



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Eritrocitosis secundaria a hipoxemia
como factor pronóstico en pacientes
con neumopatía crónica exacerbada.
Fundación Hospital San Carlos.
Bogotá D.C., Colombia.**

Javier Leonardo Galindo Pedraza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina
Bogotá D.C., Colombia
2012

**Eritrocitosis secundaria a hipoxemia
como factor pronóstico en pacientes
con neumopatía crónica exacerbada.
Fundación Hospital San Carlos.
Bogotá D.C., Colombia.**

Javier Leonardo Galindo Pedraza

Código: 05598425

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna.

Director:

Dr., MSc, Carlos Eduardo Granados Gómez

Asesora epidemiológica:

Dra. Adriana Catalina Galeano Tapias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Bogotá D.C., Colombia

2012

Dedicatoria

A mis docentes, en especial al Dr. Carlos Granados, quienes con su ejemplo han establecido un parámetro alto de calidad que espero algún día poder alcanzar. Es la admirable integridad de su formación la que me anima a mantener esta búsqueda continua por ejercer e interpretar cada vez mejor el enorme universo del conocimiento que compone a la Medicina Interna...

A mis padres quienes con enorme sacrificio han permitido que cada una de mis metas se lleve a cabo. Su esfuerzo y constancia no son equiparables a ninguno de mis logros. Ellos han sido y serán el mejor ejemplo para mi desarrollo personal...

A Adriana, que contribuyó en los ajustes estadísticos de este documento, pero mucho más allá de esa labor, y a pesar de las dificultades, ha permanecido a mi lado siendo una compañía segura y reconfortante para todo lo demás, lo que es verdaderamente importante...

A mis pacientes, que son la razón de ser médico.

Resumen

Objetivo.

Establecer si existe relación entre los distintos niveles de hematocrito con el pronóstico a 30 días en pacientes admitidos a la Fundación Hospital San Carlos con impresión diagnóstica de neumopatía crónica exacerbada e hipoxemia secundaria.

Contexto y tipo de estudio.

Estudio observacional de una única cohorte prospectiva pronóstica, teniendo como unidad de análisis los pacientes admitidos entre marzo de 2011 a octubre de 2011.

Materiales y métodos.

Se llevó a cabo una encuesta a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión con un seguimiento a 30 días del ingreso para evaluar el desenlace.

Se realizó la descripción univariada y bivariada de las variables según su tipo y distribución, con una categorización adicional por los niveles de hematocrito.

Se efectuó el ajuste en un modelo multivariado por el método de regresión logística.

Resultados.

Se completó el seguimiento en 110 pacientes. La frecuencia de anemia fue de 7,3% y de eritrocitosis de 14,5%.

Se encontró asociación significativa al desenlace con el tipo de Anthonisen (OR 10,45, IC 95% 1,11-98,48; $p= 0,04$), hipertensión arterial (OR 11,02, IC 95% 1,32-91,75; $p= 0,026$) y falla cardiaca como protector (OR 0,09, IC 95% 0,01-0,82; $p= 0,032$).

Conclusión.

Este estudio no pudo determinar relación entre los parámetros eritrocitarios y el pronóstico de pacientes con exacerbación de una neumopatía crónica, sin embargo, existe una tendencia a que los valores extremos del hematocrito presenten desenlaces adversos. Estas variables no parecen tener alguna relación con la severidad basal de la neumopatía, pero si con la severidad evaluada por gasimetría en la presentación de la exacerbación.

Palabras clave: Eritrocitosis, policitemia, hipoxemia, enfermedad pulmonar crónica, flebotomía.

Abstract

Objective.

To establish a possible relationship between different levels of hematocrit with 30-day prognosis in patients admitted to Fundación Hospital San Carlos with diagnostic impression of exacerbated chronic lung disease and secondary hypoxemia.

Background and type of study.

Observational study of a single prognostic prospective cohort, being the unit of analysis the patients admitted from March 2011 to October 2011.

Materials and methods.

We conducted a survey to patients who met inclusion criteria with a follow up 30 days after admission to evaluate outcome.

We performed univariate and bivariate description of the variables according to their type and distribution, with an additional categorization by hematocrit levels.

Adjustment was made in a multivariate model by logistic regression method.

Results.

Follow up was completed in 110 patients. The frequency of anemia was 7.3% and for erythrocytosis 14.5%.

Significant association with the outcome was found with Anthonisen type (OR 10.45, 95% CI 1.11 to 98.48, P = 0.04), hypertension (OR 11.02, 95% CI 1.32 -91.75, p = 0.026) and heart failure as protector (OR 0.09, 95% CI 0.01 to 0.82, P = 0.032).

Conclusion.

This study could not determine a relationship between erythrocyte parameters and prognosis of patients with exacerbation of a chronic lung disease; however, there is a tendency that extreme values develop adverse outcomes. These variables do not appear to be related to baseline severity of lung disease, but it seems related with severity assessed by arterial blood gases in the presentation of the exacerbation.

Keywords: Erythrocytosis, polycythemia, hypoxemia, chronic lung disease, phlebotomy.

Contenido

	Pág.
Resumen	VIII
Abstract	IX
Lista de tablas	XIII
Introducción	1
1. Marco teórico	5
1.1 Carga de la enfermedad pulmonar crónica	5
1.2 Eritrocitosis en neumopatías crónicas	7
1.3 Manejo de la eritrocitosis en exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica	9
2. Pregunta de investigación	13
3. Justificación	17
4. Objetivos	21
4.1 Objetivo general	21
4.2 Objetivos específicos.....	21
5. Materiales y métodos	25
5.1 Diseño del estudio	25
5.2 Criterios de inclusión y de exclusión	25
5.3 Definición de variables	26
5.4 Cálculo del tamaño de la muestra.....	27
5.5 Control de calidad de los datos y sesgos	27
5.6 Análisis estadístico	28
5.6.1 Descripción de variables	28
5.6.2 Análisis bivariado.....	28
5.6.3 Análisis multivariado.....	29
6. Consideraciones éticas	33
7. Resultados	37
8. Discusión	49
9. Conclusiones	55
A. Anexo: Tabla operacional de variables	59

B. Anexo: Formato de recolección de datos	69
C. Anexo: Formato de consentimiento informado.....	73
Bibliografía	77

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes incluidos en el estudio	38
Tabla 2: Características clínicas y paraclínicas de los pacientes incluidos en el estudio por sexo y niveles de hematocrito en percentiles (25%, 25%-75% y 75%)	40
Tabla 3: Análisis bivariado de factores pronóstico para el desenlace compuesto ...	43
Tabla 4: Análisis multivariado de factores pronóstico para el desenlace compuesto	45
Tabla 5: Parámetros eritrocitarios previos y posteriores a la realización de flebotomía en los casos registrados	46

Introducción

Las neumopatías crónicas son patologías frecuentes en nuestro medio, sus exacerbaciones son las principales causas de consulta al servicio de urgencias y de deterioro de la calidad de vida de estos pacientes (1, 2).

Distintas variables se han determinado como pronósticas en el curso de las exacerbaciones, sin embargo, a pesar que existe una correlación fisiopatológica entre las enfermedades pulmonares crónicas que cursan con hipoxemia con el desarrollo de eritrocitosis, los parámetros eritrocitarios no han sido evaluados como factor pronóstico de estos eventos (2, 3).

La eritrocitosis podría afectar el pronóstico de una exacerbación al alterar la reología microvascular de los pacientes, disminuyendo la perfusión tisular y el gasto cardiaco (4, 5). En observaciones a largo plazo se ha determinado a la anemia como un factor para el desarrollo de eventos adversos en pacientes con neumopatías crónicas estables, pero no se ha podido determinar desenlaces similares en aquellos con eritrocitosis (6, 7).

Determinar las virtuales implicaciones de los parámetros eritrocitarios en pacientes con estas exacerbaciones podría ayudar a definir la utilidad particular de medidas como la flebotomía o la transfusión de eritrocitos en esta población.

Este estudio busca determinar la asociación entre los parámetros eritrocitarios y los desenlaces adversos de las exacerbaciones de las neumopatías crónicas que cursan con hipoxemia en pacientes admitidos con ese diagnóstico en la Fundación Hospital San Carlos.

1. Marco teórico

1.1 Carga de la enfermedad pulmonar crónica.

Las neumopatías crónicas son patologías frecuentes en la población adulta, documentándose para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) una prevalencia en el mundo cercana al 9,8% en los hombres y al 5,6% en las mujeres, consolidándose a su vez como la quinta causa de muerte a nivel global (1). En Colombia, de acuerdo a datos del estudio PREPOCOL, la prevalencia de la EPOC es de 8,9%, con una presentación más común en edades mayores a los 60 años y en estadios leves de la enfermedad (8). A pesar de la alta prevalencia de la enfermedad en Colombia no alcanza la frecuencia que se reporta en otras áreas de Latinoamérica como Caracas (Venezuela), Sao Paulo (Brasil), Santiago (Chile) y Montevideo (Uruguay), donde llega a presentarse hasta en el 19,7% de la población (9).

El asma por su parte es otra condición de alta frecuencia, con una prevalencia que varía entre el 1% al 18% en los países del mundo, comprometiendo 300 millones de personas en el globo (10).

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) la conforman un grupo heterogéneo de patologías causadas por enfermedades del tejido conectivo, por enfermedades granulomatosas, por exposiciones a sustancias de origen biológico e inorgánicas (iatrogénicas u ocupacionales) y de origen idiopático, todas ellas con una presentación, evolución y pronóstico distinto (11). Dentro de las idiopáticas, la fibrosis pulmonar es la más común, con una prevalencia de 13,2 mujeres y 20,2 hombres por 100.000 personas y una incidencia de 7,4 mujeres y 10,7 hombres por 100.000 personas al año (12).

Las exacerbaciones de las neumopatías son una causa común de ingreso a urgencias, sin embargo, no se conoce con exactitud su incidencia ya que es un evento difícil de medir debido a que su definición no se puede establecer con claridad. Se acepta para la

EPOC que la exacerbación corresponde al evento agudo, en el curso natural de la enfermedad, caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o esputo basal, mayor a las variaciones diarias usuales del paciente y que exige cambios de la medicación basal (13).

En la EPOC las exacerbaciones corresponden al 25% de las causas de disnea en urgencias e implican para el sistema de salud de los Estados Unidos de 500 a 726 mil hospitalizaciones al año, con un gasto de 18 billones de dólares en el mismo periodo, generando entre el 25% al 30% de los costos de esta patología (1, 2, 14). La frecuencia promedio de presentación es de 0,5 a 3,5 veces al año, aunque hasta la mitad de ellas no son documentadas ya que no llegan a consultar a urgencias (1). Además, son el principal factor relacionado con la enfermedad que afecta la actividad diaria y la calidad de vida de los pacientes, por otra parte, también inducen a un deterioro precoz de la función pulmonar (2).

De los pacientes con exacerbación de la EPOC 3% de ellos requieren soporte ventilatorio y la mortalidad intrahospitalaria es de 2,5% a 7,4% (3, 15). El pronóstico a corto plazo de las exacerbaciones en términos de mortalidad y necesidad de ingreso a cuidado intensivo se ha relacionado en varios estudios con factores como la edad, la severidad basal de la EPOC, el uso de oxígeno domiciliario, el uso crónico de esteroides sistémicos, el antecedente de hospitalización reciente, la presencia de signos de dificultad respiratoria al ingreso, el número de criterios de Anthonisen presentes, la gasimetría arterial, la presencia de complicaciones intrahospitalarias y la estancia prolongada (2, 3, 16, 17, 18).

La necesidad de soporte ventilatorio es también un factor de mal pronóstico principalmente si es invasivo, ya que el soporte no invasivo disminuye respecto a este los desenlaces adversos (2). Los factores que determinan severidad en la exacerbación también son pronóstico de falla de la ventilación no invasiva (19, 20).

La readmisión luego de un episodio de exacerbación se presenta en 11,6% a 31,4% de los casos y también comparte factores de riesgo similares a los previamente nombrados (15, 18, 21).

La utilidad de biomarcadores pronósticos aun no se encuentra definida, algunos han evidenciado peores desenlaces como marcadores indirectos de infección, como la proteína C reactiva, la procalcitonina, la proadrenomedulina y la proendotelina, o de cor pulmonale, como el BNP y la troponina (2, 22, 23, 24).

1.2 Eritrocitosis en neumopatías crónicas.

La eritrocitosis, o aumento del recuento de eritrocitos, es una condición producida por etiologías primarias y secundarias, estando entre estas últimas la hipoxemia por neumopatías crónicas (25). Esta observación se estableció desde que se logró documentar por primera vez la eritrocitosis relacionada con las alturas, identificando a la hipoxemia como un estímulo de la producción de células rojas en la medula ósea por la disminución de la presión parcial de oxígeno a mayor altura sobre el nivel del mar (26).

En general se acepta como definición del término eritrocitosis a la presencia de un hematocrito mayor a 50%, ya que se espera que los fenómenos fisiopatológicos secundarios a la eritrocitosis se manifiesten a partir de este valor (4, 25). Existen otras definiciones con otros valores de hematocrito o del conteo global de eritrocitos, en el caso de las guías GOLD de la EPOC se define a partir de un valor de hematocrito mayor a 55% (27, 28). Sin embargo, la mayoría de estas definiciones no incluyen ajustes a fenómenos como la altura a nivel del mar y el sexo, que pueden generar variaciones fisiológicas del recuento eritrocitario.

En Bogotá, a 2600 metros sobre el nivel del mar, no existe un valor consenso para definir la eritrocitosis, considerando que no son extrapolables los valores de las poblaciones que viven en ciudades a nivel del mar. Un estudio que incluyó datos referidos del hemocentro distrital de 59 pacientes sanos encontró como valores normales de los índices eritrocitarios para mujeres una hemoglobina de $14,4 \pm 1,0$ g/dL y un hematocrito de $43,2 \pm 2,9\%$ y para hombres una hemoglobina de $16,6 \pm 1,1$ g/dL y un hematocrito de $49,8 \pm 3,2\%$ (29).

Un estudio de una muestra más amplia realizado en Quito, a 2800 metros sobre el nivel del mar, incluyó a 2613 pacientes provenientes de programas de salud preventiva, en

ellos se documentaron como valores normales para mujeres un conteo de glóbulos rojos de $4'845.980 \pm 293.050$, de hemoglobina de $14,5 \pm 0,84$ g/dL y de hematocrito de $42,6 \pm 2,25\%$, mientras para hombres fueron normales los valores de conteo de glóbulos rojos de $5'465.550 \pm 322.220$, de hemoglobina de $16,7 \pm 0,89$ g/dL y de hematocrito de $48 \pm 2,38\%$; estos datos fueron comparados con el estudio realizado en Bogotá teniendo diferencia estadística (30).

La prevalencia de la eritrocitosis por hipoxemia es baja en las neumopatías crónicas respecto a otras condiciones patológicas y fisiológicas que cursan con hipoxemia, por ejemplo, en la EPOC se encuentra en alrededor de 5,9% a 8,4% de los pacientes (6, 7).

En la EPOC, la eritrocitosis no parece repercutir de forma significativa como factor pronóstico a largo plazo a diferencia de la anemia que se ha relacionado de forma sistemática con desenlaces adversos que incluyen mortalidad (6, 7, 31). En el estudio observacional retrospectivo del registro ANTADIR, en Francia, se evaluó la relación del hematocrito con el pronóstico de pacientes con EPOC severa oxígeno-requiriente, documentándose una asociación favorable, progresiva y significativa entre valores crecientes de hematocrito con una mayor supervivencia y una menor necesidad de hospitalización de los mismos (7).

Como fenómeno fisiopatológico, la eritrocitosis produce cambios en la microcirculación dados por la restricción al flujo sanguíneo, ya que la masa eritrocitaria es el mayor factor contribuyente a la viscosidad de la sangre (4, 5). Estos fenómenos en la reología microvascular pueden promover una mayor hipoxia tisular al afectar la perfusión y un detrimento del gasto cardíaco de forma retrograda en la circulación sistémica y pulmonar (5). En estudios fisiológicos se ha evidenciado un comportamiento mucho más complejo de la microcirculación en las eritrocitosis por hipoxemia, debido a las variaciones en la vasoconstricción arterial que se presentan de forma diferencial en los sistemas pulmonar y sistémico ante bajas presiones de oxígeno y, por otra parte, debido a que no es claro el límite a partir del que la eritrocitosis como fenómeno compensatorio, para producir un mayor aporte de oxígeno, termina por promover un estado patológico en los tejidos periféricos (5, 26, 32).

1.3 Manejo de la eritrocitosis en exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica.

El manejo de las exacerbaciones de la EPOC incluye el uso de broncodilatadores, oxígeno suplementario, corticoides sistémicos, antibióticos y la ventilación mecánica no invasiva, intervenciones que han demostrado disminuir la frecuencia del fracaso terapéutico, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria (33, 34).

Ya que existe desconocimiento sobre el abordaje de la eritrocitosis, en la actualidad la flebotomía continua siendo una medida de uso regular en la práctica clínica, particularmente en quienes presentan clínica sugestiva de síndrome de hiperviscosidad, ya que es una intervención económica y de fácil acceso para reducir la masa eritrocitaria en este tipo de pacientes (32). Las especificaciones alrededor de la técnica de la flebotomía son variables en los estudios y en la práctica clínica habitual, usualmente los volúmenes extraídos van de 250 cc a 500 cc en cada sesión, que se repiten en intervalos entre 2 a 4 días hasta lograr las metas esperadas de hematocrito (4).

Hay escasos datos sobre la utilidad de la flebotomía, ya que no existen estudios clínicos de adecuada metodología que hayan evaluado su efectividad y los disponibles no han analizado su repercusión en desenlaces mayores como mortalidad ni en el pronóstico a corto plazo de las exacerbaciones (35, 36, 37, 38, 39). Por otra parte, existen preocupaciones sobre los efectos adversos que pueden generarse en los depósitos de hierro corporal y en la misma reología con el uso rutinario de la flebotomía, ya que al inducir ferropenia se produce microcitosis y menor síntesis de hemoglobina, que afectan directamente y de forma adversa el comportamiento de la microcirculación (5, 32, 40, 41).

2.Pregunta de investigación

¿Existe relación entre los distintos niveles de hematocrito con el pronóstico a 30 días de pacientes admitidos en la Fundación Hospital San Carlos con impresión diagnóstica de neumopatía crónica exacerbada e hipoxemia secundaria?

3. Justificación

Las enfermedades pulmonares crónicas que cursan con hipoxemia son unas de las etiologías de eritrocitosis secundaria. A pesar que la eritrocitosis es una respuesta compensatoria frente a la hipoxemia, sus efectos en la microcirculación pueden ser deletéreos para la mecánica cardiovascular y el control clínico de los pacientes. Por esta razón, de forma tradicional se ha manejado la eritrocitosis de estas etiologías con la flebotomía terapéutica, sin embargo, la sustentación académica de la misma es limitada y su verdadera utilidad no ha sido puesta a prueba, por lo que sus indicaciones aún carecen de soporte.

Seguimientos observacionales han encontrado que, aunque podrían generarse estados patológicos por la eritrocitosis, el pronóstico a largo plazo aparenta ser mejor en los pacientes con mayores masas eritrocitarias que en aquellos que tienen anemia en el contexto de la neumopatía crónica estable.

Ante este panorama consideramos que existe un gran vacío en el estado del arte de este fenómeno, por lo que es necesario ampliar la investigación clínica en este escenario con el fin de alcanzar en el futuro una mejor caracterización del riesgo y la necesidad de tratamiento de la eritrocitosis secundaria, para el caso de este estudio en los pacientes con exacerbación de la neumopatía crónica.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general.

Determinar si existe relación entre los distintos niveles de hematocrito con el pronóstico a 30 días en pacientes admitidos a la Fundación Hospital San Carlos con impresión diagnóstica de neumopatía crónica exacerbada e hipoxemia secundaria.

4.2 Objetivos específicos.

- Describir el perfil sociodemográfico y de comorbilidad de la población objetivo.
- Describir los índices eritrocitarios en la población estudiada.
- Estimar la incidencia de desenlaces adversos a 30 días (mortalidad, necesidad de traslado a UCI o de soporte ventilatorio invasivo y/o no invasivo, días de estancia hospitalaria en pisos, necesidad de re-hospitalización).
- Determinar la asociación entre los índices eritrocitarios y la presentación de los desenlaces adversos mencionados.
- Cuantificar la frecuencia de realización de la flebotomía y el volumen de sangre extraída en la población objetivo.
- Describir los índices eritrocitarios posteriores a la realización de la última flebotomía, en los pacientes sometidos a este procedimiento.
- Realizar ajuste por variables de confusión pronósticas, incluyendo la edad, la clase funcional basal, el uso de oxígeno domiciliario, el uso crónico de esteroides

sistémicos, el número de hospitalizaciones en el último año, la gasimetría arterial del ingreso, la presentación clínica de la exacerbación, la presencia de complicaciones intrahospitalarias y la realización de flebotomía.

5. Materiales y métodos

5.1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio observacional de una única cohorte prospectiva pronóstica, teniendo como unidad de análisis los pacientes admitidos entre marzo de 2011 a octubre de 2011 a la Fundación Hospital San Carlos con impresión diagnóstica de neumopatía crónica exacerbada y que cursaran con hipoxemia secundaria, con el fin de determinar factores pronósticos a 30 días de su ingreso hospitalario con la estancia hospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de traslado a UCI, la rehospitalización y la muerte.

Se incluyeron variables demográficas, clínicas y paraclínicas respaldadas en la literatura.

5.2 Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 18 años.
- Antecedente de neumopatía crónica (Ver definición operativa).
- Hipoxemia al ingreso (Ver definición operativa).
- Residente en Bogotá al menos en los últimos 6 meses.
- Impresión diagnóstica de exacerbación de la neumopatía, infecciosa o no infecciosa, según los médicos tratantes.

Criterios de exclusión:

- Cardiopatías congénitas.
- Exclusión al egreso del diagnóstico de exacerbación.
- No desear participar en el estudio.

5.3 Definición de variables.

La variable desenlace fue un compuesto entre muerte, días de estancia hospitalaria en pisos, necesidad de soporte ventilatorio invasivo y/o no invasivo, necesidad de traslado a UCI y re-hospitalización, siempre que estuvieran asociados a la neumopatía crónica. La evaluación iniciaba a partir del día del ingreso del paciente a la institución hasta completar el seguimiento a los 30 días.

Se establecieron algunas variables operativas para los criterios de ingreso y el análisis de los resultados, estas corresponden a:

Neumopatía crónica: Enfermedad pulmonar (EPOC, EPID, asma o SAHOS) de más de 3 meses de evolución, que se hubiera establecido por cualquiera de las siguientes opciones:

- Referencia específica del diagnóstico por el paciente o el familiar.
- Documentación del mismo en valoración previa por neumólogo o médico internista.
- Pruebas de función pulmonar anormales, compatibles con los diagnósticos de enfermedad.
- Uso diario de inhaladores o Teofilina por el tiempo definido para cronicidad (3 meses).

Hipoxemia: Presencia de saturación de oxígeno en la gasimetría arterial menor de 90% a FiO₂ de 0,21 o necesidad de suplencia de oxígeno para garantizar una saturación mayor a 90%.

Anemia: Valores de hemoglobina menores a 13 g/dL en hombres y a 12 g/dL en mujeres.

Eritrocitosis: Valores de hematocrito mayores a 50% en mujeres y a 55% en hombres.

5.4 Cálculo del tamaño de la muestra.

Conociendo a partir de los estudios publicados en la literatura que los pacientes con neumopatías crónicas al presentar una exacerbación tienen a los 30 días una mortalidad de 11%, una probabilidad de reingreso de 11,6%, una probabilidad de admisión a UCI de 25% y una probabilidad de requerir ventilación mecánica de 3%, definimos que el riesgo de un desenlace combinado para el estudio era de al menos 25%.

Guiados por el valor de los factores pronósticos evaluados en las exacerbaciones asumimos que la presencia de eritrocitosis podría incrementar o disminuir el riesgo en 2 veces para el desenlace combinado.

Se estimó una muestra de 122 sujetos a dos colas en Stata 9.1, para una diferencia de riesgos esperada de 25% y una potencia de 80%, asumiendo un error α de 5%.

5.5 Control de calidad de los datos y sesgos.

Una vez verificados los criterios ingreso al estudio y obtenida la autorización de los pacientes o sus familiares para su inclusión, se procedió a la recolección de la información a través de una encuesta realizada a los pacientes durante su estancia hospitalaria. Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron directamente de los pacientes y/o sus familiares, la verificación de los mismos y la información acerca de los

paraclínicos fue extraída de las historias clínicas; en el caso que al paciente se le realizara flebotomía se tomaban los valores del hemograma de ingreso y del posterior a la última extracción de sangre para ser comparados.

La encuesta se completó por medio de comunicación telefónica a los 30 días del ingreso a la hospitalización con el fin de evaluar el desenlace.

Los datos fueron recolectados y tabulados en Microsoft Access 2010, para la realización del análisis estadístico se utilizó SPSS v19 para Windows. Estos procedimientos de manejo de la información se verificaron cada uno y en su totalidad, asegurando que no se presentaran inconsistencias o datos extraviados. En cada paso se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

5.6 Análisis estadístico.

5.6.1 Descripción de variables.

Para el análisis univariado a las variables cuantitativas se les realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con el fin de determinar el supuesto de normalidad. Según el resultado las variables cuantitativas analizadas que tuvieron distribución no normal se reportaron por su mediana y la amplitud intercuartil, mientras que las que presentaban distribución normal se reportaron por su media y la desviación estándar. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias absolutas y relativas.

Adicionalmente se estratificó la distribución de las variables por sexo y según el valor de hematocrito, el cual fue categorizado en tres grupos según los percentiles 25 y 75 de la distribución.

5.6.2 Análisis bivariado.

Se efectuó la prueba U de Mann-Whitney para diferencia de medianas de muestras independientes para el análisis de las variables cuantitativas que no seguían una

distribución normal con la variable dependiente. Para establecer la asociación entre las variables independientes cualitativas y la variable dependiente o de desenlace se utilizó la prueba Chi cuadrado (X^2) de independencia con corrección de Mantel-Haenzel. En caso de que las frecuencias esperadas fueran menores de 5 casos se empleó la prueba exacta de Fisher.

Se calculo el OR y sus intervalos de confianza a través de statcal en EpiInfo versión 3.5.1.

5.6.3 Análisis mutivariado.

Se seleccionaron aquellas variables que se relacionaban de forma estadísticamente significativa con el desenlace ($p \leq 0.25$), para realizar un análisis multivariado por el método de regresión logística.

Se utilizo el test de Hosmer y Lemeshow como criterio de calibración del mismo.

6. Consideraciones éticas

Dado que se trató de un estudio observacional no existió ningún tipo de influencia en las decisiones clínicas de los médicos tratantes para los propósitos de este estudio, por lo tanto, no se efectuó ningún procedimiento invasivo ni se sometió a ningún riesgo extraordinario a quienes aceptaron voluntariamente ingresar al estudio. Por esta razón, se considera a esta una investigación que respeta íntegramente las disposiciones de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Para definir el ingreso de cada paciente al estudio se le pidió firmar al paciente o al familiar a cargo del paciente un consentimiento informado para autorizar la recolección de datos por medio de la entrevista inicial, el acceso a la historia clínica, el seguimiento a los 30 días y el procesamiento de la información obtenida.

Se obtuvieron sólo los datos relevantes respecto a los antecedentes y la atención en la institución.

7. Resultados

Durante los meses de marzo de 2011 a octubre de 2011 se recolectaron 128 pacientes en la cohorte, de ellos cumplieron los criterios de inclusión y el seguimiento planteado para el estudio 110 pacientes. La recolección de la muestra estuvo interrumpida entre los meses de junio a agosto de ese año por inconvenientes en la atención de usuarios en la institución, lo cual afectó la admisión de pacientes.

La cohorte fue conformada por sujetos con una edad mínima de 43 años y una máxima de 90 años, para una mediana de 73,5 años, el rango intercuartil fue de 62,5 a los 84,5 años (Tabla 1). El 56,2% de los participantes fueron mujeres, con una relación mujer:hombre de 5:4.

El diagnóstico de neumopatía crónica más común fue el de EPOC, siendo el 86,4% de la cohorte, seguido de los diagnósticos de asma y EPID. Los casos de asma tuvieron una distribución exclusiva en las mujeres, sin registrarse algún caso en hombres. En general, 3 de cada 4 de los pacientes presentaron clase funcional basal (NYHA) I o II, siendo infrecuente la clase funcional basal de IV.

Los medicamentos más usados correspondieron a los inhaladores de corta acción, siendo a su vez su combinación la asociación más común, seguidos de la asociación con esteroide inhalado. Si bien la minoría de los pacientes tuvo una clase funcional avanzada, el uso de inhaladores de larga acción se limitó a tan sólo 5 pacientes comparado con el uso más extensivo de metilxantinas. No hubo diferencia entre sexos con el tipo de medicamentos formulados.

El 48% de los pacientes usaba oxígeno domiciliario al momento del estudio; las indicaciones de inicio y de permanencia de este tratamiento no fueron evaluadas.

La presencia de comorbilidad fue alta, especialmente en las mujeres, dentro de ellas la hipertensión arterial fue el factor de riesgo más prevalente, seguido de la falla cardiaca y la diabetes mellitus tipo 2. El antecedente de tabaquismo se dio en casi la mitad de los pacientes y fue dos veces mayor en los hombres respecto a las mujeres.

Respecto a la severidad de la exacerbación todos los pacientes ingresaban por definición con hipoxemia, la tendencia central fue a no presentar hipercapnia al ingreso, de acuerdo con los valores de pCO₂ aceptados como normales para Bogotá. Al ser evaluada la severidad con los criterios de Anthonisen el 54% se clasificaba en el tipo 1.

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	n (%)
Características demográficas.	
Edad.	73,5 (11) *
Sexo.	
▪ Mujer.	62 (56,4)
▪ Hombre.	48 (43,6)
Tipo de neumopatía crónica.	
EPOC.	95 (86,4)
EPID.	3 (2,7)
Asma.	9 (8,2)
No sabe/No responde.	3 (2,7)
Comorbilidades.	
Hipertensión arterial.	76 (69,1)
Diabetes mellitus tipo 2.	18 (16,4)
Falla cardiaca.	25 (22,7)
Enfermedad coronaria isquémica.	4 (3,6)
Enfermedad cerebrovascular.	3 (2,7)
Tabaquismo.	46 (41,8)

Tabla 1: (Continuación)

Variable	n (%)
Uso de medicamentos.	
β-agonistas de corta acción.	93 (84,5)
β-agonistas de larga acción.	5 (4,5)
Anticolinérgico de corta acción.	80 (72,7)
Anticolinérgico de larga acción.	3 (2,7)
Esteroide inhalado.	67 (60,9)
Esteroide sistémico crónico.	17 (15,5)
Metilxantinas.	26 (23,6)
Oxígeno domiciliario.	53 (48,2)
Variables clínicas.	
Clase funcional (NYHA).	
▪ I.	36 (32,7)
▪ II.	48 (43,6)
▪ III.	22 (20)
▪ IV.	3 (2,7)
Antecedente de flebotomía.	5 (4,5)
Anthonisen.	
▪ 1.	54 (49,1)
▪ 2.	31 (28,2)
▪ 3.	25 (22,7)
Variables paraclínicas al ingreso.	
PaO ₂ /FiO ₂ .	218,45 (50) *
PaCO ₂ (mmHg).	35,65 (9,3) *
Hematocrito (%).	45,15 (8,42) *
Hemoglobina (g/dL).	14,8 (2,7) *
Conteo de eritrocitos total.	4'910.000 (1'010.000) *
Complicaciones durante la estancia hospitalaria.	
Síndrome coronario agudo.	5 (4,5)

Tabla 1: (Continuación)

Variable	n (%)
Infección nosocomial.	1 (0,9)
Enfermedad tromboembólica.	1 (0,9)
Otras.	1 (0,9)
Duración de estancia hospitalaria (días).	6,5 (4) *
Soporte ventilatorio (invasivo y/o no invasivo).	2 (1,8)
Traslado a Unidad de cuidados intensivos.	5 (4,5)
Re-hospitalización.	11 (10)
Muerte.	5 (4,5)

* Mediana (Rango intercuartil).

En la estancia se presentaron 8 casos con complicaciones, de ellos 4 presentaron alguno de los desenlaces evaluados a 30 días, uno sólo de ellos incluyó la muerte.

De los desenlaces evaluados el más común fue la rehospitalización, que se presentó en un 10% de la cohorte, concordante con los datos reportados en la literatura.

Tabla 2: Características clínicas y paraclínicas de los pacientes incluidos en el estudio por sexo y niveles de hematocrito en percentiles (25%, 25%-75% y 75%).

Características.	Hematocrito (Mujeres).			Hematocrito (Hombres).		
	<40,96% (n= 15).	40,96- 46,63 % (n= 32).	>46,63 % (n= 15).	<43,78% (n= 12).	43,78- 54,23 % (n= 24).	>54,23% (n= 12).
Edad.	75,47 (7,84) +	73 (19) *	70,73 (9,97) +	75,5 (7,18) +	70,83 (8,63) +	74 (9) *
Tipo de neumopatía crónica.						
EPOC.	12 (80)	26 (81,3)	12 (80)	11 (91,7)	22 (91,7)	12 (100)
EPID.	1 (6,7)	-	-	-	2 (8,3)	-
Asma.	1 (6,7)	5 (15,6)	3 (20)	-	-	-

Tabla 2: (Continuación)

Características.	Hematocrito (Mujeres).			Hematocrito (Hombres).		
	<40,96% (n= 15).	40,96- 46,63 % (n= 32).	>46,63 % (n= 15).	<43,78% (n= 12).	43,78- 54,23 % (n= 24).	>54,23% (n= 12).
Comorbilidades.						
Hipertensión arterial.	13 (86,7)	25 (78,1)	10 (66,7)	6 (50)	14 (58,3)	8 (66,7)
Diabetes mellitus tipo 2.	5 (33,3)	4 (12,5)	3 (20)	1 (8,3)	3 (12,5)	2 (16,7)
Falla cardiaca.	5 (33,3)	8 (25)	4 (26,7)	3 (25)	3 (12,5)	2 (16,7)
Enfermedad coronaria isquémica.	1 (6,7)	-	-	1 (8,3)	2 (8,3)	-
Enfermedad cerebrovascular.	1 (6,7)	2 (6,3)	-	-	-	-
Tabaquismo.	3 (20)	5 (15,6)	7 (46,7)	8 (66,7)	17 (70,8)	6 (50)
Uso de medicamentos.						
β -agonistas de corta acción.	12 (80)	28 (87,5)	15 (100)	11 (91,7)	17 (70,8)	10 (83,3)
β -agonistas de larga acción.	1 (6,7)	2 (6,3)	-	-	2 (8,3)	-
Anticolinérgico de corta acción.	10 (66,7)	22 (68,8)	14 (93,3)	9 (75)	16 (66,7)	9 (75)
Anticolinérgico de larga acción.	-	1 (3,1)	-	-	2 (8,3)	-
Esteroides inhalados.	9 (60)	19 (59,4)	9 (60)	8 (66,7)	13 (54,2)	9 (75)
Esteroides sistémicos.	3 (20)	5 (15,6)	1 (6,7)	3 (25)	5 (20,8)	-
Metilxantinas.	2 (13,3)	5 (15,6)	5 (33,3)	4 (33,3)	8 (33,3)	2 (16,7)
Oxígeno domiciliario.	5 (33,3)	11 (34,4)	8 (53,3)	9 (75)	13 (54,2)	7 (58,3)
Variables clínicas.						
Clase funcional (NYHA).						
▪ I.	2 (13,3)	13 (40,6)	6 (40)	3 (25)	8 (33,3)	4 (33,3)
▪ II.	8 (53,3)	12 (37,5)	4 (26,7)	8 (66,7)	12 (50)	4 (33,3)
▪ III.	3 (20)	7 (21,9)	4 (26,7)	1 (8,3)	3 (12,5)	4 (33,3)
▪ IV.	2 (13,3)	-	1 (6,7)	-	-	-

Tabla 2: (Continuación)

Características.	Hematocrito (Mujeres).			Hematocrito (Hombres).		
	<40,96% (n= 15).	40,96- 46,63 % (n= 32).	>46,63 % (n= 15).	<43,78% (n= 12).	43,78- 54,23 % (n= 24).	>54,23% (n= 12).
Antecedente de flebotomía.	-	-	1 (6,7)	-	2 (8,3)	2 (16,7)
Anthonisen.						
▪ 1.	8 (53,3)	15 (46,9)	8 (53,3)	5 (41,7)	11 (45,8)	7 (58,3)
▪ 2.	6 (40)	11 (34,4)	3 (20)	3 (25)	7 (29,2)	1 (8,3)
▪ 3.	1 (6,7)	6 (18,8)	4 (26,7)	4 (33,3)	6 (25)	4 (33,3)
Variables paraclínicas al ingreso.						
PaO ₂ /FiO ₂ .	228,57 (58,68) *	215,57 (36,61) *	214,29 (66,67) *	235,78 (88,09) +	225,22 (36,89) +	208,59 (40,06) +
PaCO ₂ (mmHg).	34 (5,3) *	34,27 (6,64) +	39,69 (5,85) +	35,9 (11,5) *	37,92 (9,04) +	40,72 (9,48) +
Hemoglobina (g/dL).	12,3 (2,1) *	14,23 (0,82) +	16,5 (3,1) *	13,32 (1,26) +	16,1 (1,12) +	19,21 (1,86) +
Conteo de eritrocitos total.	4'196.66 6,67 (448.117, 75) +	4'764.37 5 (288.633, 46) +	5'916.00 0 (926.882, 64) +	4'483.33 3,33 (316.696, 97) +	5'303.33 3,33 (439.066, 86) +	6'150.00 0 (922.500) *
Duración de estancia hospitalaria (días).	6 (4) *	7,06 (3,36) +	6,93 (2,94) +	8 (5) *	7,17 (3,42) +	7 (3,1) +
Soporte ventilatorio (invasivo y/o no invasivo).	-	-	-	1 (8,3)	1 (4,2)	-
Traslado a Unidad de cuidados intensivos.	-	-	2 (13,3)	1 (8,3)	2 (8,3)	-
Re-hospitalización.	-	2 (6,3)	2 (13,3)	2 (16,7)	2 (8,3)	3 (25)
Muerte.	1 (6,7)	3 (9,4)	-	1 (8,3)	-	-

* Media (Desviaciones estándar).

* Mediana (Rango intercuartil).

Los parámetros eritrocitarios mostraron una predilección global a presentarse dentro de valores de normalidad, con una mediana de 45,15% y un rango intercuartil de 8,42% para el hematocrito. La frecuencia de anemia fue de 7,3%, siendo 4 casos en hombres y 4 casos en mujeres, mientras que la presencia de eritrocitosis se identificó en 14,5% de la población, igualmente con una distribución similar entre sexos.

Al valorar los datos dividiendo la distribución por sexo y niveles de hematocrito en los percentiles 25 y 75 (Tabla 2), para depurar las virtuales relaciones de los distintos niveles de parámetros eritrocitarios con las características de la cohorte, no se evidenció alguna relación entre los valores de hematocrito con la clase funcional basal de los pacientes ni con la severidad de la exacerbación según los criterios de Anthonisen. Sin embargo, existió una tendencia a que a mayores niveles de hematocrito la PaO₂/FiO₂ fuera más baja y la pCO₂ más alta al ingreso.

No se encontró relación alguna entre el antecedente de uso de oxígeno domiciliario y los valores de hematocrito.

Cinco pacientes tenían antecedente de flebotomía, al ingreso sus hematocritos se ubicaron de forma preferencial en el último rango intercuartil o cercanos a este. Sólo uno de ellos correspondió a uno de los casos en los que se realizó nuevamente flebotomía.

Respecto a los desenlaces, existió una predilección a tener mayores días de estancia hospitalaria a menores niveles de hematocrito. Los demás desenlaces no parecieron tener ninguna relación con los niveles de hematocrito, aunque no se registro ninguna muerte en el grupo de pacientes con los hematocritos más altos.

Tabla 3: Análisis bivariado de factores pronóstico para el desenlace compuesto.

Variables	OR (IC 95%)	p
Sexo	1.81 (0,56-5,99)	0,27 Δ
Edad.	NA	0,019 ∞
Uso de β -agonistas de corta acción.	1,33 (0,25-9,43)	1 \blacklozenge
Uso de β -agonistas de larga acción.	1,4 (0,23-8,59)	0,55 \blacklozenge
Uso de anticolinérgico de corta acción.	6,69 (0,85-142,12)	0,064 \blacklozenge

Tabla 3: Análisis bivariado de factores pronóstico para el desenlace compuesto.

Variables	OR (IC 95%)	p
Uso de anticolinérgico de larga acción.	0,00 (0,00-14,2)	1 ♦
Uso de esteroide inhalado.	0,59 (0,18-1,94)	0,335 Δ
Uso de esteroide sistémico	1,32 (0,26-5,94)	0,71 ♦
Uso de metilxantinas.	1,58 (0,42-5,71)	0,52 ♦
Uso de oxígeno domiciliario.	2,72 (0,79-9,86)	0,076 Δ
Antecedente de hipertensión arterial.	8,11 (1,04-171,86)	0,02 ♦
Antecedente de diabetes mellitus tipo 2.	0,70 (0,1-3,73)	1 ♦
Antecedente de falla cardiaca.	0,19 (0,01-1,54)	0,1 ♦
Antecedente de enfermedad coronaria isquémica.	0,00 (0,00-9,68)	1 ♦
Antecedente de enfermedad cerebrovascular	3,07 (0,00-47,79)	0,378 ♦
Tabaquismo.	1,10 (0,33-3,58)	0,866 Δ
Clase funcional.		
▪ I.	1,28 (0,37-4,31)	0,66 Δ
▪ II.	0,99 (0,3-3,22)	0,98 Δ
▪ III.	0,91 (0,18-3,95)	1 ♦
▪ IV.	0,00 (0,00-14,22)	1 ♦
Anthonisen.		
▪ 1.	0,74 (0,24-2,53)	0,64 Δ
▪ 2.	3,52 (1,05-11,84)	0,029 Δ
▪ 3.	0,22 (0,01-1,76)	0,18 ♦
Antecedente de flebotomía.	0,00 (0,00-7,29)	1 ♦
PaO ₂ /FiO ₂ .	NA	0,274 ∞
PaCO ₂ (mmHg).	NA	0,321 ∞
Hematocrito (%).	NA	0,219 ∞
▪ Percentil 25.	1,03 (0,25-3,93)	1 ♦
▪ Percentil 25-75.	0,71 (0,22-2,32)	0,53 Δ
▪ Percentil 75.	1,49 (0,40-5,35)	0,53 ♦
Hemoglobina (g/dL).	NA	0,458 ∞
Conteo de eritrocitos total.	NA	0,448 ∞

NA No aplica.

∞ Prueba U de Mann Whitney.

Δ X² con corrección Mantel-Haenszel.

♦ Fisher.

En el análisis bivariado, las variables que tuvieron significancia estadística para ser incluidas en el análisis multivariado fueron edad, antecedente de hipertensión arterial, antecedente de falla cardiaca, uso de anticolinérgicos de corta acción, uso de oxígeno domiciliario, tipo de Anthonisen y hematocrito de ingreso, siendo la hipertensión arterial el factor de mayor peso (Tabla 3).

Respecto a los parámetros eritrocitarios se observó una tendencia a que tuviera un efecto protector cuando se ubicaba en los valores centrales de hematocrito comparado con los valores extremos, sin que esta diferencia lograra obtener significancia estadística.

En el análisis multivariado se encontró asociación con el desarrollo del desenlace compuesto con el tipo de Anthonisen, siendo de forma paradójica mayor la asociación con el tipo 2 (OR 10,45, IC 95% 1,11-98,48; $p= 0,04$) comparado con los otros tipos. La hipertensión arterial siguió siendo el factor con la mayor asociación (OR 11,02, IC 95% 1,32-91,75; $p= 0,026$) y el antecedente de falla cardiaca actuó como un factor protector (OR 0,09, IC 95% 0,01-0,82; $p= 0,032$), en una asociación inesperada y de difícil comprensión desde el punto de vista clínico y fisiopatológico (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis multivariado de factores pronóstico para el desenlace compuesto.

Variables	OR crudo (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)	p
Anthonisen.			
▪ 3.	0,22 (0,01-1,76)	1	0,054
▪ 2.	3,52 (1,05-11,84)	10,45 (1,11-98,48)	0,04
▪ 1.	0,74 (0,24-2,53)	3,19 (0,35-28,79)	0,301
Hipertensión arterial.	8,11 (1,04-171,86)	11,02 (1,32-91,75)	0,026
Falla cardiaca.	0,19 (0,01-1,54)	0,09 (0,01-0,82)	0,032

Prueba de Hosmer y Lemeshow = 0,948.

De la cohorte de pacientes sólo a 3 de ellos se les realizó flebotomía, sus indicaciones fueron el valor de hematocrito, en todos los casos independiente de la presentación clínica. Los volúmenes de sangre extraídos y el número de sesiones fueron variables en cada uno de los procedimientos y no se correlacionaron con la magnitud del cambio de

los valores eritrocitarios en el control posterior del hemograma (Tabla 5). Ninguno de estos pacientes presentó alguno de los desenlaces evaluados a los 30 días.

Tabla 5: Parámetros eritrocitarios previos y posteriores a la realización de flebotomía en los casos registrados.

Caso	Hematocrito basal (%)	Hemoglobina basal (g/dL)	Conteo de eritrocitos basal (/mm ³)	Cantidad de sangre extraída (cc)	Hematocrito postflebotomía (%)	Hemoglobina postflebotomía (g/dL)	Conteo de eritrocitos postflebotomía (/mm ³)	Desenlace compuesto
1	62,2	21,8	7'140.000	750	55	18,3	6'190.000	No
2	70	22,8	8'080.000	1000	70,4	22,8	8'140.000	No
3	62,5	20,9	7'040.000	150	56,2	18,8	6'310.000	No

8. Discusión

Los resultados mostraron que las exacerbaciones de las neumopatías crónicas aquejan con muy escasa diferencia de frecuencia tanto hombres como mujeres, en edades similares, sin diferencia en la severidad de la enfermedad, aunque con mayor frecuencia de comorbilidades asociadas en las mujeres. En la práctica sigue siendo la base del tratamiento los inhaladores de corta acción y el esteroide inhalado, con unos muy escasos casos de pacientes que reciben inhaladores de larga acción.

De los desenlaces evaluados en esta cohorte a 30 días la mortalidad, la necesidad de soporte ventilatorio o de traslado a UCI se presentaron en una proporción muy baja a la esperada comparado a los datos previamente reportados, el único desenlace que presentó una frecuencia similar a la reportada en la literatura fue la rehospitalización en un 10% de los casos (3, 15, 18). La frecuencia de eritrocitosis fue de 14,5%, siendo mayor a la referida en otras cohortes (6, 7).

El estudio ANTADIR encontró en pacientes con EPOC estable un peor pronóstico en mortalidad y necesidad de hospitalización en pacientes con menores masas eritrocitarias respecto a aquellos con mayores valores, compartiendo con otros estudios la asociación pronóstica de la anemia en estos casos (6, 7, 31). El valor pronóstico de esta variable en la exacerbación no había sido evaluado hasta la actualidad.

Los parámetros eritrocitarios en esta cohorte no parecieron tener ninguna relación con la severidad de la neumopatía crónica de los pacientes dado que la clase funcional basal y el uso de los medicamentos no difirió por los niveles de hematocrito. Por su parte, la presentación de la exacerbación no tuvo diferencias según los criterios de Anthonisen, pero si se presentó una tendencia que a mayores niveles de hematocrito existiera mayor trastorno de la oxigenación e hipercapnia. Los desenlaces adversos fueron más

propensos a presentarse en los extremos de la distribución de los valores de hematocrito, también con mayores tiempos de estancia hospitalaria a menores valores de hematocrito.

En el análisis multivariado no se incluyó a los parámetros eritrocitarios dada la ausencia de significancia estadística de los datos aportados por estas variables con el desenlace.

Las variables que tuvieron significancia estadística arrojaron algunas asociaciones inusuales, particularmente con el tipo de Anthonisen y la presencia del antecedente de falla cardíaca, siendo este último un factor protector sin que se pueda definir una explicación coherente para este hallazgo y sin que haya alguna publicación con anterioridad que hubiera documentado un resultado similar. Por el contrario, otros factores pronósticos que se han encontrado relacionados con las exacerbaciones en otros estudios no pudieron ser validados en esta cohorte (2, 3, 16, 17, 18).

La flebotomía sólo se hizo en 3 pacientes, las indicaciones se centraron en el valor de hematocrito y como se había referido la técnica con la que se llevó a cabo fue variable en cada caso, sin que se presentara una relación directa entre los volúmenes de sangre extraídos con el cambio de los valores eritrocitarios, que incluso en uno de los pacientes no presentó ningún cambio (4, 32). Estos datos, aunque escasos, revalidan la limitación en el abordaje del paciente con eritrocitosis en urgencias, así como la ausencia de protocolos que aclaren las posibles indicaciones y técnicas de la flebotomía.

El resultado negativo de este estudio respecto a la influencia de los parámetros eritrocitarios en el pronóstico de las exacerbaciones de las neumopatías crónicas posiblemente se deba a las limitaciones que presenta el estudio en el poder estadístico, debido a no se alcanzó el cálculo proyectado de la muestra en parte a las dificultades presentadas en la recolección de la misma durante los meses en los que la Fundación Hospital San Carlos no operó completamente.

También se presentaron menos eventos de los esperados para el desenlace compuesto, lo cual podría explicarse por el hecho que algunos de los pacientes incluidos eran pacientes que ingresaban remitidos de otras instituciones de Bogotá, siendo población ya tamizada con menor probabilidad de requerir manejo en cuidados intensivos o muerte, lo

cual condiciona un sesgo de selección de la muestra. Debido a que durante la mayor parte del tiempo en el que se llevó a cabo la recolección de la muestra la Fundación Hospital San Carlos no contaba con UCI, existe la posibilidad que pacientes ingresados a urgencias que requirieran ventilación mecánica o UCI fueran remitidos a otra institución antes de que pudieran ser incluidos en el estudio. Así mismo, es probable que se hayan presentado casos de pacientes con exacerbación que hubieran muerto y que dado a que se presentaban en horas no disponibles para la recolección de la muestra no hubieran sido tenidos en cuenta.

Otra limitación del estudio fue la de establecer definiciones aceptadas para los criterios de inclusión y el análisis de los datos. La definición de neumopatía crónica que acuñamos buscaba ser sensible considerando que pocos pacientes cuentan con estudios de fisiología pulmonar y que algunos de los que los poseen no los tenían a disponibilidad al momento de la encuesta o en su seguimiento, es por ello que se optó por el diagnóstico referido por el paciente y los familiares, lo cual dificulta determinar que pacientes verdaderamente tenían una neumopatía crónica y cuál era el tipo que presentaban.

Es también relevante la dificultad para establecer la definición de hipoxemia, anemia y eritrocitosis, ya que los valores normales para Bogotá difieren de los aceptados a nivel del mar, en donde se encuentran validadas la mayoría de las definiciones. Para ello optamos por escoger la saturación de oxígeno, considerando la curva de disociación de la hemoglobina, y los valores de los parámetros eritrocitarios teniendo en cuenta los estudios que han determinado los valores normales en las alturas (29, 30).

Determinar quienes presentaban de forma crónica hipoxemia es difícil dado que no existían en la mayoría de los casos datos sobre el antecedente de hipoxemia y en aquellos que recibían oxígeno domiciliario se desconocía la pertinencia de la indicación de la formulación del mismo.

Las limitaciones del estudio respecto a las definiciones justifican la necesidad de consensos sobre las mismas para las alturas, en este caso para Bogotá.

Los resultados sugieren la necesidad de más estudios que clarifiquen la relevancia de los parámetros eritrocitarios en las exacerbaciones de las neumopatías crónicas.

Por el momento, sigue siendo incierta la utilidad de la flebotomía en pacientes con eritrocitosis en este contexto y su extrapolación a los valores pertinentes de hematocrito para Bogotá. Los estudios que incluyan a la flebotomía en el pronóstico de la exacerbación deberán también evaluar la adecuada adherencia a los tratamientos, incluyendo al oxígeno suplementario como factor primordial para evitar la recurrencia de la eritrocitosis.

9. Conclusiones

En este estudio no se pudo determinar asociación estadísticamente significativa entre los parámetros eritrocitarios y el pronóstico de pacientes con exacerbación de una neumopatía crónica, sin embargo, existe una tendencia a que los valores extremos presenten desenlaces adversos.

Estas variables no parecen tener alguna relación con la severidad basal de la neumopatía crónica, pero si con la severidad evaluada por gasimetría en la presentación de la exacerbación.

A. Anexo: Tabla operacional de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN	ESCALA	POSIBILIDADES
Variables demográficas.			
Edad.	Años de vida del paciente (Calculada a partir de fecha de ingreso menos la fecha de nacimiento).	Cuantitativa continua.	Mayor a 18 años.
Sexo.	Sexo biológico del paciente.	Dicotómica.	0. Femenino. 1. Masculino.
Nivel educativo.	Nivel en el cual curso su último año de estudio.	Cualitativa ordinal.	0. Primaria. 1. Secundaria. 2. Universidad. 3. Posgrado. 4. Ninguna. 5. No sabe/No información.
Variables clínicas			
Tipo de neumopatía crónica (En caso que se conste de pruebas de función pulmonar).	Causa de la neumopatía.	Cualitativa nominal.	0. Obstructiva. 1. Restrictiva. 2. Mixta. 3. No sabe/No información.

Tipo de neumopatía crónica (En caso que tenga concepto de medicina interna/neumología o sea referido por paciente).	Causa de la neumopatía.	Cualitativa nominal.	0. EPOC. 1. EPID. 2. Asma. 3. SAHOS. 4. 99. No sabe/No información.
Tiempo de evolución de la neumopatía crónica.	Expresada en meses desde el inicio de los síntomas al momento del ingreso al estudio.	Cuantitativa continua.	Mayor a 3 meses.
Uso de β-agonistas de corta acción.	Uso en últimos 3 meses de Salbutamol, Fenoterol o Terbutalina.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso de β-agonista de corta acción.		Cualitativa ordinal.	0. Todos los días. 1. Al menos una vez a la semana pero no diario. 2. Al menos una vez al mes pero no semanal.
Uso de anticolinérgicos de corta acción.	Uso en últimos 3 meses de Bromuro de ipratropio o Bromuro de oxitropio.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso de anticolinérgico de corta acción.		Cualitativa ordinal.	0. Todos los días. 1. Al menos una vez a la semana

			pero no diario. 2. Al menos una vez al mes pero no semanal.
Uso de β-agonistas de larga acción.	Uso en últimos 3 meses de Formoterol o Salmeterol	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso de β-agonista de larga acción.		Cualitativa ordinal.	0. Todos los días. 1. Al menos una vez a la semana pero no diario. 2. Al menos una vez al mes pero no semanal.
Uso de anticolinérgicos de larga acción.	Uso en últimos 3 meses de Tiotropio.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso de anticolinérgico de larga acción.		Cualitativa ordinal.	0. Todos los días. 1. Al menos una vez a la semana pero no diario. 2. Al menos una vez al mes pero no semanal.
Uso de esteroides inhalados.	Uso en últimos 3 meses de Fluticasona, Beclometasona, Budesonida o Triamcinolona	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso de esteroide inhalado.		Cualitativa ordinal.	0. Todos los días. 1. Al menos una

			vez a la semana pero no diario. 2. Al menos una vez al mes pero no semanal.
Uso de metilxantinas.	Uso en últimos 3 meses de Teofilina o Aminofilina.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso de metilxantina.	Uso en la semana del medicamento.	Cualitativa ordinal.	0. Todos los días. 1. Al menos una vez a la semana pero no diario.
Prescripción de oxígeno domiciliario.	Formulación de oxígeno por bala o concentrador.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Frecuencia de uso semanal de oxígeno domiciliario.	Días en la semana de uso de oxígeno domiciliario.	Cualitativa ordinal.	0. Uno a tres días en la semana. 1. Cuatro a seis días en la semana. 2. Todos los días.
Tiempo de uso diario de oxígeno domiciliario.	Tiempo promedio de horas en las que usa el oxígeno.	Cuantitativa continua.	De 1 a 24 horas.
Flujo promedio de uso de oxígeno domiciliario.	Litros/minuto a los que usa el oxígeno.	Cuantitativa continua.	
Antecedente de flebotomía.	Extracción de sangre con fines terapéuticos hospitalario o ambulatorio.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Tiempo desde la última	Tiempo en meses desde	Cuantitativa	

flebotomía.	última realización de flebotomía.	continua.	
Realización de flebotomía en la estancia.	Realización durante la primera estancia registrada.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Volumen total de sangre extraída.	Volumen en mL de sangre extraído en el total de sesiones de flebotomía realizadas.	Cuantitativa continua.	
Antecedente de hipertensión arterial.	Diagnostico por historia clínica hipertensión arterial.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Antecedente de diabetes mellitus tipo 2	Diagnostico por historia clínica diabetes mellitus tipo 2.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Antecedente de falla cardiaca	Diagnostico por historia clínica falla cardiaca.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Antecedente de enfermedad coronaria	Diagnostico por historia clínica enfermedad coronaria.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Antecedente de enfermedad cerebrovascular.	Diagnostico por historia clínica enfermedad cerebrovascular.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.

Variables de índices eritrocitarios.

Hemoglobina al ingreso.		Cuantitativa continua.	
Hematocrito al ingreso.		Cuantitativa continua.	
Conteo de eritrocitos		Cuantitativa	

total al ingreso.		continua.	
Volumen corpuscular medio al ingreso.		Cuantitativa continua.	
Hemoglobina corpuscular media al ingreso.		Cuantitativa continua.	
Hemoglobina posterior a la realización de flebotomía.	Valor de la primera muestra posterior al procedimiento.	Cuantitativa continua.	
Hematocrito posterior a la realización de flebotomía.	Valor de la primera muestra posterior al procedimiento.	Cuantitativa continua.	
Conteo de eritrocitos total posterior a la realización de flebotomía.	Valor de la primera muestra posterior al procedimiento.	Cuantitativa continua.	
Volumen corpuscular medio posterior a la realización de flebotomía.	Valor de la primera muestra posterior al procedimiento.	Cuantitativa continua.	
Hemoglobina corpuscular media posterior a la realización de flebotomía.	Valor de la primera muestra posterior al procedimiento.	Cuantitativa continua.	
Variables pronósticas.			
Clase funcional basal.	Clase funcional por NYHA previa a la exacerbación.	Cualitativa ordinal.	0. I. 1. II.

			2. III. 3. IV.
Uso crónico de esteroides sistémicos.	Uso por más de 2 semanas de esteroide oral.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Número de hospitalizaciones en el último año.	Hospitalización por causa respiratoria.	Cuantitativa continua.	
SatO2 al ingreso.	Según gasimetría arterial de ingreso.	Cuantitativa continua.	
pCO2 al ingreso.	Según gasimetría arterial de ingreso.	Cuantitativa continua.	
Aumento de la disnea (Presentación clínica de la exacerbación al ingreso).	Características clínicas del diagnóstico de la exacerbación comparado con la clínica basal.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Aumento del volumen del esputo (Presentación clínica de la exacerbación al ingreso).	Características clínicas del diagnóstico de la exacerbación comparado con la clínica basal.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Cambio de la coloración del esputo (Presentación clínica de la exacerbación al ingreso).	Características clínicas del diagnóstico de la exacerbación comparado con la clínica basal.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Complicaciones durante la estancia.	Presencia de complicaciones en la estancia no relacionadas con el diagnóstico inicial de	Cualitativa nominal.	0. Infecciones nosocomiales. 1. Enfermedad tromboembólica.

	exacerbación.		2. Síndrome coronario agudo.
--	---------------	--	------------------------------

VARIABLES desenlace a 30 días.

Muerte.	Determinada durante la estancia o en seguimiento a 30 días.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Días de estancia hospitalaria en pisos.	Expresada en días desde su admisión a pisos.	Cuantitativa continua.	De 1 a 30 días.
Necesidad de soporte ventilatorio invasivo y/o no invasivo.	En cualquier instante de la estancia y hasta 30 días.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Necesidad de traslado a UCI.	En cualquier instante de la estancia y hasta 30 días.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.
Re-hospitalización.	Ingreso a urgencias posterior a su egreso hasta 30 días.	Dicotómica.	0. Si. 1. No.

B. Anexo: Formato de recolección de datos

ERITROCITOSIS COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON HIPOXEMIA SECUNDARIA A NEUMOPATIA CRONICA EXACERBADA.

Datos demográficos:

Nombre: _____ Fecha: ____ / ____ / 2011

Edad: ____ años Sexo: M F Numero de identificación: _____

Teléfono: _____ Celular: _____

Nivel educativo: Primaria Secundaria Universidad Posgrado Ninguna NS/NI

Datos clínicos:

El paciente cuenta con espirometría Si No Si tiene, cual tipo de neumopatía es: Obstructiva Restrictiva Mixta

Que diagnóstico refiere el paciente o su historia: EPOC EPID Asma SAHOS NS/NI Otro _____

Tiempo de evolución de la neumopatía (desde inicio de los síntomas): ____ meses

Medicamentos usados en últimos 3 meses:

Salbutamol <input type="checkbox"/>	Fenoterol <input type="checkbox"/>	Terbutalina <input type="checkbox"/>	FRECUENCIA:	Todos los días <input type="checkbox"/>	≥1 vez semanal, no diario <input type="checkbox"/>	≥1 vez al mes, no semanal <input type="checkbox"/>
B. ipratropio <input type="checkbox"/>	B. oxitropio <input type="checkbox"/>			Todos los días <input type="checkbox"/>	≥1 vez semanal, no diario <input type="checkbox"/>	≥1 vez al mes, no semanal <input type="checkbox"/>
Formoterol <input type="checkbox"/>	Salmeterol <input type="checkbox"/>			Todos los días <input type="checkbox"/>	≥1 vez semanal, no diario <input type="checkbox"/>	≥1 vez al mes, no semanal <input type="checkbox"/>
Tiotropio <input type="checkbox"/>				Todos los días <input type="checkbox"/>	≥1 vez semanal, no diario <input type="checkbox"/>	≥1 vez al mes, no semanal <input type="checkbox"/>
Fluticasona <input type="checkbox"/>	Budesonida <input type="checkbox"/>	Triamcinolona <input type="checkbox"/>	Beclometasona <input type="checkbox"/>	Todos los días <input type="checkbox"/>	≥1 vez semanal, no diario <input type="checkbox"/>	≥1 vez al mes, no semanal <input type="checkbox"/>
Teofilina <input type="checkbox"/>	Amino filina <input type="checkbox"/>			Todos los días <input type="checkbox"/>	≥1 vez semanal, no diario <input type="checkbox"/>	

Uso de corticoide sistémico (Prednisolona) por mas de 2 semanas: Si No

Oxígeno domiciliario:

Prescripción de oxígeno: Si No

Numero de días a la semana que lo usa: 1 a 3 4 a 6 7 Promedio de uso al día: ____ horas Flujo oxígeno: ____ L/min

Flebotomía:

Antecedente de flebotomía: Si No Tiempo desde la ultima: ____ meses

Se le realizó flebotomía durante su estancia: Si Volumen de sangre extraída en el total de las sesiones ____ mL

Comorbilidades:

Hipertensión arterial Diabetes mellitus tipo 2 Falla cardíaca

Enfermedad coronaria Enfermedad cerebrovascular

Numero de hospitalizaciones por causa respiratoria en el ultimo año ____

Variables clínicas y paraclínicas de ingreso:

Clase funcional basal (NYHA): I II III IV Gases arteriales: SatO2 ____% pCO2 ____ mmHg

Clinica de la exacerbación: Aumento de la disnea Si No Aumento del esputo Si No Cambio coloración del esputo Si No

Índices eritrocitarios:

Hemoglobina ____ g/dL Hematocrito ____% Conteo total de eritrocitos ____ /mm3

Volumen corpuscular medio ____ fL Hemoglobina corpuscular media ____ pg

Índices eritrocitarios posterior a la flebotomía (primeros posterior al ultimo procedimiento):

Hemoglobina ____ g/dL Hematocrito ____% Conteo total de eritrocitos ____ /mm3

Volumen corpuscular medio ____ fL Hemoglobina corpuscular media ____ pg

Desenlaces a 30 días:

Días de estancia hospitalaria en pisos: ____ días

Complicaciones durante la estancia: Infección nosocomial Enfermedad tromboembolica Síndrome coronario agudo

Necesidad de soporte ventilatorio: Si No Invasivo No invasivo Necesidad de traslado a UC: Si No

Muerte: Si No Reingreso: Si No

C. Anexo: Formato de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Eritrocitosis como factor pronóstico en pacientes con hipoxemia secundaria a neumopatía crónica exacerbada. Fundación Hospital San Carlos. Bogotá D.C., Colombia.
Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia.

Investigadores:

Carlos Eduardo Granados Gómez - Profesor Unidad de Medicina Interna.
Javier Leonardo Galindo Pedraza - Residente de Medicina Interna.

Finalidad: Analizar los valores de hematocrito y otras variables de relevancia en el pronóstico de la exacerbación de la enfermedad pulmonar crónica.

Riesgos: Dado que se trata de un estudio observacional (de seguimiento) no existe ningún tipo de influencia en las decisiones de los médicos tratantes para los propósitos de este estudio, por lo tanto, no se somete a ningún riesgo extraordinario a los pacientes que acepten, así que respeta íntegramente las disposiciones de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

La información aportada es totalmente confidencial a los investigadores del estudio.

Yo _____ identificado con el documento N° _____ en calidad de _____ notificó que he sido informado(a) con claridad acerca de las condiciones del estudio propuesto por los investigadores y, por lo tanto, acepto libremente que se use la información recopilada en la encuesta y en la historia clínica por los responsables del proyecto con los fines destinados para la investigación.

Fecha: _____ / _____ /2011

Bibliografía

1. Seemungal TAR, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 203-223.
2. Rochea N, Rabbata A, Zureikb M, Huchona G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 112-117.
3. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1180-1186.
4. Means Jr RT. Chapter 48: Erythrocytosis. En: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT, editores. *Wintrobe's clinical hematology*. 12th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
5. Pearson TC, Path FRC. Hemorheology in the erythrocytoses. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 182-191.
6. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923-929.
7. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201-1208.
8. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; 133: 343-349.
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
10. GINA Global strategy for asthma management and prevention. 2006.

11. Danoff SK, Terry PB, Horton MR. A clinician's guide to the diagnosis and treatment of interstitial lung diseases. *South Med J* 2007; 100: 579-587.
12. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-292.
13. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, Lofdahl CG. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med* 2004; 98: 99-107.
14. Palm KH, Decker WW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Clin N Am* 2003; 21: 331-352.
15. Price LC, Lowe D, Hosker HSR, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM. UK National COPD Audit 2003: impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006; 61: 837-842.
16. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-467.
17. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J* 2008; 32: 953-961.
18. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 137-141.
19. Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med* 2005; 31: 533-539.
20. Echave-Sustaeta J, Comeche L, García R, Sayas J, Gómez A, López A. Prognosis following acute exacerbation of COPD treated with non-invasive mechanical ventilation. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 405-410.
21. Almagro P, Barreiro B, Ochoa A, Quintana S, Rodríguez M, Heredia JL, Garau J. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73: 311-317.

22. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-1067.
23. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133: 1088-1094.
24. Martins CS, Rodrigues MJO, Miranda VP, Nunes JPL. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *Neth J Med* 2009; 67: 341-349.
25. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Kipps TO. *Williams hematology*. 7th ed. The McGraw-Hill Companies; 2007. Chapter 56, Primary and secondary polycythemias (Erythrocytosis).
26. Harrison BDW, Stokes TC. Secondary polycythaemia: its causes, effects and treatment. *Br J Dis Chest* 1982; 76: 313-340.
27. GOLD Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2009.
28. Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, D'Ettoris AR, Geremicca W. A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus* 2007; 5: 20-23.
29. Coy LS, Castillo M, Mora AI, Munevar A, Yamile Y. Características hematológicas de donantes de sangre de Bogotá, D.C., Colombia (2.600 m). *Rev Med* 2007; 15: 40-47.
30. Sáenz K, Narváez L, Cruz M. Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana. *Rev Mex Patol Clin* 2008; 55: 207-215.
31. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390-396.
32. Anonymous. Polycythaemia due to hypoxaemia: Advantage or disadvantage? *Lancet* 1989; 334: 20-22.
33. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756-766.
34. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 1185-1189.
35. Dayton LM, McCulloughy RE, Scheinhorn DJ, Weil JV. Symptomatic and pumonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. *Chest* 1975; 68: 785-790.

36. Borst MM, Leschke M, König U, Worth H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: Effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration* 1999; 66: 225-232.
37. Wallis PJ, Skehan JD, Newland AC, Wedzicha JA, Mills PG, Empey DW. Effects of erythrapheresis on pulmonary haemodynamics and oxygen transport in patients with secondary polycythaemia and cor pulmonale. *Clin Sci* 1986; 70: 91-98.
38. Rakita L, Gillespie GP, Sancetta SM. The acute and chronic effects of phlebotomy on general hemodynamics and pulmonary functions of patients with secondary polycythemia associated with pulmonary emphysema. *Am Heart J* 1963; 70: 466-475.
39. Harrison BDW, Davis J, Madgwick RG, Evans M. The effects of therapeutic decrease in packed cell volume on the responses to exercise of patients with polycythaemia secondary to lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45: 833-847.
40. Pearson TC, Grimes AJ, Slater NGP, Wetherley-Mein G. Viscosity and iron deficiency in treated polycythaemia. *Br J Haematol* 1981; 49: 123-127.
41. Milligan DW, McNamee R, Roberts BE, Davies JA. The influence of iron-deficient indices on whole blood viscosity in polycythaemia. *Br J Haematol* 1982; 50: 467-473.