,63
Bromuro de tiotropio (%)	32,9 (27)	34,7 (16)	30,5 (11)	0,68
Formoterol budesonida (%)	9,7 (8)	13,0 (6)	5,5 (2)	0,25
Salmeterol fluticasona (%)	15,8 (13)	8,7 (4)	25,7 (9)	0,04
Salbutamol (%)	52,4 (43)	56,5 (26)	47,2 (27)	0,40

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Durante el año de seguimiento, la incidencia acumulada de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue de 59,7% (48). La incidencia acumulada de recurrencia de exacerbaciones de esta entidad fue de 34,1% (28). El 31,7% (26) de los pacientes que presentaron exacerbaciones, tuvieron ingreso hospitalario por dicha causa (tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La densidad de incidencia de exacerbaciones fue de 1,63 exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por cada 1000 personas al año de seguimiento (49 exacerbaciones/29 930 días de seguimiento = 0,0016 exacerbaciones por día). El 43,9% de los pacientes presentaron anemia al inicio del seguimiento y la media más menos desviación estándar fue de 12,5 más menos 1,62 miligramos por decilitro de hemoglobina. La media más menos desviación estándar del peso por paciente al inicio del seguimiento fue de 66,7 más menos 15,8 kilogramos y el 24,3% tienen un índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado. Ningún paciente alcanzó una pérdida de peso mayor al 7% a los seis meses de seguimiento.

En el modelo de regresión logística, la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se asoció significativamente con la presencia de anemia. La presencia de esta patología según GOLD categoría C-D se vinculó significativamente con el incremento de la incidencia de exacerbaciones (Tablas 3 y 4). En el modelo se incluyeron variables de interacción multiplicativa para buscar asociación con la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se incluyeron las variables de interacción entre edad y anemia, entre comorbilidades y anemia, entre anemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD categoría C-D y entre el índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado y anemia. No se encontró asociación significativa entre la incidencia de exacerbaciones de esta enfermedad y las variables de interacción incluidas en el modelo, excepto con la variable de interacción entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica grado GOLD categoría C-D que no persistió en el análisis ajustado (Tabla 5).

Tabla 3. Asociación entre anemia y exacerbaciones, recurrencias y hospitalizaciones.

Exacerbaciones	Anémicos	No anémicos	OR	IC 95%
Incidencia exacerbaciones	63,0%	55,5%	0,73	0,30 a 1,78
Incidencia recurrencias	30,4%	38,8%	1,45	0,58 a 3,64
Tasa de hospitalizaciones	30,4%	33,3%	1,14	0,44 a 2,91

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

OR: *Odds ratio*.

IC: intervalo de confianza.

Tabla 4. Análisis regresión logística incidencia exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Incidencia exacerbaciones	OR crudo - IC 95%	OR ajustado - IC 95%
Anemia	0,73 (0,30 a 1,78)	0,89 (0,31 a 2,52)
Comorbilidades	0,93 (0,38 a 2,29)	0,89 (0,31 a 2,53)
EPOC categoría C-D	3,44 (1,36 a 8,71)	3,28 (1,15 a 9,35)
Oxígeno domiciliario	3,02 (0,59 a 15,25)	2,42 (0,41 a 14,16)
Vacunación antinfluenza	6,24 (0,74 a 52,52)	8,33 (0,94 a 73,83)
IMC < 21 kg/m ²	1,01 (0,36 a 2,83)	0,76 (0,23 a 2,45)

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

OR: *Odds ratio*.

IC: intervalo de confianza.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC < 21 kg/m²: índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado.

Tabla 5. Variables de interacción multiplicativa incluidas en el modelo de regresión logística.

Incidencia exacerbaciones	OR crudo - IC 95%	OR ajustado - IC 95%
Edad	0,97 (0,92 a 1,02)	0,98 (0,91 a 1,07)
Edad*anemia	0,99 (0,98 a 1,00)	0,96 (0,86 a 1,11)
Anemia*comorbilidades	1,01 (0,36 a 2,83)	2,79 (0,35 a 21,9)
Anemia*EPOC categoría C-D	5,02 (1,04 a 29,19)	4,77 (0,52 a 43,01)
Anemia* IMC < 21 kg/m ²	0,47 (0,09 a 2,26)	0,37 (0,03 a 4,18)

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

OR: *Odds ratio*.

IC: intervalo de confianza.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC < 21 kg/m²: índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado.

La incidencia de recurrencias del primer episodio de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se vinculó significativamente con la presencia de anemia. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD categoría C-D y el antecedente de vacunación antinfluenza se asociaron significativamente con el incremento de la incidencia de recurrencias del primer episodio de exacerbaciones (Tabla 6). La tasa de hospitalización por exa-

cerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se asoció significativamente con la presencia de anemia. La presencia de esta patología de base GOLD categoría C-D y el antecedente de vacunación antinfluenza se relacionaron significativamente con el incremento de la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Tabla 7).

Tabla 6. Análisis regresión logística incidencia de recurrencias primera exacerbación de EPOC.

Incidencia recurrencias	OR crudo - IC 95%	OR ajustado - IC 95%
Anemia	1,45 (0,58 a 13,64)	2,60 (0,75 a 8,95)
Comorbilidades	1,09 (0,43 a 2,75)	0,77 (0,23 a 2,56)
EPOC categoría C-D	4,71 (1,70 a 13,01)	8,17 (2,11 a 31,64)
Oxígeno domiciliario	3,40 (0,87 a 13,29)	2,36 (0,48 a 11,58)
Vacunación antinfluenza	8,66 (1,66 a 45,17)	21,58 (2,93 a 158,07)
IMC < 21 kg/m ²	1,05 (0,36 a 2,83)	0,77 (0,20 a 2,91)

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

OR: *Odds ratio*.

IC: intervalo de confianza.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC < 21 kg/m²: índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado.

Tabla 7. Análisis regresión logística tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones de EPOC.

Tasa hospitalizaciones	OR crudo - IC 95%	OR ajustado - IC 95%
Anemia	1,14 (0,44 a 2,91)	1,51 (0,48 a 4,71)
Comorbilidades	1,32 (0,51 a 3,38)	1,24 (0,40 a 3,28)
EPOC categoría C-D	3,89 (1,40 a 10,76)	5,14 (1,50 a 17,57)
Oxígeno domiciliario	2,42 (0,63 a 9,27)	1,56 (0,33 a 7,30)
Vacunación antinfluenza	5,30 (1,20 a 23,24)	8,21 (1,54 a 43,59)
IMC < 21 kg/m ²	1,21 (0,41 a 3,53)	1,07 (0,33 a 3,39)

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

OR: *Odds ratio*.

IC: intervalo de confianza.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC < 21 kg/m²: índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado.

De los 49 pacientes que presentaron exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante un año de seguimiento, 47 estuvieron en riesgo de recurrencia ya que dos pacientes presentaron la primera exacerbación durante los últimos 30 días de seguimiento. En total, los 47 pacientes sumaron 8255 días en riesgo de recurrencia de la primera exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La tasa o densidad de incidencia de la recurrencia de la primera exacerbación fue de 3,3 recurrencias por cada 1000 personas al

año de seguimiento (28 recurrencias de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica /8255 días de seguimiento = 0,0033 recurrencias de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por día). En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el tiempo hasta la recurrencia de la primera exacerbación no se vinculó significativamente con la presencia de anemia. No hubo asociaciones significativas con otras variables (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis riesgos proporcionales de Cox: tiempo hasta la recurrencia de la primera exacerbación de EPOC.

Tiempo hasta la recurrencia primera exacerbación	HR crudo - IC 95%	HR ajustado - IC 95%
Anemia	0,93 (0,33 a 2,62)	1,17 (0,30 a 4,52)
Comorbilidades	0,70 (0,25 a 1,94)	0,65 (0,20 a 2,10)
Oxígeno domiciliario	4,26 (0,80 a 22,61)	4,34 (0,61 a 30,76)
EPOC categoría C-D	1,70 (0,57 a 5,03)	1,32 (0,36 a 4,86)
Vacunación antinfluenza	2,75 (0,84 a 9,04)	3,21 (0,87 a 11,81)
IMC < 21 kg/m ²	2,88 (0,81 a 10,21)	1,73 (0,39 a 7,54)

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

HR: Hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IMC < 21 kg/m²: índice de masa corporal inferior a 21 kilogramos por metro cuadrado.

No se presentaron pérdidas en el seguimiento, no hubo reportes de muertes y no hubo retiro voluntario de pacientes durante el periodo de estudio.

Diagnóstico de los modelos

Evaluación de la matriz de colinealidad: se realizó la evaluación de la colinealidad. No se identificó alta correlación entre variables independientes o explicativas, por lo que se asumió que no hay colinealidad.

Prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow: para explicar la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Chi-cuadrado Hosmer-Lemeshow = 8,84 Prob > Chi-cuadrado = 0,264), la incidencia de recurrencia de la primera exacerbación (Chi-cuadrado Hosmer-Lemeshow = 10,14 Prob > Chi-cuadrado = 0,255) y la incidencia de hospitalización por exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Chi-cuadrado Hosmer-Lemeshow = 2,87 Prob > Chi-cuadrado = 0,825), se encontró que los modelos ajustan bien.

Estadística de clasificación: con el modelo para explicar la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (69,51%), la incidencia de recurrencia de la primera exacerbación de (76,83%) y la incidencia de hospitalización por exacerbación de esta enfermedad (74,39%), los porcentajes de clasificación correcta son superiores al 69%.

Curva de características operativas del receptor: con el modelo para explicar la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (70,4%), la incidencia de recurrencia de la primera exacerbación (79,8%) y la incidencia de hospitalización por exacerbación de dicha enfermedad (74,5%), la habilidad predictiva es superior al 70%.

Discusión

Como comorbilidad asociada, la anemia ha demostrado ser un marcador independiente de mortalidad en varias patologías, como por ejemplo en las enfermedades cardiovasculares, renales y oncológicas^{18,19}. Diversos trabajos han señalado que el fenómeno de eritrocitosis secundaria ante la hipoxemia no es constante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que la presencia de anemia es un hecho frecuente^{4,20}. En varios estudios, se ha informado una prevalencia de anemia en enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre

4,8% y 38%^{21,22,23}. En nuestro estudio, la prevalencia de anemia en los pacientes incluidos fue de 43,9%. No se estableció asociación significativa entre la anemia y la incidencia de exacerbaciones, la incidencia de recurrencia de la primera exacerbación, la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones y el tiempo hasta la recurrencia de la primera exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el estudio de Boutou y colaboradores, se evaluó la anemia por enfermedad crónica en 283 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable con una media de edad de 60,31 más menos 5,34 años. La prevalencia de anemia fue de 10,24% y la severidad fue generalmente leve. Los pacientes con anemia por enfermedad crónica tuvieron una mayor puntuación de la *British Medical Research Council* en comparación con los controles no anémicos²⁴. En nuestro estudio utilizamos la misma definición de anemia, tuvimos distribución similar por género y una media de edad superior y una media de hemoglobina similar. Además, no encontramos relación entre anemia y la clasificación de disnea; el porcentaje de anémicos fue mayor en los pacientes con categoría A-B. Esta diferencia con el estudio de Boutou y colaboradores podría corresponder a que este estudio fue realizado en una ciudad griega a 500 metros sobre el nivel del mar, mientras que nuestro estudio fue realizado en Cartagena que es una ciudad sobre el nivel del mar, lo que pudo haber incidido en los puntajes de disnea en el grupo de anémicos con enfermedad pulmonar crónica del primer estudio mencionado.

En el análisis de una cohorte retrospectiva de 333 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante seis años, realizado por Frank y colaboradores, se identificó una prevalencia de anemia de 24%. En comparación con el grupo con policitemia, se identificó una mayor tasa de comorbilidades (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica), valores más bajos de índice de masa corporal, función pulmonar y una mayor proporción de hombres en el grupo de anémicos. No se evidenció asociación entre la anemia y el número de exacerbaciones²⁵. En nuestro estudio, se identificó una mayor proporción de comorbilidades y principalmente de diabetes en el grupo de anémicos comparado con el grupo de no anémicos. Además, no encontramos diferencias significativas en el índice de masa corporal y en la distribución por género entre el grupo de anémicos comparado con el grupo de no anémicos y tampoco se evidenció asociación entre la anemia y los desenlaces relacionados con las exacerbaciones.

En el estudio de corte transversal de Barba y colaboradores, donde analizaron los datos hospitalarios de 289 077 pacientes adultos con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante un año, se informó una prevalencia de anemia de 9,8%. Los pacientes con anemia tenían un riesgo 25% mayor de la readmisión que los pacientes no anémicos²⁶. En nuestro estudio de cohorte no se evaluó mortalidad; y la presencia de anemia y comorbilidades no se asoció al número de exacerbaciones, recurrencias y tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones por persona al año ni al tiempo de recurrencia de la primera exacerbación. Esta discrepancia probablemente está determinada por la diferencia en los diseños de los estudios.

En el estudio de Martínez-Rivera y colaboradores, se reclutaron 117 pacientes hospitalizados por exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con una media de edad de 72 más menos nueve años de edad, durante un año de seguimiento. Al comparar los pacientes que murieron con los que sobrevivieron se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina (12,4 versus 13,8 miligramos por decilitro) y hematocrito (38 versus 41%). La prevalencia de anemia (hemoglobina inferior a 13 miligramos por decilitro) fue de 33%. Estas variables se incluyeron en un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox; las exacerbaciones de la anemia y el antecedente de exacerbaciones resultó un factor independiente de mortalidad. El riesgo de mortalidad para los pacientes con anemia fue de 5,9 (intervalo de confianza 95%: 1,9 a 19); para los pacientes con menos de una exacerbación en el año anterior fue de 5,9 (intervalo de confianza 95%: 1,3 a 26,5)²⁷. En nuestro estudio, con un número de pacientes menor (82), con una definición similar de anemia y un tiempo igual de seguimiento, no se evaluó mortalidad pero la presencia de anemia no se asoció al número de exacerbaciones por enfermedad pulmonar obstructiva crónica por persona al año. Esta diferencia está definida por la diferencia en los objetivos del estudio, ya que en el estudio de Martínez-Rivera se estimó la asociación entre la anemia y la mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero no la asociación entre la anemia y las exacerbaciones.

Debilidades y fortalezas del estudio

Por comodidad del investigador se realizó un muestreo por conveniencia, lo que constituye nuestra principal limitación en la selección. En nuestro estudio, se lograron incluir 82 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (36 anémicos y 46 no anémicos). Esto disminuyó el poder en un 2% (78%) con un nivel de confianza de 95%.

Otra de las debilidades de nuestro estudio fue que la información clínica basal fue obtenida de los registros clínicos y la clasificación según la presencia de anemia fue definida al inicio del estudio. Sin embargo, la verificación de la información durante los controles mensuales permitió la obtención de información precisa y de buena calidad.

La falta de disponibilidad de la información sobre adherencia al tratamiento, severidad de la anemia, tratamiento de la anemia y dificultades con los dispositivos inhalatorios constituye otra limitación de nuestro estudio. Sin embargo, por tratarse de un colectivo previa-

mente definido, donde el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se basa en las características clínicas y espirométricas establecidas en la definición conceptual y operativa de las variables, se intentó cumplir con la expectativa de incluir y excluir a la población definida para nuestro estudio.

La falta de información de la adherencia al tratamiento pudo haber influido en la incidencia de exacerbaciones, sin embargo en las instituciones donde se realizó el estudio, se contaba con asesorías educativas para los pacientes en el uso de los dispositivos de uso inhalatorio y los facultativos no informaron sobre falta de adherencia u otras consideraciones adicionales, según lo que se evidenció en los registros clínicos.

La fortaleza principal de nuestro estudio es su carácter prospectivo, lo que nos permitió evaluar las asociaciones entre la anemia y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Para controlar las pérdidas en el seguimiento, en cada una de las instituciones donde se realizó esta investigación, se estableció la programación y disponibilidad de consultas de control para cada uno de los pacientes, recolección de información sobre domicilios y la realización de seguimiento y contacto telefónico; acciones enmarcadas en los planes denominados de gerenciamiento de la enfermedad.

El seguimiento, monitoreo y vigilancia de cada uno de los pacientes con relación a la aparición de las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se realizó de forma rigurosa y enmascarando la información de la exposición. Se utilizaron los mismos criterios de evaluación clínica y diagnóstica estandarizados, con el fin de minimizar sesgos de información y mala clasificación.

La confusión y la interacción fueron controladas en el análisis estadístico a través de métodos multivariados. Se consideró que el modelo de regresión logística multivariado era el modelo más adecuado para nuestro estudio. La ausencia de colinealidad descarta de una manera relativamente robusta, la posible confusión o interacción entre las variables y los desenlaces de interés. Las prueba de bondad de ajuste estimó que el modelo fue capaz de explicar las asociaciones y por lo tanto, las estimaciones observadas fueron muy similares a las teóricas. Por otro lado, los porcentajes correctos de clasificación y habilidad predictiva del modelo logístico utilizado fueron superiores al 69%. Estos resultados de diagnóstico del modelo constituyen una fortaleza del estudio.

Se planteó la posibilidad de considerar los desenlaces como variables de Poisson. Estas variables deben ser variables dependientes de conteo y los sujetos deben ser observados por el mismo intervalo de tiempo. Teniendo en cuenta las definiciones operativas de las variables desenlaces, estas eran dependientes del conteo. Sin embargo, los sujetos no fueron seguidos por el mismo intervalo de tiempo, no se consideró como nueva exacerbación al fracaso del tratamiento, ni tampoco la necesidad de uso de antibióticos después del inicio de un tratamiento inicial. Se consideró recurrencia de una exacerbación a los episodios que ocurrieron cuatro semanas después de un tratamiento satisfactorio.

Conclusión

No se estableció asociación significativa entre la anemia y la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la incidencia de recurrencia de la primera exacerbación, la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tiempo hasta la recurrencia de la primera exacerbación.

Notas

Roles y contribuciones de autoría

PAMM: conceptualización, gestión de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, presentación de datos, preparación de manuscrito (desarrollo del borrador original), redacción (revisiones y ediciones).

IBA: conceptualización, gestión de datos, investigación, preparación de manuscrito (desarrollo del borrador original), redacción (revisiones y ediciones).

HGGD: conceptualización, gestión de datos, investigación, preparación de manuscrito (desarrollo del borrador original), redacción (revisiones y ediciones).

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Declaración de financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Declaración de aspectos éticos

El estudio primario del cual se utilizó la base de datos, fue revisado y aprobado por el comité de ética e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (CE-028 Acta de Aprobación N° 5). La base de datos de este estudio no está disponible actualmente en ningún repositorio de datos.

Referencias

1. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc.* 2018 Oct;93(10):1488-1502. | CrossRef | PubMed |
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997 May 24;349(9064):1498-504. | PubMed |
3. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018 Apr 6;3:e4. | CrossRef | PubMed |
4. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008 Feb;133(2):343-9. | PubMed |
5. Carroz KP. [Anemia in COPD: should it be taken into consideration?]. *Arch Bronconeumol.* 2007 Jul;43(7):392-8. | PubMed |
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Serra PC. [Multidimensional impact of COPD exacerbations]. *Arch Bronconeumol.* 2010 Dec;46 Suppl 11:12-9. | CrossRef | PubMed |
7. Hoepers AT, Menezes MM, Fröde TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Mar;42(3):231-9. | CrossRef | PubMed |
8. Calle Rubio M, Chacón BM, Rodríguez Hermosa JL. [Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol.* 2010 Oct;46 Suppl 7:21-5. | CrossRef | PubMed |
9. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1791-7. | PubMed |
10. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2002 Sep;20(3):539-44. | PubMed |
11. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 15;167(4):544-9. | CrossRef | PubMed |
12. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003 Jan 21;107(2):223-5. | PubMed |
13. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K, Hadzistavrou C, Vaiopoulos G, Aessopos A, et al. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2001 Jun;95(6):471-5. | PubMed |
14. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest.* 2005 Mar;127(3):825-9. | PubMed |
15. Méndez Bailón M, Rivas NM, De J, Díez M, Luis J, Walther Á-S. Anemia inflamatoria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Una asociación a veces olvidada. *Medicinarespiratoria2008*;2(1):37-42. | Link |
16. Ergan B, Ergün R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Aug 1;11:1775-83. | CrossRef | PubMed |
17. Pirotte M, Guiot J, Beguin Y, Louis R. [Anemia in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease, a comorbidity more common than previously thought]. *Rev Med Liege.* 2016 Nov;71(11):488-494. | PubMed |
18. Portillo K, Belda J, Antón P, Casan P. [High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital]. *Rev Clin Esp.* 2007 Sep;207(8):383-7. | CrossRef | PubMed |
19. Ferrari M, Manea L, Anton K, Bruzzzone P, Meneghello M, Zamboni F, et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2015 May 8;15:58. | CrossRef | PubMed |
20. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005 Nov 26;366(9500):1875-81. | CrossRef | PubMed |
21. Boutou AK, Hopkinson NS, Polkey MI. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease: an insight into its prevalence and pathophysiology. *Clin Sci (Lond).* 2015 Mar;128(5):283-95. | CrossRef | PubMed |
22. Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India.* 2015 Mar-Apr;32(2):142-51. | CrossRef | PubMed |
23. Budnevsky AV, Esaulenko IE, Ovsyannikov ES, Zhulina YG. [Anemias in chronic obstructive pulmonary disease]. *Ter Arkh.* 2016;88(3):96-99. | CrossRef | PubMed |

24. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG, Kontakiotis T, Kyriazis G, Sichletidis L, et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration*. 2011;82(3):237-45. | CrossRef | PubMed |
25. Frank Y, Regev A, Novack V, Avnon L, Avriel A, Shimonovich F, et al. [Incidence of hospitalizations among chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with anemia]. *Harefuah*. 2012 Apr;151(4):211-5, 254. | PubMed |
26. Barba R, Casasola GG de, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin*. 2012 Apr 28;28(4):617-22. | CrossRef |
27. Martinez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martínez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD*. 2012 Jun;9(3):243-50. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Carrera 65 30-55
Edificio Castellana Sky
Apartamento 507
Cartagena
Colombia



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.