



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 20 de abril de 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad de Neiva/Huila

El (Los) suscrito(s):

Nixon David Alvarado Bolaños, con C.C. No. 1083928894,

José Daniel Sánchez Alarcón , con C.C. No. 1075316132

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Recuento de eosinófilos en sangre periférica como marcador pronostico en pacientes con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Epoc) presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de Médico General;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

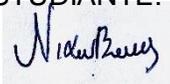
PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Nixon David Alvarado

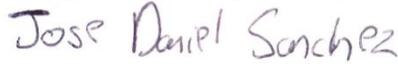
EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:  _____

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE: José Daniel Sánchez

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:  _____

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Recuento de eosinófilos en sangre periférica como marcador pronostico en pacientes con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Epec)

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Alvarado Bolaños	Nixon David
Sánchez Alarcón	José Daniel

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Lastra González	Giovani

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Lastra González	Giovani
Castro Betancourt	Dolly

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Medico general

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: NEIVA

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2023

NÚMERO DE PÁGINAS: 106

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin
ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|-----------------|-----------------|
| 1. EPOC | 1. COPD |
| 2. Eosinófilo | 2. Eosinophil |
| 3. Exacerbacion | 3. Exacerbation |
| 4. Pronostico | 4. Prognosis |
| 5. Mortalidad | 5. Mortality |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

En los últimos años ha surgido un interés por encontrar biomarcadores útiles para el EPOC durante la exacerbación. Estos biomarcadores deben cumplir ciertas características como ser de fácil obtención, específico y sensible; uno de los candidatos que ha cobrado importancia es el recuento de eosinófilos en sangre durante las exacerbaciones para pronóstico y tratamiento.

Teniendo en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre puede variar por diferentes factores epidemiológicos locales, y varios estudios que los utilizan como biomarcadores de la enfermedad son discordantes en sus resultados, nos planteamos llevar a cabo la presente investigación que tiene como objetivo describir una posible relación entre el recuento de eosinófilos en sangre periférica y el pronóstico de los pacientes que llegaron con exacerbación aguda del EPOC registrados en un periodo de 5 años (1 enero del 2015 al 1 de enero del 2020) en Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Este es un estudio descriptivo analítico de cohorte retrospectiva, donde se recolectarán datos historias clínicas de pacientes con EPOC y se analizarán para encontrar asociaciones estadísticas relevantes.

El resultado esperado es que el aumento de recuento de eosinófilos en sangre durante las exacerbaciones de EPOC está relacionado con un mejor pronóstico a corto plazo. Nuestro objetivo es aportar con los resultados a las guías nacionales para la atención de pacientes con exacerbación de EPOC para guiar el tratamiento y contribuir con datos locales a la literatura internacional que desconoce de estudios generados por países latinoamericanos como Colombia.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

In recent years, interest has arisen in finding useful biomarkers for COPD during exacerbation. These biomarkers must meet certain characteristics such as being easy to obtain, specific and sensitive; One of the candidates that has gained importance is the blood eosinophil count during exacerbations for prognosis and treatment.

Taking into account that the eosinophil count in blood can vary due to different local epidemiological factors, and several studies that use them as biomarkers of the disease are discordant in their results, we plan to carry out this research that aims to describe a possible relationship between the eosinophil count in peripheral blood and the prognosis of patients who arrived with acute exacerbation of COPD registered in a period of 5 years (January 1, 2015 to January 1, 2020) at Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. This is a descriptive analytical retrospective cohort study, where data from medical records of patients with COPD will be collected and analyzed to find relevant statistical associations.

The expected result is that increased blood eosinophil counts during COPD exacerbations are related to a better short-term prognosis. Our objective is to contribute with the results to the national guidelines for the care of patients with COPD exacerbation to guide treatment and contribute with local data to the international literature that is unaware of studies generated by Latin American countries such as Colombia.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt, Enfermera, Especialista en Epidemiología

Maestría en Epidemiología y Salud Pública

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

RECUENTO DE EOSINOFILOS EN SANGRE PERIFERICA COMO
MARCADOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON EXACERBACION AGUDA
DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC)

NIXON DAVID ALVARADO BOLAÑOS
JOSE DANIEL SANCHEZ ALARCON

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA MEDICINA
NEIVA - HUILA
2023

RECUENTO DE EOSINOFILOS EN SANGRE PERIFERICA COMO
MARCADOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON EXACERBACION AGUDA
DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC)

NIXON DAVID ALVARADO BOLAÑOS

JOSE DANIEL SANCHEZ ALARCON

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesor clínico

GIOVANI LASTRA GONZALEZ

Médico especialista en Medicina Interna-Neumología

Asesora metodológica

DOLLY CASTRO BETANCOURT

Enfermera, Especialista en Epidemiología

Maestría en Epidemiología y Salud Pública

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE SALUD

PROGRAMA MEDICINA

NEIVA - HUILA

2023

Nota de aceptación:

APROBADO



Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, abril del 2023

DEDICATORIA

A Dios por permitirnos realizar nuestros sueños.
A nuestros padres por el apoyo permanente, en todo momento.

Nixon David
José Daniel.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Al Doctor Giovanni Lastra, Asesor Clínico, Especialista en Medicina Interna-Neumología, por su apoyo constante y disponibilidad durante el desarrollo de este proyecto.

En especial la Dra Dolly Castro, Asesora Metodológica, Enfermera, Especialista en Epidemiología, con Maestría en Epidemiología y Salud Pública, por su apoyo incondicional en la estructuración y desarrollo del estudio.

A los docentes especialistas en Medicina Interna por las experiencias y enseñanzas recibidas en forma permanente.

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por facilitarnos los espacios para realizar esta investigación.

A todos, Mil Gracias.

CONTENIDO

	Pag
INTRODUCCION	14
1. JUSTIFICACION	15
2. ANTECEDENTES	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
4. OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	24
5. MARCO TEORICO	25
5.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	25
5.2 DEFINICION	25
5.3 PATOLOGIA	25
5.4 PATOGENIA	25
5.4.1 Inflamación en la EPOC	26
5.4.2 Equilibrio proteasa-antiproteasa	27
5.4.3 Estrés oxidativo	28
5.4.4 Apoptosis, reparación y remodelación	28
5.5 DIAGNOSTICO	29
5.5.1 Síntomas	29
5.5.2 Factores de riesgo	30
5.5.3 Espirometría	30
5.5.4 otras herramientas diagnosticas	30
5.6 EVALUACION DEL RIESGO	31
5.7 TRATAMIENTO	32

	Pag	
5.7.1	Abandono del cigarrillo	32
5.7.2	Vacunación	33
5.8	TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	33
5.9	PRONOSTICO	36
5.9.1	VEF 1	36
5.9.2	índice bode	36
5.9.3	Masa corporal	36
5.9.4	Hiperreactividad de las vías respiratorias	37
5.9.5	Exacerbaciones agudas	37
5.9.6	Proteína c reactiva	37
5.10.	EXACERBACION DE LA EPOC	37
5.10.1	Definición	37
5.10.2	Manifestaciones clinicas	38
5.10.3	Factores de riesgo y desencadenantes	38
5.10.3.1	Tabaquismo y contaminación del aire	38
5.10.3.2	Exposición a biomasa	38
5.10.3.3	Limitación severa del flujo de aire	38
5.10.3.4	Bronquiectasias	39
5.10.3.5	Microorganismos	39
5.10.3.6	Biomarcadores	39
5.10.3.7	Exacerbaciones previas	40
5.10.3.8	Comorbilidades	41
5.10.4	Fenotipos	41
5.10.5	Clasificación	41
5.10.6	Tratamiento	43
5..6.1	Tratamiento farmacológico.	45
5.11	EOSINOFILOS	47
5.11.1	Definición	47
5.11.2	¿Como medirlos y cuales son sus niveles normales?	48
5.11.3	Eosinófilos en sangre y Epoc	48

	Pag
5.11.4 Utilidad como biomarcador	49
5.12 EOSINOFILOS Y PARASITOSIS	51
5.12.1 Eosinofilos	52
5.12.2 Papel de los eosinófilos en la parasitosis	52
5.12.3 Prevalencia de las parasitosis	53
6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	56
7. DISEÑO METODOLOGICO	58
7.1 TIPO DE ESTUDIO	58
7.2 LUGAR	58
7.3 POBLACION	58
7.4 MUESTRA	58
7.4.1 Criterios de inclusion	59
7.4.2 Criterios de exclusion	59
7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR VARIABLES DE CONFUSION	59
7.6 TECNICAS Y PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE DATOS	60
7.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS	60
7.8 PRUEBA PILOTO	.61
7.8.1 Muestreo	61
7.8.2 Metodología	62
7.8.3 Análisis	63
7.9 FUENTES DE INFORMACIÓN	63
7.10 PLAN DE ANÁLISIS	63
7.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	63
7.12 MODELO ADMINISTRATIVO	65
7.12.1 CRONOGRAMA	65
7.12.2 PRESUPUESTO	66

	Pag
8. RESULTADOS	69
9. DISCUSIÓN	76
10. CONCLUSIONES	79
11. RECOMENDACIONES	80
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	81
ANEXOS	97

LISTA DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Indicaciones de hospitalización en EAPOC	43
Tabla 2. Tratamiento de EAPOC	44
Tabla 3. Operacionalización de variables	56
Tabla 4. Cronograma de actividades	66
Tabla 5. Presupuesto global del proyecto	66
Tabla 6. Descripción de software que se planea adquirir	67
Tabla 7. Valoraciones salidas de campo	67
Tabla 8. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios	67
Tabla 9. Descripción de los gastos de personal	68
Tabla 10. Materiales, suministros	68
Tabla 11. Servicios técnicos	68
Tabla 12. Características generales	69
Tabla 13. Características basales	72
Tabla 14. Variables clínicas	73
Tabla 15. Variables pronosticas (n=300)	74
Tabla 16. Variables pronosticas (n=252)	74

ANEXOS

	Pag
Anexo A. Instrumento de recolección de datos	98
Anexo B. Acuerdo de confidencialidad	102
Anexo C. Certificado de pertenencia a grupo de investigación – SIMI	104
Anexo D. Acta de aprobación N° 005-003	105

RESUMEN

INTRODUCCION

En los últimos años ha surgido un interés por encontrar biomarcadores útiles para el EPOC durante la exacerbación. Estos biomarcadores deben cumplir ciertas características como ser de fácil obtención, específico y sensible; uno de los candidatos que ha cobrado importancia es el recuento de eosinófilos en sangre durante las exacerbaciones para pronóstico y tratamiento.

MÉTODOS

Se estableció un estudio analítico de cohorte retrospectiva de todos los pacientes ingresados por una exacerbación de la EPOC en el Hospital Universitario Moncaleano Perdomo en 2015-2017 mediante una revisión documental de la historia clínica de estos pacientes durante su hospitalización. Se dividieron los pacientes en dos grupos, eosinofílico y no eosinofílico, tomando como puntos de corte para definir eosinofilia, para el recuento de eosinófilo <300 cel/ul, y, para el porcentaje de eosinófilos $<2\%$. Se compararon las variables demográficas, antecedentes patológicos, variables clínicas, variables paraclínicas y variables de pronóstico para cada uno de los grupos.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 300 pacientes; El 13,8% (por porcentaje) y 17% (por recuento) tuvo una exacerbación eosinofílica. El grupo eosinofílico tuvo menos necesidad de ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva, estancia hospitalaria más corta y menor mortalidad hospitalaria, en comparación con el grupo no eosinofílico. El grupo no eosinofílico tuvo una media de PCR menor. Los resultados mostraron que el porcentaje de pacientes con eosinofilia (por recuento o porcentaje) clasificados como anthonisen 3 fue mayor en comparación con Anthonisen 1 o 2.

CONCLUSIONES

Los pacientes con exacerbación aguda del EPOC que cursan con recuentos de eosinófilos $>2\%$ o $>$ a 300cel/uL tienen un mejor pronóstico a corto plazo y una menor mortalidad intrahospitalaria que los pacientes con recuentos de eosinófilos bajos.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC, Eosinófilos, Exacerbación, Pronostico, Mortalidad

ABSTRACT

BACKGROUND

In recent years there has been an interest in finding useful biomarkers for COPD during exacerbation. These biomarkers must meet certain characteristics such as being easy to obtain, specific and sensitive; one of the candidates that has gained importance is the blood eosinophil count during exacerbations for prognosis and treatment.

METHODS

A retrospective cohort analytical study of all patients admitted for an exacerbation of COPD at the Moncaleano Perdomo University Hospital in 2015-2017 was established by means of a documentary review of the clinical history of these patients during their hospitalization. The patients were divided into two groups, eosinophilic and non-eosinophilic, taking as cut-off points to define eosinophilia, for the eosinophil count <300 cells / μ l, and, for the percentage of eosinophils $<2\%$. Demographic variables, medical history, clinical variables, paraclinical variables, and prognostic variables were purchased for each of the groups.

RESULTS

A total of 300 patients were included; 13.8% (by percentage) and 17% (by count) had an eosinophilic exacerbation. The eosinophilic group had less need for non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation, shorter hospital stay, and lower hospital mortality, compared to the non-eosinophilic group. The non-eosinophilic group had a lower mean CRP. The results show that the percentage of patients with eosinophilia (by count or percentage) classified as Anthonisen 3 was higher compared to Anthonisen 1 or 2.

CONCLUSIONS

Patients with acute exacerbation of COPD with eosinophil counts $> 2\%$ or > 300 cells / μ L have a better short-term prognosis and lower in-hospital mortality than patients with low eosinophil counts.

KEYS WORDS: Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Eosinophils, Exacerbation, Prognosis, Mortality

INTRODUCCION

Las exacerbaciones del EPOC hacen parte de la historia natural de la enfermedad. Estas tienen implicaciones importantes a corto y largo plazo para el paciente y el sistema de salud; son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las exacerbaciones de la EPOC son heterogéneas, y difieren en la base biológica, pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Las exacerbaciones del EPOC se pueden clasificar de acuerdo a las características del esputo en exacerbaciones bacterianas, virales, eosinofílicas y pauciinflamatoria. Inicialmente se clasificó la eosinofilia en la exacerbación de la EPOC por el conteo de células en el esputo, sin embargo, estudios lograron encontrar que el recuento de eosinófilos en sangre periférica mostró ser predictor del recuento de eosinófilos en esputo (sensibilidad = 60%, especificidad = 76%) (2), por lo que últimamente se ha utilizado este parámetro para la determinación del fenotipo eosinofílico durante una exacerbación de la EPOC.

La prevalencia del fenotipo eosinófilo durante la exacerbación oscila entre el 10% (1) al 37% de los pacientes (2). Recientemente se ha planteado que el pronóstico de las exacerbaciones varía de acuerdo al fenotipo, y desde este punto, los eosinófilos en sangre periférica han tomado un papel como marcador pronóstico en cuanto la tasa de fracaso terapéutico, la estancia hospitalaria, posibilidad de recaídas, de futuras exacerbaciones, entre otras.

Teniendo en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre puede variar por diferentes factores epidemiológicos locales, y varios estudios que lo utilizan como biomarcador de la enfermedad son discordantes en sus resultados. Diseñamos presente estudio con la finalidad de Describir la relación entre el recuento de eosinófilos en sangre periférica y el pronóstico de los pacientes con EAEPOC severa en nuestro medio. En este orden de ideas, el siguiente estudio busca comparar el pronóstico de los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC de acuerdo a diferentes recuentos de eosinofilia en sangre periférica.

1. JUSTIFICACIÓN

El EPOC es un problema de salud pública de gran importancia en todo el mundo, es responsable de altas tasas de mortalidad y un costo significativo para los sistemas de salud. Se proyecta que para el 2020 será la tercera causa principal de muerte en todo el mundo (desde el sexto en 1990) y la quinta causa principal de años perdidos por mortalidad temprana o discapacidad (años de vida ajustados por discapacidad) (12º en 1990) (14).

En una revisión sistemática acerca de la carga de EPOC en América Latina y el Caribe que reúne 26 estudios, y que presenta la prevalencia en 11 ciudades de 6 países latinoamericanos (Venezuela, Uruguay, México, Brasil, Chile, Colombia) de 13,4% (IC 95%: 10,1 – 17,7%), con una mortalidad hospitalaria de 6,7 – 29,5% (25). Estas cifras de prevalencia son alarmantes y significan una gran carga de salud pública, y esto puede explicarse por un aumento en el tabaquismo y la exposición a gases de biomasa, dos factores de riesgo identificados y con una alta prevalencia en países en vía de desarrollo como el nuestro.

En Colombia, el estudio de PREPOCOL desarrollado en 2005 determinó la prevalencia de EPOC en 8.9% en mayores de 40 años (lo que significa un verdadero problema de salud pública). Este estudio, estableció que el cigarrillo es el principal condicionante de la enfermedad y que la exposición al humo de leña no está muy distante en su capacidad de generarla, tanto en mujeres como en hombres.(15)En lo que respecta a datos más actuales, se estimó la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud(RIPS)entre 2010 y 2015 se atendieron en Colombia 752 020 personas con diagnóstico de EPOC, de las cuales solo 370 278 tuvieron un diagnóstico confirmado. La prevalencia ajustada por edad, subregistro, sub diagnóstico y mal diagnóstico fue de 5,13 %. Al analizar el número de atenciones, en promedio, cada paciente fue atendido 6 veces por año (21). Según los cálculos, un total de 55.086 personas fallecieron a causa de EPOC en el periodo de 2009 a 2013 (16).

A pesar de ser una enfermedad prevenible, no se encuentra que en el país se hayan mejorado las políticas que permitan reducir el consumo de tabaco y la exposición a gases de biomasa, que son las principales causas que la originan. A esto se debe sumar el incremento en la esperanza de vida de la población, lo cual conlleva un incremento en el número de pacientes y en los costos de atención. Por esta razón es importante realizar estudios que permitan conocer más de una enfermedad tan prevalente y que contribuye con una gran carga en nuestro sistema de salud. Con este tipo de estudios buscamos atribuir con datos locales a la literatura nacional e internacional, para mejorar el manejo de pacientes con EPOC durante sus exacerbaciones.

Uno de los intereses en el EPOC en los últimos años ha sido encontrar biomarcadores útiles para la enfermedad. Estos biomarcadores deben cumplir ciertas características como ser de fácil obtención, específico y sensible y uno de los candidatos que ha cobrado importancia es el recuento de eosinófilos. Las exacerbaciones del EPOC clásicamente se pueden tipificar en 4 tipos según su esputo: bacteriana, viral, eosinofílica y pauciinflamatorio, de las cuales se ha evidenciado que la exacerbación eosinofílica representa hasta el 28% de todas las exacerbaciones (3), por lo que los eosinófilos ha sido un foco de estudio en estos pacientes.

Inicialmente se clasificó la eosinofilia en la exacerbación del EPOC como un conteo de células en el esputo, sin embargo, estudios lograron encontrar que el recuento de eosinófilos en sangre periférica mostró ser predictor del recuento de eosinófilos esputo (sensibilidad = 60%, especificidad = 76%) (2), por lo que últimamente se ha utilizado este parámetro para la determinación del fenotipo eosinofílico durante una exacerbación del EPOC, por su valor económico y disponibilidad en todos los centros de salud. Desde este punto, los estudios recientes se han centrado en encontrar la importancia y significado del recuento de eosinófilos en sangre periférica en este tipo de pacientes con la finalidad de utilizarse como biomarcador, y se ha encontrado que tienen utilidad en el pronóstico del paciente a corto plazo, describiendo la tasa de fracaso terapéutico, la estancia hospitalaria y posibilidad de recaídas y de futuras exacerbaciones. Considerando su importancia como biomarcador, es importante resaltar que, a pesar de ser sensible, específico y costo eficiente está sujeto a errores de interpretación, pues existen muchos factores que pueden alterar los recuentos de eosinófilos en sangre periférica (26). Tal vez el factor más importante en nuestro medio sea la eosinofilia causada por parásitos intestinales de tipo helmintos (24), considerando que Colombia es un país tropical y con pobres sistemas de saneamiento en gran parte de su territorio. Existen estudios que muestran que la prevalencia de parasitosis intestinales en Latinoamérica es considerablemente superior a los países desarrollados y alejados del trópico (23). Teniendo en cuenta la importancia de este biomarcador en la EPOC, se considera que es importante realizar un estudio que evalué la efectividad del recuento de eosinófilos como marcado pronóstico en nuestro medio.

Teniendo en cuenta que el recuento de eosinófilos en sangre puede variar por diferentes factores epidemiológicos locales, y varios estudios que lo utilizan como biomarcador de la enfermedad son discordantes en sus resultados. Se plantea la necesidad de llevar estudios locales que establezcan el valor de su utilidad en nuestro medio, y es por esto que se plantea el presente estudio. Nuestro objetivo es aportar con los resultados a las guías nacionales para la atención de pacientes con exacerbación de EPOC y contribuir con datos locales a la literatura internacional que desconoce de estudios generados por países latinoamericanos como que Colombia. Recordemos que las exacerbaciones

tienen implicaciones importantes a corto y largo plazo para el paciente y el sistema de salud; son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las exacerbaciones de la EPOC son heterogéneas, y como se mencionó difieren en la base biológica, pronóstico y la respuesta al tratamiento. (27) La identificación de la utilidad de eosinófilos en sangre puede permitir plantear nuevos enfoques de manejo y tratamiento de las exacerbaciones.

Este estudio tiene otros beneficios además de esclarecer el panorama de los eosinófilos en el contexto del EPOC. Desde el punto de vista epidemiológico, se ha notado que existe un gran vacío de información acerca de esta enfermedad en Colombia y el Huila, así que resultara útil hacer una revisión de los casos ocurridos en los últimos años en uno de los hospitales más importantes del sur de Colombia. Por otro lado, permitirá a los estudiantes de medicina aplicar los conocimientos adquiridos en metodología de la investigación y servirá como un punto de partida y experiencia para la elaboración de futuros proyectos de investigación.

2. ANTECEDENTES

Los pacientes con EPOC presentan inflamación en las vías aéreas tanto en el estado estable como en las exacerbaciones y se ha evidenciado que hasta un 40% de los pacientes con EPOC estable presentan inflamación de predominio eosinofilia demostrada en el esputo (1). Recientemente se han publicado estudios que sugieren que es posible correlacionar los niveles de eosinófilos en esputo con los niveles de eosinófilos en sangre (2), lo que facilita enormemente su detección en la enfermedad, sin embargo, no se sabe exactamente el papel que cumplen en el desarrollo de la enfermedad.

Una de las propuestas actuales es que los niveles de eosinófilos pueden utilizarse como biomarcadores durante las exacerbaciones para predecir la gravedad de la enfermedad, respuesta a tratamientos, mortalidad, estancia hospitalaria y el riesgo de futuras exacerbaciones; pero esto es reciente y aun controvertido, pues los resultados entre algunos estudios son discordantes.

En 2011, Reino Unido se llevó a cabo uno de los primeros estudios en esta línea de investigación que evidenció que una significativa parte de los pacientes con diagnóstico de EPOC presenta un alto recuento eosinófilos en esputo durante las exacerbaciones. Fue un estudio de tipo observacional prospectivo, donde se siguieron 86 pacientes a lo largo de 1 año para determinar la cantidad de exacerbaciones y su relación con diferentes biomarcadores. Se lograron identificar cuatro fenotipos de exacerbación: bacteriano, viral, eosinófilo y paucinflamatorio. En general, el 55% de las exacerbaciones se asociaron con bacterias, el 29% con virus y el 28% con eosinofilia en el esputo (3). Posterior a este estudio se publicaron otros que también evidenciaron la presencia de un fenotipo eosinófilo en esputo y sangre durante las exacerbaciones de EPOC que variaba entre 1/3 a 1/4 de los pacientes (4)(5)(6), de esta forma lo eosinófilos en sangre y esputo se convirtieron en biomarcador utilizado en la enfermedad.

En la ciudad New Taipei, Taiwán se realizó en 2016 un análisis post hoc de un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con EPOC, en el cual se usaron recuentos sanguíneos de eosinófilos como un biomarcador en la respuesta a corticosteroides inhalados. Este análisis mostró beneficios que incluían la mejora de la función pulmonar, la calidad de vida y una menor frecuencia de exacerbación en pacientes con EPOC que tenían recuentos sanguíneos de eosinófilos superiores al 3%, y eran tratados con corticosteroides inhalados (7).

En junio de 2018 Jeong H. Yun y colaboradores publicaron un estudio en el que analizaron dos cohortes multicéntricas de pacientes con EPOC moderado y grave: ECLIPSE con 1985 pacientes y COPDGene con 1113 pacientes, con el objetivo de determinar los niveles de eosinófilos en sangre que se asociaban a exacerbación del EPOC. Encontraron que a partir de recuentos de eosinófilos en sangre mayores a 300 cel/ μ L aumenta el riesgo de exacerbación, y que estos recuentos de eosinófilos son más frecuentes en pacientes masculinos. También encontraron que los recuentos de glóbulos blancos en sangre son muy variables y por lo tanto el % de eosinófilos no se relaciona con el riesgo de exacerbaciones (8).

En el año 2015 Signe Vedel-Krogh y colaboradores estudiaron una población de pacientes con EPOC en Copenhague con el fin de poner a prueba la relación entre los niveles de eosinófilos en sangre con el riesgo de exacerbaciones, así como describir las características clínicas de los pacientes con niveles de eosinófilos en sangre altos. Se seleccionaron 7428 pacientes que fueron seguidos por un promedio de 3 años. Se encontró que aquellos con recuentos de eosinófilos en sangre mayores a 340 cel/ μ L presentaban mayor riesgo de exacerbaciones moderadas y severas, así mismo se encontró que las personas con recuentos de eosinófilos en sangre mayores a 340 cel/ μ L eran mayormente hombres y presentaban un peor compromiso espirométrico y sintomático (9).

Por otro lado, se publicaron los seis siguientes estudios sobre el pronóstico intrahospitalario y a futuro en pacientes con exacerbación de EPOC con un recuento alto de eosinófilos. En 2017 en Países Bajos se publicó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con exacerbación grave de EPOC con el objetivo de analizar el impacto de los eosinófilos en sangre. Los resultados del estudio mostraron que aquellos con eosinofilia $\geq 2\%$ o ≥ 300 células / μ L tuvieron una estadía significativamente más corta (5 días) y una tasa de fracaso temprana del tratamiento reducida (10.3%) en comparación con pacientes que no tenían eosinófilos elevados (7 días y 27,4%, respectivamente); sin embargo, la recaída fue significativamente más frecuente en el grupo eosinofílico (72% frente a 42,2%) (6)

Se analizaron 243 sujetos con EPOC hospitalizados por exacerbación de EPOC en un ensayo controlado aleatorio multicéntrico en Gran Bretaña publicado en 2016 que tenía como objetivo evaluar la rehabilitación temprana. Se reclutó un total de 243 pacientes con EPOC (117 hombres) con una edad media de 71 años (rango, 45-93 años). La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 3% (mediana del tiempo hasta la muerte, 12 días; rango, 9-16 días). La mediana del recuento absoluto de eosinófilos fue de 100 células / μ L (rango, 10-1,500 células / μ L), y el 25% cumplió con criterios para una exacerbación eosinofílica ($>2\%$ o > 200 cel/ μ L); en esta población, la duración media de la estadía (en días) fue más corta que en pacientes con exacerbaciones no eosinofílicas (5.0 [rango, 1-19] vs 6.5 [rango, 1-33]; $P = .015$) después del tratamiento con corticosteroides orales

e independiente del tratamiento previo al ingreso. Las tasas de readmisión a los 12 meses fueron similares entre los grupos. (10)

Se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectivo en el Hospital de Enseñanza e Investigación de Enfermedades del Tórax y Cirugía Torácica, Estambul, Turquía, entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de noviembre de 2014. Se incluyeron un total de 1.704 pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC, y se siguieron por un periodo de 6 meses posterior a su hospitalización. El objetivo fue evaluar la mortalidad y los resultados de las exacerbaciones de la EPOC eosinofílica y no eosinofílica. Y este estudio encontró que aproximadamente el 20% de los pacientes tuvo un fenotipo eosinofílico, la mortalidad a los seis meses fue similar en ambos grupos (14,2% y 15,2%, respectivamente); sin embargo, la duración de la estancia hospitalaria y la tasa de reingreso fueron más largas y más altas en el grupo no eosinofílico. (11)

En 2017 se publicó un estudio observacional retrospectivo realizado en los centros de salud hospitalarios de Sherbrooke, Quebec, Canadá; entre el 1 de abril de 2012 y el 31 de marzo de 2013. El objetivo de este estudio fue ver el pronóstico de reingresos a 12 meses después una exacerbación grave de EPOC en pacientes con niveles altos de eosinófilos en sangre en comparación con pacientes que tuvieron recuentos bajos. Se incluyeron un total de 167 pacientes; los cuales se estratificaron en dos grupos, el grupo eosinofílico que se caracterizó por tener niveles de eosinófilos en sangre al ingreso de ≥ 200 células / μL y / o $\geq 2\%$ del recuento total de glóbulos blancos. Los resultados mostraron que la eosinofilia se asoció con un mayor riesgo de reingreso relacionado con EPOC a los 12 meses y un tiempo más corto hasta el primer reingreso relacionado con la EPOC. Y además encontraron que la duración de la estancia hospitalaria no difirió significativamente entre los grupos (mediana [rango Inter cuartil], 5 [3-7] días versus 5 [3-7] días; $P = 0,75$). (12)

El 21 de mayo de 2020 se publicó un estudio retrospectivo llevado a cabo en Alemania en el Centro Médico de la Universidad de Marburg, en este se analizó retrospectivamente 417 pacientes con exacerbación de EPOC registrados en el periodo de años 2013-2018. Con el objetivo comparar la duración de la estancia hospitalaria y otros parámetros, utilizando umbrales establecidos de recuento de eosinófilos en sangre. Los resultados mostraron que pacientes con bajos eosinófilos ($<2\%$, <100 células / μl) tuvieron una mediana de tiempo más larga en el hospital (duración de la estancia hospitalaria) en comparación con los pacientes con altos eosinófilos ($<2\%$: 9.31 vs. $\geq 2\%$: 7 días y <100 / μl : 10 frente a $100-300$ / μl : 8 frente a > 300 / μl : 7 días). (4)

En abril también de 2020, se publicó un estudio retrospectivo con todos los pacientes con EPOC ingresados por una exacerbación aguda entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2011 en el Hospital Universitario Bispebjerg de

Dinamarca, con el objetivo de ver los resultados a corto y largo plazo en pacientes con exacerbaciones de fenotipo eosinofílico, en comparación con pacientes con niveles bajos de eosinófilos en sangre. Resultados mostraron que de los 811 pacientes; el 13,2% tenía una exacerbación eosinofilia. El grupo eosinofílico tenía menos necesidad de ventilación no invasiva, estadía hospitalaria más corta y menor mortalidad hospitalaria, en comparación con el grupo no eosinofílico. Sin embargo, los grupos eosinófilos y no eosinófilos mostraron riesgos similares de reingreso (índice de incidencia [95], 0,99 [0,73-1,36]). La mortalidad a tres años fue alta en ambos grupos, aunque menor en el grupo eosinófilo (40% frente a 54%, $p = 0,006$). (5)

Estos estudios internacionales que en mayor proporción son realizados en el continente asiático y europeo han esclarecido algunos de los papeles de los eosinófilos en sangre durante la exacerbación, sin embargo, se necesitan más estudios que apoyen estos resultados pues varios de ellos son contradictorios y ambiguos. A nivel local y de América del Sur no contamos con estudios de esta clase y conocemos poco del uso de eosinófilos en sangre como biomarcador en la enfermedad.

3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La EPOC es una de las enfermedades con mayor morbilidad y mortalidad en la actualidad. Es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo, su prevalencia en el 2017 fue de 299 millones de casos con una mortalidad de 3,17 millones de casos (13). Se estima que para 2020 el EPOC será la tercera causa de muerte en el mundo (ocupaba el sexto en 1990) y la quinta causa de años perdidos por mortalidad temprana o discapacidad (14). En Colombia se calculó que para el 2005 que 9 de cada 100 personas mayores de 40 años tenían EPOC (15) y en el periodo 2010 a 2015 se atendieron 752 000 personas con diagnóstico de EPOC en el país (16). En el año 2016 se calculó que las enfermedades respiratorias crónicas provocaron el 6,72% del total de los decesos (13.513 de 201.076 muertes) (17).

Las exacerbaciones del EPOC están directamente relacionadas con su mortalidad (9). Consisten en un aumento de los síntomas más allá de las variaciones diarias: disnea, producción de esputo, cambio de color del esputo (18) y se clasifican de acuerdo a su etiología en: bacteriana, viral, eosinofílica y paucinflamatorio (8). La frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones varían en cada caso, sin embargo, se ha demostrado que es más frecuente en pacientes con exacerbaciones previas (18) y pacientes con recuentos de eosinófilos $>300\text{cel}/\mu\text{L}$ en el EPOC estable (8). Actualmente se conoce que los pacientes con recuentos de eosinófilos $>300\text{cel}/\mu\text{L}$ en el EPOC estable se ven beneficiados del tratamiento con corticosteroides inhalados al reducir la frecuencia de las exacerbaciones (18).

En cuanto a las exacerbaciones el tratamiento varía desde broncodilatadores de acción corta hasta antibióticos y esteroides sistémicos. Las guías actuales recomiendan el uso de esteroides sistémicos para las exacerbaciones moderadas y severas (18), sin embargo, se ha planteado que su utilidad es reducida en algunos casos (19) y conlleva a una considerable cantidad de efectos adversos (20). Por esta razón se ha planteado usar los recuentos de eosinófilos sanguíneos como un marcador pronóstico para la respuesta al tratamiento en la exacerbación aguda del EPOC. Algunos estudios han encontrado resultados favorables para los pacientes con recuentos de eosinófilos altos al momento de la exacerbación. Un estudio en Países Bajos demostró que los recuentos de eosinófilos en sangre periférica $>2\%$ se asocian con una menor tasa de fracaso terapéutico a corto plazo y un menor tiempo de hospitalización (6). Otro estudio en Alemania, demostró que los pacientes con exacerbación del EPOC que tenían recuentos de eosinófilos en sangre periférica $>2\%$ o $>300\text{cel}/\mu\text{L}$ tenían un promedio de estancia hospitalaria y marcadores inflamatorios más bajos que aquellos con recuentos de eosinófilos por debajo de estos valores (4). En Dinamarca, otro estudio demostró que los pacientes con

recuentos de eosinófilos $>300\text{cel}/\mu\text{L}$ tenían menor necesidad de VMNI, menor estancia hospitalaria y menor mortalidad por cualquier causa a los 3 años (5).

Teniendo en cuenta que el EPOC es una muy prevalente en Colombia que afecta principalmente a personas mayores de 40 años, que se ven expuestos a los principales factores de riesgos como lo son el tabaquismo y exposición crónica de humo de leña (presente por lo general en áreas rurales sin acceso al servicio de gas); y los cuales seguirán prevaleciendo en nuestra sociedad (21). Nos planteamos llevar a cabo un estudio sobre la enfermedad a nivel local, enfocado en el papel del recuento de eosinófilos en sangre en pacientes con exacerbación de EPOC en la Empresa Social del Estado Hospital Departamental “Hernando Moncaleano Perdomo” una institución de tercer nivel que atiende a la población del Huila, el sur del Tolima, el Caquetá, parte del Amazonas, el Putumayo y el sur del Cauca. Nuestros pacientes serán pacientes con diagnóstico de EPOC hospitalizados por exacerbaciones de la enfermedad. El Hospital cuenta con la mayor capacidad instalada de la región en el área de hospitalización, ofreciendo atención permanente de todas las especialidades básicas (22); en el caso de nuestra investigación los pacientes se encontrarán atendidos principalmente por el servicio de Medicina interna, y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de adulto en caso de complicarse.

Como hemos descrito, existe evidencia que respalda que los pacientes con recuentos altos de eosinófilos en sangre periférica al momento de la exacerbación aguda del EPOC tienen un mejor pronóstico a corto plazo. Sin embargo, es importante reconocer que estos estudios se han realizado en países desarrollados y alejados del trópico, donde la prevalencia de parasitosis en la población general es baja en comparación con los países subdesarrollados y tropicales (23). Las parasitosis intestinales por helmintos son capaces de generar recuentos altos de eosinófilos en sangre periférica (24), lo que puede dar origen a falsos positivos en pacientes con exacerbación aguda del EPOC. Por esta razón el presente estudio busca describir la relación entre el recuento de eosinófilos en pacientes que llegaron con exacerbación aguda del EPOC en el periodo 2015-2020 y su pronóstico a corto plazo en un hospital de tercer nivel del sur de Colombia.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la relación entre el recuento de eosinófilos en sangre periférica y el pronóstico de los pacientes con EAEPOC severa, hospitalizados durante el periodo 2015-2017 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Clasificar a los pacientes en grupos según el recuento ($>300\text{cel/ul}$ o $<300\text{cel/ul}$) y porcentaje ($>2\%$ o $<2\%$) de eosinófilos.
- Describir las variables sociodemográficas como la edad y el sexo.
- Describir los antecedentes patológicos relevantes como la HTA, DM2, insuficiencia cardiaca, ERC, asma, antecedente de TBC, antecedente de enfermedad coronaria, antecedente de consumo de tabaco y antecedente de exposición al humo de leña, entre otras, para cada grupo de pacientes.
- Describir la medicación usada antes de la admisión al hospital como los esteroides inhalados, broncodilatadores y esteroides sistémicos para cada grupo de pacientes.
- Describir hallazgos clínicos relevantes como la frecuencia respiratoria y la saturación arterial de oxígeno al ingreso, el índice de masa corporal, la clasificación de Anthonisen, la clasificación MMRC de la disnea y la utilización o no de corticoides sistémicos para cada grupo de pacientes.
- Describir variables de desenlace como la necesidad de VMI, necesidad de UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria para cada grupo de pacientes.

5. MARCO TEORICO

5.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

5.2 DEFINICION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una enfermedad frecuente, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios crónicos, anomalías pulmonares estructurales (enfermedad de las vías respiratorias, enfisema o ambos), deterioro de la función pulmonar (principalmente limitación del flujo de aire que es poco reversible), o cualquier combinación de estos; usualmente causados por exposición a partículas o gases nocivos y por factores propios del huésped como desarrollo anormal del pulmón (28) (29)

5.3 PATOLOGIA

La EPOC se caracteriza por una obstrucción del flujo de aire progresivo y pobremente reversible, el cual se debe a una respuesta inflamatoria en los pulmones a partículas y gases nocivos, especialmente al humo de cigarrillo. Esta inflamación comprende las respuestas inmunes innatas y adaptativas, que normalmente son reguladas en los fumadores de cigarrillo, pero que en los pacientes que desarrollan EPOC se ven exacerbadas o anormales. Esta respuesta anormal puede resultar en hipersecreción de moco (bronquitis crónica), destrucción de tejido (enfisema) y alteración de los mecanismos normales de reparación y defensa que causan inflamación de las vías respiratorias pequeñas y fibrosis (bronquiolitis) (30).

5.4 PATOGENIA

La inflamación presente en el tracto respiratorio de los pacientes con EPOC se debe a una respuesta inflamatoria anormal del tracto respiratorio a partículas y gases nocivos como el humo del cigarrillo. Los mecanismos por los cuales esta respuesta inflamatoria se torna anormal no se conocen del todo, sin embargo, se han generado algunas hipótesis que involucran diferentes factores genético-ambientales que involucran el estrés oxidativo y un desbalance proteasas/anti-proteasas. Adicional a esto se ha evidenciado la presencia de EPOC en pacientes que no han estado expuestos al humo de cigarrillo y la persistencia de la

inflamación en pacientes que han dejado de fumar, lo que plantea aún más interrogantes en el desarrollo de esta enfermedad (28).

5.4.1 Inflamación en la EPOC. Se ha demostrado en biopsias bronquiales con EPOC leve y moderado la presencia de infiltración de un mayor número de células inflamatorias en comparación con los pacientes no fumadores y fumadores que no desarrollan EPOC. Estas células que infiltran la mucosa bronquial son predominantes macrófagos (CD68+) y linfocitos T (CD8+); y estos últimos se han relacionado con la cantidad de destrucción alveolar y la importancia de la obstrucción al flujo aéreo (31).

El mecanismo por el cual las células T CD8+ se acumulan en el pulmón de los pacientes con EPOC no se conoce del todo. Una hipótesis sugiere que la proteína CXCR3 tiene relevancia debido a que se ha encontrado una expresión aumentada en las vías aéreas periféricas de estos pacientes. Tampoco se conoce con precisión qué papel desempeñan los linfocitos T, aunque se plantea que podrían activar diversas vías apoptóticas a través de la liberación del TNF- α , perforinas y granzimas (32).

Los neutrófilos también se encuentran aumentados en el esputo de los pacientes con EPOC (33). Los neutrófilos tienen la capacidad de secretar proteinasas, incluidas la elastasa de los neutrófilos, catepsina G, proteinasa 3, así como MMP-8 y MMP-9. Estas proteinasas pueden contribuir a la destrucción alveolar y son potentes estimulantes de la secreción de moco. El número de neutrófilos encontrados en biopsias bronquiales y esputo inducido se ha relacionado con la gravedad de la EPOC, así como con la rapidez de la pérdida de función pulmonar (34).

Los macrófagos también se encuentran aumentados en las vías aéreas, parénquima y lavado bronco alveolar de pacientes con EPOC. Además, también se relaciona con la gravedad de la EPOC (35). Los macrófagos liberan mediadores inflamatorios como el TNF- α , la IL-8, la proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (MCP-1), el leucotrieno B4 o especies reactivas de oxígeno, así como proteasas tales como MMP-2, MMP-9, MMP-12, y catepsinas K, L y S. Los pulmones de los fumadores sin EPOC también muestran mayor número de macrófagos, probablemente secundario a la liberación de quimiocinas quimiotácticas de los monocitos como la MCP-1. Sin embargo, los macrófagos en los pacientes con EPOC están más activados, liberan más proteínas inflamatorias y tienen mayor capacidad elastolítica que los de fumadores sin EPOC (36).

Las células epiteliales también tienen un papel muy importante en este proceso inflamatorio, ya que liberan mediadores (factor estimulante de colonias granulocíticas y microcíticas, IL-8, IL-1 β , TNF- α) que inician la cascada inflamatoria. También pueden ser fuente de antioxidantes y transportar inmunoglobulina-alfa, desempeñando por tanto un papel en la inmunidad adaptativa (37).

El humo del tabaco también es capaz de inducir la desregulación de factores de transcripción como el factor nuclear-Kb (NF-kB). Este factor es necesario para la transcripción de muchas proteínas inflamatorias y forma parte de un complejo activador de la cromatina celular, por el que se consigue cambiar la configuración de ésta y hacerla activa mediante un proceso de acetilación. Normalmente este proceso se regula mediante la desacetilación que favorece la conformación de la cromatina en estado de reposo y por ende inactiva la transcripción inflamatoria, sin embargo, se ha demostrado que el humo del tabaco es capaz de alterar este mecanismo regulador de la transcripción celular y que los pacientes con EPOC tienen una capacidad menor de desacetilación por la enzima histona desacetilasa (HDAC). También se ha demostrado que la menor capacidad desacetiladora se relaciona con la gravedad de la enfermedad medida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (38)(39)

5.4.2 Equilibrio proteasa-antiproteasa. El enfisema surge de la degradación de la matriz extracelular del pulmón. Esta matriz está compuesta por fibras elásticas formadas principalmente por colágeno tipo IV, proteoglucanos y elastina. La degradación principalmente de la elastina es la que da lugar a la formación del enfisema. Las serinas proteasas, la elastasa de neutrófilos y la proteinasa-3 han sido las principales proteínas involucradas en la producción de enfisema en modelos animales (40) (41), así como la relación entre el enfisema y los pacientes con deficiencia de alfa1 antitripsina, el inhibidor natural de la elastasa de neutrófilos (42). Por otro lado, existe cada vez más evidencia del papel de las metaloproteinasas de matriz (MMP) en la etiopatogenia del enfisema pulmonar (43). Las MMP son una familia de más de 20 enzimas degradantes de la matriz extracelular derivadas de macrófagos y neutrófilos, y se piensa que son importantes para el desarrollo normal y la reparación del pulmón. La expresión anormal de estas enzimas se ha encontrado en otros procesos destructivos como la invasión tumoral, artritis, arteriosclerosis o aneurismas arteriales, además de en el enfisema pulmonar. Los pacientes con enfisema presentan una mayor concentración en el lavado bronco alveolar y una mayor expresión en macrófagos alveolares de MMP-1 (colagenasa) y MMP-9 (gelatinasa B). También se ha observado un incremento de la actividad de la MMP-9 y la MMP-2 en el parénquima pulmonar de pacientes con enfisema. El interés por las MMP se ha visto incentivado tras la demostración de que la delección en el gen que codifica la MMP-12 (macrófago metaloelastasa) previene el desarrollo de enfisema tras exposición al humo del tabaco en el ratón transgénico (44).

Normalmente todas estas enzimas elastolíticas están contrarrestadas por anti proteasas. La alfa-1-antitripsina en el parénquima y el SLPI en las vías aéreas son importantes inhibidores de las serinproteasas. Las metaloproteinasas tienen tres enzimas que inhiben su efecto, llamadas inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP-1, TIMP-2 y TIMP-3). El humo del tabaco puede inducir inflamación y producir un aumento de la liberación de proteasas, que, en sujetos sanos, en condiciones normales, quedan contrarrestadas por un incremento de antiproteasas en cantidad suficiente para evitar el daño en el pulmón. Sin embargo, en los fumadores que desarrollan EPOC la producción de anti proteasas puede ser inadecuada para neutralizar los efectos de las múltiples proteasas, probablemente debido a polimorfismos genéticos que alteran la función o la cantidad de estas enzimas (32).

5.4.3 Estrés oxidativo. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son moléculas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada, que pueden convertirse en donantes o receptores de electrones libres. Las ROS intracelulares pueden inducir cambios funcionales y estructurales, como la peroxidación de lípidos de la membrana, roturas de cadenas de ADN, cambios en la actividad enzimática y modular las cascadas de señalización intracelular (45). Su efecto depende de la concentración, con altas concentraciones se producen cambios estructurales y con bajas concentraciones disminuyen la capacidad de proliferación celular, inducen apoptosis y necrosis (46) (47). También se ha demostrado que las ROS son capaces de inactivar enzimas anti elastolíticas como la alfa 1 anti tripsina y la SLPI y enzimas antiinflamatorias como la HDAC, favoreciendo la destrucción del parénquima pulmonar y la persistencia de la inflamación (32) (38)

El humo del tabaco es una fuente de radicales libres, calculándose una cantidad de 10^7 moléculas oxidantes por cada inhalación de un cigarrillo. El estrés oxidativo se ha medido en los pacientes con EPOC de diferentes formas, como altas concentraciones de peróxido de hidrogeno en el condensado espiratorio y altas concentraciones de 8-isoprostanos en el condensado espiratorio y en la orina, así como disminución en los niveles de glutatión en lavados bronco alveolares (48). Sin embargo, este exceso de carga oxidante no sólo proviene del tabaco, sino que además los macrófagos alveolares y los neutrófilos de los fumadores liberan más radicales de oxígeno que los de los no fumadores (49). Por otro lado, las frecuentes exacerbaciones que experimentan estos pacientes, en gran parte secundarias a infecciones, pueden contribuir al reclutamiento y la activación de células fagocíticas al pulmón y aumentar la carga oxidante.

5.4.4 Apoptosis, reparación y remodelación. Se dispone de evidencia científica cada vez más convincente de que la apoptosis desempeña un papel importante en la patogenia de la EPOC. Estudios en animales y en humanos han demostrado un incremento de la apoptosis en células estructurales (endoteliales, epiteliales y fibroblastos) de pacientes con EPOC en comparación con fumadores y sanos (50).

La apoptosis es un mecanismo altamente regulado que lleva a la muerte celular programada. Es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos y se halla en equilibrio con la proliferación y diferenciación. Hay tres vías moleculares implicadas en la apoptosis. Una de ellas se activa en respuesta a señales extracelulares y está mediada por miembros de la familia del TNF- α (Fas, TNF), unidos a receptores de superficie, que dan lugar a activación de caspasas y liberación de desoxirribonucleasa. La segunda vía es intrínseca en respuesta a estrés químico o mecánico y da lugar a la liberación de citocromo C por la mitocondria, que a su vez activa las caspasas. La otra vía se activa en respuesta a estímulos citolíticos externos, como la formación de poros en la membrana por las perforinas y granzimas B liberadas por los linfocitos T.

Varios trabajos han descrito un aumento de células apoptóticas en tejido pulmonar enfisematoso junto a una mayor proliferación celular, lo que iría a favor de un intercambio celular alterado. En los casos en que se describe apoptosis de células endoteliales, ésta se ha asociado a una expresión reducida de factores de crecimiento del endotelio vascular, lo que ha dado lugar a la hipótesis vascular del enfisema, por la que la reducción de los factores de mantenimiento vascular produce la muerte de las células del endotelio alveolar y genera la destrucción alveolar que se observa en el enfisema (51).

Otro tipo de respuesta celular al estrés es la senescencia replicativa, fenómeno que aparece con la edad y que puede acelerarse por el estrés oxidativo, lo que podría alterar la reparación de tejido bloqueando la regeneración celular, disminuyendo las células progenitoras y alterando la estructura del órgano mediante la destrucción de la matriz extracelular. En pacientes con enfisema pulmonar se han demostrado mayores índices de senescencia en las células epiteliales y endoteliales alveolares, lo que podría explicar una reparación deficiente (52)

5.5 DIAGNOSTICO

El diagnostico de EPOC debe considerarse en todos los pacientes que presenten disnea, tos o producción de esputo crónica y/o exposición a factores favorecedores del desarrollo de la enfermedad. La espirometría es necesaria para demostrar la presencia de limitación persistente al flujo aéreo pos broncodilatación, definida como una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada (FEV1/FCV) menor a 70 (28).

5.5.1 Síntomas: La disnea crónica y progresiva es el signo más característico de la EPOC. La tos con producción de esputo solo está en el 30% de los pacientes. Estos síntomas varían de día a día y usualmente están presentes durante varios años antes de presentarse la limitación al flujo de aire. Otros como sibilancias y sensación de opresión en el pecho son menos comunes y ausencia no excluye el diagnostico. La fatiga, pérdida de peso y anorexia son comunes en el EPOC grave y tienen relevancia en el pronóstico (53) (54). Existen escalas

estandarizadas que pueden ofrecer una mejor clasificación y seguimiento de estos síntomas como la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC) o el test de apreciación del EPOC (CAT) (55) (56).

5.5.2 Factores de riesgo. La exposición a factores de riesgo le da más peso al diagnóstico. El principal factor de riesgo para desarrollar EPOC es fumar (57), sin embargo, no es el único, se han descrito numerosos factores de riesgo como exposiciones a humo de leña o de otros tipos de combustibles, contaminación del aire y exposiciones ocupacionales a polvos y químicos (58). Otros factores como bajo peso al nacer, asma e infecciones respiratorias graves en la infancia se correlacionan con una función pulmonar deteriorada en el adulto y una probabilidad 12.5 veces mayor de desarrollar EPOC luego de exposiciones (59).

5.5.3 Espirometría. La espirometría es la medida más reproducible y objetiva de la limitación del flujo de aire. Es una prueba no invasiva y fácilmente disponible. A pesar de su buena sensibilidad, no puede utilizarse de manera confiable como la única prueba diagnóstica debido a su débil especificidad (60) (61).

La espirometría debe medir el volumen de aire exhalado a la fuerza desde el punto de inspiración máxima (FVC) y el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de esta maniobra (FEV1). Se debe calcular la relación entre estos dos valores (FEV1/FVC) y los resultados se evalúan comparándolos con valores de referencia (62) basados en edad, altura, sexo y raza. El criterio espirométrico para la limitación al flujo de aire pos broncodilatación es una relación (FEV1/FVC) <70, independientemente de los valores de referencia (28).

Es recomendable que se realice otra espirometría en caso de que en la primera la relación FEV1/FVC tenga un valor entre 0,6 y 0,8 debido a variaciones biológicas. Un resultado menor a 0,6 difícilmente puede subir por encima de 0,7 de forma espontánea. También es importante resaltar que el uso de la relación fija <0.7 puede sobre diagnosticar a pacientes ancianos y sub diagnosticar a pacientes jóvenes, por lo tanto, se debe tener en cuenta más parámetros como los síntomas y los factores de riesgo para establecer el diagnóstico.

5.5.4 Otras herramientas diagnósticas. En los casos en que no se cuente con una espirometría, la auscultación de flujo de aire en la tráquea durante la FVC por más de 6 segundos indica una relación FEV1/FVC <0.65 con una sensibilidad de 81% y especificidad del 100%. El examen físico es útil para detectar signos de hiperinsuflación en estadios avanzados de la enfermedad. La presencia de roncus y sibilancias es rara en el EPOC estable y su presencia puede sugerir episodios de exacerbación. El TAC de tórax es recomendado cuando los pacientes no responden al tratamiento para descartar comorbilidades

como bronquiectasias o fibrosis pulmonar. Es recomendable detectar las deficiencias de alfa 1 anti tripsina debido a que se considera subdiagnosticada y su tratamiento oportuno puede disminuir la progresión del enfisema (63)

5.6 EVALUACION DEL RIESGO

Es importante definir el nivel de limitación al flujo de aire, la gravedad de los síntomas y la historia de exacerbaciones en el paciente para guiar adecuadamente el tratamiento. La escala más utilizada para la medición de la obstrucción del flujo de aire es la de la que propone guía GOLD basada en la severidad de la espirometría. Esta escala por sí sola no es capaz de predecir el estado de salud del paciente, por esta razón también se debe tener en cuenta una evaluación de los síntomas del paciente.

Para la clasificación de los síntomas se recomienda el empleo del test de evaluación del EPOC (CAT), cuyo punto de corte para considerar el tratamiento de los síntomas es 10,61. El uso solo del cuestionario modificado del British Medical Research Council (mMRC), no es recomendado debido a que solo evalúa la disnea y no la totalidad de los síntomas.

Las exacerbaciones se clasifican en leves (tratados con broncodilatadores de acción corta (SABD) solamente), moderados (tratados con SABD más antibióticos y / o corticosteroides orales) o graves (que requirieron hospitalización o visita a la sala de emergencias). Las exacerbaciones están relacionadas con un peor pronóstico y una mayor mortalidad. El mejor predictor de exacerbaciones es haber tenido exacerbaciones previas. Existe una relación entre la severidad de la espirometría y el riesgo de exacerbaciones y de muerte, sin embargo, este dato aislado no tiene suficiente precisión para el pronóstico (28).

5.7 TRATAMIENTO

El enfoque actual del tratamiento de la EPOC, idealmente individualizado para cada paciente y debe intentar alcanzar los siguientes objetivos:

- Frenar la progresión de la enfermedad. En este sentido, abandonar el tabaco es la medida más eficaz para frenar su evolución. Por otra parte, se ha podido demostrar que, en la EPOC grave, con insuficiencia respiratoria crónica, la administración de oxígeno de forma prolongada aumenta la supervivencia de los enfermos, frenando la evolución de la enfermedad.
- Aliviar los síntomas, especialmente la disnea, objetivo que se consigue fundamentalmente con el tratamiento farmacológico. Este tratamiento debe organizarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, la tolerancia del paciente a los fármacos y la respuesta obtenida en cada caso.
- Prevenir o corregir las posibles complicaciones. Básicamente, con el empleo de inmunizaciones y del tratamiento de las exacerbaciones agudas.

5.7.1 Abandono del cigarrillo. El abandono del hábito de fumar tiene la mayor capacidad de influir en la historia natural de la EPOC. Si se dedican recursos y tiempo efectivos a dejar de fumar, se pueden lograr tasas de éxito en el abandono a largo plazo de hasta el 25 % (64).

La terapia de reemplazo de nicotina (goma de mascar de nicotina, inhalador, aerosol nasal, parche transdérmico, tableta sublingual o pastilla) aumenta de manera confiable las tasas de abstinencia de fumar a largo plazo (65) (66). Las contraindicaciones médicas para la terapia de reemplazo de nicotina incluyen infarto de miocardio o accidente cerebrovascular reciente (67) (68), y se recomienda que en cualquier otro caso de evento cardiovascular la terapia se inicie al menos 2 semanas después de este (69).

Se ha demostrado que la vareniclina, bupropión y la nortriptilina aumentan las tasas de abandono a largo plazo (70) (71) (72), pero siempre deben usarse como un componente de un programa de intervención de apoyo en lugar de una única intervención para dejar de fumar. La eficacia de la clonidina está limitada por sus efectos secundarios.

Existe un programa de intervención de cinco pasos (66)(67)(73) proporciona una estrategia útil para ayudar a los pacientes a dejar de fumar. Se debe recordar en todos los casos que la dependencia al tabaco es una enfermedad crónica y por

lo tanto las recaídas son comunes, sin embargo, estas no significan el fracaso del paciente o del médico.

El asesoramiento médico es clave para que el paciente pueda dejar de fumar. Se ha demostrado que incluso con períodos breves (de 3 minutos) de asesoramiento que instan al fumador a dejar de fumar mejoran las tasas de abandono del hábito de fumar (74), además, existe una relación entre la intensidad del asesoramiento y el éxito en la cesación (75).

5.7.2 Vacunación. La vacuna contra la influenza puede reducir las enfermedades graves (como las infecciones del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización) (76) y la muerte en pacientes con EPOC (77)(78). También se ha demostrado una reducción significativa en el número total de exacerbaciones por sujeto vacunado en comparación con aquellos que recibieron placebo (77). Se recomiendan las vacunas que contienen virus muertos o vivos inactivados, ya que son más efectivas en pacientes ancianos con EPOC (79). La aparición de reacciones adversas es generalmente leve y transitoria.

Las vacunas antineumocócicas, PCV13 y PPSV23, se recomiendan para todos los pacientes ≥ 65 años. La PPSV23 también se recomienda para pacientes con EPOC más jóvenes con afecciones comórbidas importantes, incluida la enfermedad cardíaca o pulmonar crónica (80). La vacunación neumocócica polivalente inyectable proporciona una protección significativa contra la neumonía adquirida en la comunidad y una reducción de la probabilidad de una exacerbación de la EPOC.

Se ha demostrado que la PPSV23 reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC <65 años, con un FEV1 $<40\%$ previsto, o comorbilidades (especialmente comorbilidades cardíacas). Se ha demostrado que la PCV13 exhibe al menos la misma o mayor inmunogenicidad que la PPSV23 hasta dos años después de la vacunación en pacientes con EPOC (81).

5.8 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La terapia farmacológica es fundamental para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio. Actualmente existe un gran arsenal farmacológico para tratar el EPOC, sin embargo, cada medicamento que se vaya a utilizar debe ser evaluado individualmente para cada paciente según su disponibilidad, costo, efectos adversos, gravedad de los síntomas y de las exacerbaciones, y comorbilidades.

Beta 2 agonistas: Los Beta 2 agonistas actúan relajando el músculo liso bronquial mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos beta2, lo que aumenta el AMP cíclico y produce un antagonismo funcional de la broncoconstricción. Existen broncodilatadores beta 2 de acción larga (LABA) con una duración del efecto de 12 a 24 horas como el formoterol, indacaterol, y salmeterol, y broncodilatadores beta 2 agonistas de acción corta (SABA) con una duración del efecto de 6 a 8 horas como el fenoterol, levalbuterol, salbutamol y terbutalina.

Los Beta 2 agonistas pueden tener diferentes efectos adversos como taquicardia sinusal en reposo, temblores, hipopotasemia (82), consumo de oxígeno aumentado (83) y potencial de precipitar arritmias en pacientes susceptibles.

Antimuscarínicos: Los antimuscarínicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos M3 ubicados en las vías respiratorias, inhibiendo la broncoconstricción y la secreción de moco. Existen broncodilatadores antimuscarínicos de acción larga (LAMA) con una duración del efecto de 12 a 24 horas como el bromuro de tiotropio, bromuro de glicopirronio y bromuro de aclidinio, y broncodilatadores antimuscarínicos de acción corta (SAMA) con una duración del efecto de 6 a 8 horas como el bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio.

Los antimuscarínicos en general se absorben muy mal y por lo tanto tienen efectos adversos sistémicos reducidos. Entre los efectos adversos que se han reportado están la sequedad de boca (84), sabor metálico amargo y glaucoma agudo en los pacientes que usan soluciones con mascarilla (85).

Metilxantinas: El mecanismo de acción de las metilxantinas no está del todo claro. Se ha planteado que pueden inducir una mejoría en la función de los músculos inspiratorios (86) y la broncodilatación (87)(88) al actuar como inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa. Las metilxantinas más comúnmente usadas son la teofilina y la aminofilina que tienen un periodo de efecto de hasta 24h.

La toxicidad relacionada con la dosis es un problema importante de las metilxantinas debido a que su dosis terapéutica está muy cerca de su dosis tóxica y a que muchos factores influyen sobre su metabolismo. Los principales efectos de alcanzar las dosis tóxicas son arritmias auriculares y ventriculares, palpitaciones, convulsiones de gran mal. Algunos efectos adversos que se alcanzan en las dosis terapéuticas son cefalea, insomnio, náuseas y pirosis.

Combinación de broncodilatadores: La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos y duraciones de acción puede aumentar el grado de

broncodilatación con un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador (89). Las combinaciones de SABA y SAMA son superiores en comparación con cualquier medicamento solo para mejorar el FEV1 y síntomas (90). El tratamiento con formoterol y bromuro de tiotropio en inhaladores separados tiene un impacto mayor en el FEV1 que cualquiera de los componentes por separado (91).

Corticosteroides inhalados: Los corticosteroides inhalados (ICS) más usados en el EPOC incluyen la beclometasona, budesónida, mometasona y la fluticasona. Se ha demostrado que los ICS como monoterapia no modifican a largo plazo la caída del FEV1 ni la mortalidad en pacientes con EPOC (92). Los ICS combinados con broncodilatadores de acción prolongada han demostrado tener mejor eficacia que cualquiera de los dos componentes por separado para mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones (93) (94)

Se ha evidenciado que los pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre periférica mayores a 300cel/ μ L periférica que usan ICS en terapia combinada broncodilatadores tienen una menor tasa de exacerbaciones futuras (95)(96)(97)(98) y los pacientes que tienen recuentos menores a 100cel/ μ L tienen poca o ninguna mejoría en la tasa de exacerbaciones (95). De esta manera los recuentos de eosinófilos en sangre periférica pueden usarse para guiar el tratamiento con ICS en pacientes con EPOC. Los corticosteroides inhalados pueden tener efectos adversos como candidiasis oral, voz ronca, hematomas en la piel y neumonía (92)

Terapia triple inhalada. La terapia de LABA más LAMA más ICS (terapia triple) ha demostrado beneficios significativos comparados con otras terapias farmacológicas. Múltiples estudios han demostrado una mejoría en la función pulmonar y reducción del riesgo de las exacerbaciones (99) (100) y de la mortalidad (101) (102)

Glucocorticoides orales. Los glucocorticoides orales son de gran utilidad en las exacerbaciones agudas ya que reducen el fracaso terapéutico ya que reducen la tasa de fracaso del tratamiento, la tasa de recaída y mejoran la función pulmonar y la disnea (103). No ocurre lo mismo en el tratamiento del EPOC estable ya que no se ha encontrado un equilibrio favorable entre el beneficio y las complicaciones (104).

Existen múltiples efectos adversos atribuidos a la terapia oral con glucocorticoides como hiperglicemia, hipertensión, infecciones, desordenes menstruales, miopatías, entre otros (105).

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) actúan inhibiendo la degradación de la adenina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, con la consecuente reducción de la inflamación. El PED4 más usado es el roflumilast, se ha demostrado su eficacia reduciendo la tasa de exacerbaciones moderadas y severas (106), mejorando la función pulmonar en pacientes tratados con broncodilatadores de acción prolongada (107) y pacientes con combinaciones de LABA/ICS (108).

El roflumilast tiene varios efectos adversos, entre los más frecuentes están la diarrea, náuseas, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos del sueño y dolor de cabeza (109).

5.9 PRONOSTICO

Se han estudiado una variedad de marcadores pronósticos en pacientes con EPOC. Estos marcadores pueden predecir la velocidad de deterioro de la función pulmonar, disminución de la capacidad física, mortalidad y frecuencia de las exacerbaciones.

5.9.1 VEF1: El VEF1 es el parámetro más comúnmente utilizado en el EPOC. Sus valores basales, como su caída anual son poderosos predictores de mortalidad y también de morbilidad (110) (111) (112). De esta manera, uno de los objetivos principales del tratamiento en el EPOC va dirigido a modificar la progresión de la enfermedad, limitando el deterioro funcional. El tabaco es el factor más influyente en el VEF1 y se ha encontrado que dejar de fumar reduce considerablemente la progresión de la caída del VEF1 y el riesgo de mortalidad (113) (114).

5.9.2 Índice BODE: El índice bode es un índice multidimensional que evalúa el riesgo de muerte en los pacientes con EPOC. Evalúa 4 ítems correspondientes a el índice de masa corporal (IMC), FEV1, disnea (medida por la puntuación del Medical Research Council) y la capacidad de ejercicio (distancia de caminata en 6 minutos). El índice BODE ha mostrado superioridad en la predicción de mortalidad comparado con la medición únicamente del FEV1 (115) (116) y también es capaz de predecir la hospitalización (117).

5.9.3 Masa corporal: El IMC es un factor de riesgo independiente en la EPOC. La disminución de la masa corporal se asocia con un aumento de la mortalidad

(118) (119) (120). Una mayor pérdida de peso aumenta el riesgo de mortalidad, mientras que el aumento de peso mejora el pronóstico (121) (122). Por otro lado, el índice de masa libre de grasa (FFMI) ayuda a encontrar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de mortalidad a pesar de su IMC normal (123) y también funciona como un mejor predictor la gravedad de la enfermedad que el IMC al correlacionarse con el grado de disnea crónica, el FEV1 y la relación FEV1/FVC (124).

5.9.4 Hiperreactividad de las vías respiratorias: La hiperreactividad de las vías respiratorias (provocación con metacolina de 4 mg / ml o menos) afecta aproximadamente al 25% de los pacientes con EPOC y se asocia con una disminución más rápida del FEV1 y una mayor mortalidad en comparación con pacientes con ausencia de hiperreactividad de las vías respiratorias (125) (126).

5.9.5 Exacerbaciones agudas: Las exacerbaciones en el EPOC están relacionadas con la mortalidad en cuanto a su gravedad (127), como su frecuencia (128). Por otro lado, la historia de exacerbaciones previas es el mejor marcador pronóstico para tener exacerbaciones frecuentes (2 o más exacerbaciones al año) (129). Desde esta perspectiva es importante prevenir las exacerbaciones en el EPOC. Algunos factores asociados a la exacerbación incrementan el riesgo de mortalidad a largo plazo como son los niveles reducidos de albumina sérica, IMC bajo (130), enfermedad pulmonar avanzada y disfunción de órganos no respiratorios. Otros factores asociados a la exacerbación incrementan la mortalidad intrahospitalaria como son la edad avanzada, la estancia hospitalaria prolongada antes del ingreso en la UCI (131), la disfunción respiratoria grave y la disfunción grave de órganos no respiratorios (131) (132)

5.9.6 Proteína c reactiva: La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que es un predictor sensible, pero no específico, de inflamación. Una PCR elevada se ha asociado con aumento de la morbilidad y mortalidad y disminución de la función pulmonar (133) (134), además el aumento de la PCR a lo largo del tiempo se asocia a una tasa mayor de deterioro en la función pulmonar (134).

5.10 EXACERBACIONES DEL EPOC

5.10.1 Definición: La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), un informe elaborado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), define una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como " un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que está más allá de las variaciones normales del día

a día y conduce a un cambio en la medicación ". Esto generalmente incluye un cambio agudo en uno o más de los siguientes síntomas cardinales: la tos aumenta en frecuencia y gravedad, la producción de esputo aumenta de volumen y / o cambia de carácter, y Aumenta la disnea (18).

Las exacerbaciones son eventos de gran importancia en la historia natural de la enfermedad, pues tienen un impacto negativo en el estado de salud, las tasas de hospitalización, readmisión y progresión de la enfermedad. Se ha descrito que están asociadas al aumento de la inflamación de las vías, producción de esputo y atrapamiento marcado de aire (18). Y otros síntomas asociados son incremento del esputo y purulencia, con aumento de la tos y disnea.

5.10.2 Manifestaciones clínicas: Las manifestaciones clínicas de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) van desde un leve aumento de la disnea o tos productiva hasta la insuficiencia respiratoria por acidosis respiratoria aguda o hipoxemia. Los pacientes presentan síntomas respiratorios de inicio agudo o empeoramiento, como disnea, tos y / o producción de esputo, durante varias horas o días (135) (18).

Los hallazgos físicos asociados con una exacerbación de la EPOC a menudo incluyen sibilancias y taquipnea y puede incluir características de compromiso respiratorio, tales como dificultad para hablar debido al esfuerzo respiratorio, el uso de los músculos accesorios de la respiración, y la pared torácica paradójica movimientos / abdominales (asincronía entre pecho y movimiento abdominal con respiración). Si está presente, la disminución del estado mental podría reflejar hipercapnia o hipoxemia y la asterixis podría indicar un aumento de la hipercapnia. También se debe prestar atención a los hallazgos físicos que puedan sugerir una comorbilidad o un diagnóstico alternativo, como fiebre, hipotensión, crepitantes finos bibasales y edema periférico (18) (135).

5.10.3 Factores de riesgo y desencadenantes: Se han descrito ya varios factores de riesgo y desencadenantes de exacerbaciones de la EPOC, con la ayuda de investigaciones.

5.10.3.1 Tabaquismo y contaminación del aire. El humo del tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC en nuestro medio. Se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores está entre el 25 y el 30%. El riesgo se incrementa a medida que aumenta el consumo de tabaco (número de paquetes/año). Igualmente, el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC (15).

5.10.3.2 Exposición a biomasa. Se ha identificado a la biomasa y otros combustibles para uso en calefacción o cocina en países en vías de desarrollo como factor de riesgo de EPOC en áreas rurales (15).

5.10.3.3 Limitación severa al flujo de aire. En un estudio prospectivo, en el que se siguieron pacientes posteriores a su primera hospitalización debida a exacerbación de EPOC durante 4 años. Y los resultados mostraron una mayor mortalidad se observó en el grupo con limitación grave del flujo de aire. Además, los pacientes de ese grupo tuvieron hospitalizaciones más frecuentes por EPOC. (136).

5.10.3.4 Bronquiectasias. En un metaanálisis de seis estudios observacionales demostró una correlación entre la detección de bronquiectasias en la tomografía computarizada (de alta resolución) en pacientes con EPOC y la frecuencia de exacerbaciones (diferencia de medias ponderada 1,54 veces en el año anterior) (137). Dado que estos pacientes con bronquiectasias tenían más colonización crónica por microorganismos patógenos (odds ratio 7,33) y una mayor tasa de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (odds ratio 3,5), esta coexistencia se considera un mecanismo potencial de exacerbaciones frecuentes.

5.10.3.5 Microorganismos. Los pacientes con EPOC pueden tener evidencia de colonización crónica del tracto respiratorio inferior por bacterias, pero la detección de bacterias en el esputo de pacientes con EPOC no significa que, en general, estos pacientes tengan un mayor riesgo de exacerbaciones. Los estudios más antiguos no encontraron diferencias entre las tasas de aislamiento de bacterias del esputo durante la enfermedad estable y la exacerbación (138). Estudios más recientes encontraron una asociación entre la exacerbación y el aislamiento de una nueva cepa de un patógeno bacteriano (139). Además, la eficacia comunicada del tratamiento con antibióticos a largo plazo con macrólidos para reducir la frecuencia de las exacerbaciones puede sugerir que las bacterias son importantes para la inducción de exacerbaciones, aunque esto es un tema de debate y se necesitan más estudios que traten el tema.

Las infecciones virales son un factor de riesgo aún más importante para las exacerbaciones de la EPOC. Un estudio de casos y controles encontró patógenos respiratorios virales con más frecuencia en las muestras respiratorias de pacientes hospitalizados con EPOC exacerbada que en pacientes de control (56% frente a 19%) (140). Los virus detectados con mayor frecuencia fueron picornavirus (36%), seguidos de influenza A (25%), virus respiratorio sincitial (22%) y parainfluenza (10%). Una revisión de 24 estudios de infecciones virales en las exacerbaciones de la EPOC (de 2001 a 2015) mostró tasas de detección de virus en muestras respiratorias del 22 al 64% (141). La investigación del impacto de la estacionalidad en la frecuencia de exacerbación de la EPOC en el estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) mostró un aumento de casi el doble en los meses de invierno tanto en las regiones del norte como en el

sur, mientras que en los trópicos no se produjo ningún patrón estacional (142). Los autores sospecharon que una mayor exposición a infecciones virales podría ser un factor contribuyente.

5.10.3.6 Biomarcadores. Se han probado muchos biomarcadores potenciales con el objetivo de predecir el desarrollo de exacerbaciones. El COPD Foundation Biomarker Qualification Consortium mostró que los pacientes con niveles elevados de fibrinógeno tenían un riesgo casi dos veces mayor de muerte por cualquier causa durante 3 años (143). Esto llevó a que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos calificara el fibrinógeno plasmático como un biomarcador pronóstico para la mortalidad por todas las causas y las exacerbaciones de la EPOC.

Un estudio publicado más recientemente probó ~90 biomarcadores de las dos cohortes de pacientes SPIROMICS (Subpoblaciones y medidas de resultados intermedios en el estudio de EPOC) y COPDGene (Epidemiología genética de la EPOC) (144). Aunque dentro de cada cohorte un subconjunto de biomarcadores se asoció con exacerbaciones, la replicación en las dos cohortes fue deficiente. El fibrinógeno no fue un biomarcador predictivo de exacerbación en SPIROMICS ni COPDGene. Los únicos dos biomarcadores sanguíneos que predicen futuras exacerbaciones graves fueron decorina y α_2 -macroglobulina. Los autores concluyeron que estos biomarcadores sanguíneos tenían poco valor aditivo.

Otro parámetro de estudio ampliamente examinado es el recuento de eosinófilos. Un recuento alto de eosinófilos en sangre se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones de la EPOC (145). En consecuencia, otros estudios encontraron asociaciones entre el tratamiento con corticosteroides o su abstinencia y el recuento de eosinófilos. En pacientes con recuentos elevados de eosinófilos, hubo más exacerbaciones por año: cuanto mayor era el recuento de eosinófilos, más exacerbaciones (146). Este aumento de la tasa de exacerbaciones podría reducirse con un corticosteroide inhalado. Se observó un resultado similar en un análisis *post hoc* del estudio WISDOM (Retirada de esteroides inhalados durante el manejo optimizado del broncodilatador) (147).

Pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre > 300 células · μ L tuvo una tasa de exacerbaciones más alta después de la suspensión completa de los corticosteroides inhalados. Los resultados de los estudios prospectivos con estratificación de pacientes basada en el recuento de eosinófilos en sangre deben esperarse antes de poder recomendar el recuento de eosinófilos para un uso más amplio.

5.10.3.7 Exacerbaciones previas. Las exacerbaciones previas de la EPOC tienen un impacto en el curso a largo plazo de la enfermedad. En un estudio (148), el riesgo de una exacerbación grave posterior aumentó tres veces después de la segunda exacerbación grave y 24 veces después de la décima, en relación con la primera. Además, el tiempo medio desde una hasta la siguiente exacerbación hospitalizada disminuyó con el número de exacerbaciones previas.

5.10.3.8 Comorbilidades. La mayoría de los pacientes con EPOC tienen comorbilidades. Las cinco comorbilidades más prevalentes son hiperglucemia, aterosclerosis, hipertensión, dislipidemia y osteoporosis. La importancia de las diferentes comorbilidades para la hospitalización y la mortalidad se ha presentado en los “comorbidomas” (149) (150).

5.10.4 Fenotipos: Existe heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la EPOC, los resultados y las respuestas al tratamiento. Estas diferencias se pueden utilizar para clasificar la EPOC en fenotipos específicos que se pueden utilizar para orientar las decisiones terapéuticas. (3) Las exacerbaciones en la EPOC han demostrado ser variado de manera similar, con diferentes patologías y pronósticos, y responden a diferentes estrategias de gestión.

Muchas exacerbaciones de la EPOC implican infecciones respiratorias bacterianas o virales y, a pesar de la resolución de la infección, se ha demostrado que tienen un efecto sostenido sobre el estado de salud.

En un estudio de fenotipos de exacerbación de la EPOC, Bafadhel identificaron distintos subtipos que estaban relacionados predominantemente con infecciones bacterianas o víricas o recuentos elevados de eosinófilos y se asociaron con el 55%, 29% y 28% de las exacerbaciones, respectivamente (3). Éstos eran clínicamente indistinguibles, pero podían identificarse a nivel biológico mediante el uso de biomarcadores. Se demostró que el recuento de eosinófilos en sangre periférica es un biomarcador válido para las exacerbaciones asociadas a eosinófilos en el esputo a diferencia de los fenotipos bacterianos y eosinofílico, la infección viral rara vez se detectó en el estado estable, lo que sugiere una fuerte asociación de infecciones virales con exacerbaciones. Los pacientes con EPOC y evidencia de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias responden bien a la terapia con corticosteroides. (3) Por lo tanto, los biomarcadores pueden ser informativos para identificar fenotipos de EPOC que responderán a los antibióticos o al tratamiento antiinflamatorio al inicio de una exacerbación.

5.10.5 Clasificación: Debe determinarse el grado de gravedad de la exacerbación para definir el entorno de tratamiento. Sin embargo, un sistema de clasificación de la gravedad consensual y universal para una exacerbación aún falta y no existen criterios establecidos para la evaluación de la gravedad en los

pacientes menos gravemente enfermos, que no requieren la atención hospitalaria.

La escala de gravedad de la American Thoracic Society / European Respiratory Society se puede utilizar en la evaluación de las exacerbaciones:

- El paciente de nivel I (leve) se trata en casa.
- El paciente de nivel II (moderado) requiere hospitalización.
- la exacerbación de nivel III (grave) conduce a insuficiencia respiratoria, una de las indicaciones de cuidados intensivos.

Existen otras escalas de gravedad, p. Ej., En las exacerbaciones leves el paciente es tratado en el domicilio, en las exacerbaciones moderadas se medica al paciente con corticosteroides sistémicos, antibióticos o ambos, y las exacerbaciones graves requieren hospitalización o tratamiento de emergencia. Yawn y col. proponen un algoritmo para el manejo de exacerbaciones de diferente gravedad.

Las recomendaciones GOLD 2020(18) clasifican las exacerbaciones en

- leves: tratadas solo con broncodilatadores de acción corta, SABD.
- moderadas: tratadas con SABD más antibióticos y / o corticosteroides orales.
- graves: el paciente requiere hospitalización o visita la sala de emergencias; estas exacerbaciones también pueden estar asociadas con insuficiencia respiratoria aguda,
- muy graves: si requieren ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Las posibles indicaciones para la evaluación de la hospitalización se centran en la insuficiencia respiratoria aguda, síntomas graves como empeoramiento repentino de la disnea de reposo, frecuencia respiratoria alta, disminución de la saturación de oxígeno, confusión y somnolencia, falta de respuesta al tratamiento médico inicial, presencia de comorbilidades graves y apoyo domiciliario insuficiente. El protocolo del NHS para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC en atención primaria también recomienda la derivación a un hospital en las exacerbaciones graves, ya que los pacientes deben ser evaluados por un especialista en entornos adecuados. Un estudio propone que la CAT proporciona una puntuación fiable, con puntuaciones que aumentan en el momento de la exacerbación y reflejan su gravedad.

Para los pacientes que están hospitalizados, las guías GOLD 2017 proponen diferenciar a los que tienen y sin insuficiencia respiratoria y, entre los primeros,

a los que tienen y no tienen una enfermedad potencialmente mortal. Es una clasificación simple, sin embargo, de utilidad operativa limitada

El panel recomienda que una clasificación útil debería incluir características de las características basales de la enfermedad, así como características del empeoramiento clínico.

5.10.6 Tratamiento: El tratamiento de las exacerbaciones de EPOC tiene como objetivo minimizar el impacto negativo de la exacerbación en curso y prevenir el desarrollo de futuros eventos. El tratamiento de esta depende de la gravedad de la exacerbación y/o la gravedad de la enfermedad subyacente. Una exacerbación se puede tratar ambulatoriamente o hospitalariamente. Como dato importante tenemos que tener en cuenta que el 80% de esta se tratan de forma ambulatoria.

Entonces para definir si es hospitalario o ambulatoria vamos a tener en cuenta las indicaciones de la siguiente tabla planteadas por la Guía GOLD 2020(18).

Tabla 1. Indicaciones de hospitalización en EAPOC

- *Síntomas graves como el empeoramiento súbito de la disnea en reposo, frecuencia respiratoria elevada, disminución de la saturación de oxígeno, confusión, somnolencia.*
- *Insuficiencia respiratoria Aguda*
- *Aparición de nuevos signos físico (por ejemplo, cianosis, edema periférico)*
- *Falta de respuesta de una exacerbación al tratamiento médico inicial.*
- *Presencia de comorbilidades graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias de nueva aparición, etc)*
- *Apoyo domiciliario insuficiente.*

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Internet]. 2020.

Ya teniendo en cuenta donde se hará en manejo del paciente se debe clasificar para enfocar el tratamiento farmacológico según GOLD (18). Las exacerbaciones se clasifican en

- Leves: basta con la administración de broncodilatadores de acción corta.
- Moderadas: además se requiere un antibiótico y/o glucocorticoide oral.
- Graves: el enfermo requiere hospitalización o visita a una unidad de atención a demanda.

En enfermos hospitalizados las exacerbaciones son heterogéneas, y según la guía GOLD 2020(18) es importante tener en cuenta que debemos dividirla o clasificarlas según su clínica y signos en función del estado clínico de la siguiente forma.

- Sin insuficiencia respiratoria: frecuencia respiratoria 20-30/min, sin uso de músculos respiratorios accesorios, sin alteraciones del estado mental, hipoxemia que mejora con la administración del oxígeno (28-35 %), sin aumento de la PaCO₂
- Con insuficiencia respiratoria sin riesgo vital: frecuencia respiratoria >30/min, uso de músculos respiratorios accesorios, sin alteraciones del estado mental, la hipoxemia mejora con la administración de oxígeno (25-30 %) con máscara de Venturi, PaCO₂ aumentado en relación con el valor inicial o >50-60 mm Hg.
- Con insuficiencia respiratoria de riesgo vital: frecuencia respiratoria >30/min, uso de músculos respiratorios accesorios, alteraciones del estado mental, hipoxemia que no mejora con la administración de oxígeno con máscara de Venturi o que requiere FiO₂ >40 %, PaCO₂ aumentado en relación con el valor inicial o >60 mm Hg o se presenta acidosis (pH <7,25).

Tabla 2. Tratamiento de EAPOC

Intervención	Notas
Broncodilatadores	<ul style="list-style-type: none"> – En todos los enfermos aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración de los broncodilatadores de acción corta – Administrar un SABA como fármaco de primera línea, con o sin SAMA – En caso de necesidad utilizar un espaciador o nebulizador que emplea aire.
Glucocorticoide inhalado	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar en la mayoría de los enfermos (salvo en las exacerbaciones más leves), a dosis de 40 mg de prednisona durante 5-7 días.
Antibiótico	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar en todos los enfermos con un aumento del volumen del esputo, presentar características purulentas e intensificación de la disnea (bastan 2 de

	<p>los síntomas enumerados, si uno de ellos es el cambio del carácter al purulento), y además en enfermos que requieren ventilación asistida</p> <p>– Duración de la antibioticoterapia: 5-7 días</p>
<p>Ventilación no invasiva</p>	<p>– Método de ventilación asistida de preferencia en enfermos con insuficiencia respiratoria aguda</p> <p>– Indicaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Acidosis respiratoria ($\text{PaCO}_2 > 6,0$ kPa o 45 mm Hg y pH en sangre arterial $< 7,35$) 2) Disnea intensificada con síntomas sugerentes de fatiga de los músculos respiratorios y/o trabajo respiratorio aumentado, tales como uso de músculos respiratorios accesorios, movimientos paradójicos de la diafragma o tiraje intercostal 3) Hipoxemia que se mantiene a pesar de la oxigenoterapia
<p>Actuación adicional en enfermos hospitalizados</p>	<p>– Gasometría y radiografía de tórax</p> <p>– En caso de necesidad oxigenoterapia, SpO_2 objetivo 88-92 % (es necesario el control gasométrico para evaluar la PaCO_2)</p> <p>– Seguimiento del balance de líquidos</p> <p>– En caso de indicación, administración subcutánea de heparina para la profilaxis embólica</p> <p>– Identificación y tratamiento de enfermedades concomitantes (indicados en todos los enfermos, no solo los hospitalizados)</p>

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Internet]. 2020.

5.10.6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las tres clases de medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia para las exacerbaciones de la EPOC son los broncodilatadores, los corticosteroides y los antibióticos.

Beta 2 agonistas. Agonistas adrenérgicos de acción corta beta inhalados (por ejemplo, albuterol, levalbuterol) son el pilar del tratamiento para una exacerbación aguda de la EPOC debido a su rápido inicio de acción y la eficacia en la producción de broncodilatación. En el caso de los pacientes tratados en casa, estos medicamentos suelen administrarse mediante un inhalador de dosis medida (MDI) con un dispositivo espaciador y pueden combinarse con un agente anticolinérgico de acción corta (p. Ej., Ipratropio) (18,135).

Anticolinérgicos. El bromuro de ipratropio, un agente anticolinérgico de acción corta inhalado (también conocido como agente muscarínico de acción corta) es un broncodilatador eficaz para las exacerbaciones de la EPOC y se utiliza a menudo en combinación con agonistas beta adrenérgicos de acción corta inhalados (135).

La dosis habitual de ipratropio para una exacerbación aguda de la EPOC es de dos inhalaciones con inhalador de dosis medida (MDI) cada cuatro a seis horas. Las dosis habituales de albuterol e ipratropio combinados son dos inhalaciones con MDI cada cuatro a seis horas O una inhalación con un inhalador de niebla suave (SMI, Respimat) cada seis horas (18).

Glucocorticoides orales Terapia con glucocorticoides sistémica parece tener un pequeño pero beneficioso efecto en pacientes ambulatorios con exacerbaciones de EPOC. Las directrices actuales, que sugieren el uso de una dosis equivalente a 40 mg de prednisona al día durante cinco días. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis más alta o de un curso más prolongado según la gravedad de la exacerbación y la respuesta a cursos previos de glucocorticoides (18).

Las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) recomiendan utilizar el equivalente a 40 mg de prednisona una vez al día para la mayoría de las exacerbaciones de la EPOC. Los regímenes de uso frecuente varían desde prednisona 30 a 60 mg, una vez al día, hasta metilprednisolona 60 a 125 mg, dos a cuatro veces al día, dependiendo de la gravedad de la exacerbación (18,135).

Antibióticos. Para tratar de maximizar el beneficio de la terapia con antibióticos, muchas pautas de práctica clínica recomiendan la terapia con antibióticos solo para aquellos pacientes que tienen más probabilidades de tener una infección bacteriana o están más enfermos (135).

Las guías GOLD recomiendan antibióticos para pacientes moderados o graves con exacerbaciones de la EPOC que tienen tos y purulencia del esputo aumentadas (18). Variamos ligeramente de las pautas GOLD en nuestras prácticas clínicas:

- ✓ Recomendamos antibióticos en pacientes ambulatorios con una exacerbación moderada o grave de la EPOC, que se define por tener al menos dos de estos tres síntomas: aumento de la disnea, aumento del volumen de esputo o aumento de la purulencia del esputo.
- ✓ Nosotros no iniciar la terapia con antibióticos en pacientes cuya exacerbación es leve, que definimos como tener sólo uno de estos tres síntomas y no requieren hospitalización.

El régimen de antibióticos inicial debe apuntar a posibles patógenos bacterianos (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae* en la mayoría de los pacientes) y tener en cuenta los patrones locales de resistencia a los antibióticos(135).

5.11 EOSINOFILOS

5.11.1 Definición: Los eosinófilos son células derivadas de la médula ósea del linaje de granulocitos. Tienen una vida media aproximada de 8 a 18 horas en el torrente sanguíneo y residen principalmente en tejidos (151) donde pueden persistir durante al menos varias semanas. Sus funciones son multifacéticas e incluyen la presentación de antígenos; la liberación de mediadores derivados de lípidos, péptidos y citocinas para la inflamación aguda y crónica; respuestas a la eliminación de helmintos y parásitos mediante la desgranulación; y respuestas inmunes homeostáticas en curso. Pueden ser parte del medio celular general en neoplasias malignas y afecciones autoinmunes y trastornos del tejido conectivo, y también se encuentran en entidades menos caracterizadas.

Los eosinófilos se diferencian en la médula ósea de progenitores mieloides multipotenciales CD34 + derivados de células madre en respuesta a una serie de citocinas eosinofilopoyéticas derivadas de células T y factores de crecimiento que incluyen IL-3, GM-CSF e IL-5. Estas citocinas afectan el linaje de eosinófilos en tres niveles diferentes que incluyen:(152) compromiso, proliferación y

diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, (153) cebado, activación y supervivencia en la sangre y los tejidos para mejorar las actividades funcionales, y (154) el reclutamiento y el tejido localización.

5.11.2 ¿Como medirlos y cuales son sus niveles normales?. La concentración de eosinófilos en sangre se informa como un recuento absoluto (células / μ L) o como un porcentaje del total de leucocitos; Los estudios muestran que estos dos métodos de cuantificación son concordantes (3,146). Las concentraciones de eosinófilos en los pulmones también se pueden medir usando esputo inducido o líquido de lavado bronco alveolar (BAL), o cuantificando eosinófilos en una biopsia de tejido pulmonar. (155) Los recuentos se informan como el porcentaje de eosinófilos del total de leucocitos en el esputo (156) y el líquido BAL, (157) mientras que la cuantificación de eosinófilos en las muestras de biopsia se expresa por área específica de tejido (157). Es de destacar que estos recuentos de eosinófilos reflejan los niveles generales y no consideran la activación de eosinófilos.

Estudios recientes han informado una mediana del recuento de eosinófilos en sangre del 2,4% (del total de leucocitos) en una población general no seleccionada y recuentos absolutos de células de eosinófilos en sangre de 100 a 200 células / μ L en individuos sanos (158).

5.11.3 Eosinofilos en sangre y EPOC:: Los pacientes con EPOC presentan inflamación en las vías aéreas tanto en el estado estable como en las exacerbaciones y se ha evidenciado que hasta un 40% de los pacientes con EPOC estable presentan inflamación de predominio eosinofilia demostrada en el esputo.

Existe una falta de consenso sobre los umbrales apropiados utilizados para definir la inflamación eosinofílica en la EPOC. Debido a que el número de eosinófilos difiere durante la enfermedad estable, las exacerbaciones y después del tratamiento, (155) el umbral utilizado puede depender del diseño y los resultados del estudio. Además, los recuentos de eosinófilos en sangre de los individuos fluctúan durante un período de 24 horas (159,160). Por lo tanto, es poco probable que se recomiende un único umbral para guiar todas las decisiones de tratamiento.

En los últimos años se ha demostrado también su importancia en las exacerbaciones, estudios evidenciaron la presencia de un fenotipo eosinófilo en esputo y sangre durante las exacerbaciones de EPOC que variaba entre 1/3 a 1/4 de los pacientes (4)(5)(6). Y debido a esta evidencia se ha planteado que los niveles de recuento de eosinófilos en sangre pueden utilizarse como

biomarcadores para predecir la gravedad de la enfermedad, respuesta a tratamientos, mortalidad, estancia hospitalaria y el riesgo de exacerbaciones futuro; pero esto es reciente y aun controvertido, pues los resultados entre algunos estudios son discordantes.

Los eosinófilos son mediadores de la inflamación en muchos pacientes con EPOC. Aunque no se ha establecido firmemente un umbral ampliamente aceptado para definir la inflamación eosinofílica en el contexto de la EPOC, los recuentos elevados de eosinófilos se han asociado con una función pulmonar reducida y un mayor riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC que tienen evidencia de inflamación eosinofílica generalmente responden mejor al tratamiento con CSI. El aumento de los recuentos de eosinófilos en sangre puede ser un sustituto aceptable de la eosinofilia de las vías respiratorias y puede servir como un biomarcador de fácil acceso para la respuesta al tratamiento con CSI en la EPOC.

El papel de la inflamación eosinofílica en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no está tan claro como en el asma, pero recientemente ha atraído una gran atención. Muchos estudios han relacionado los niveles elevados de eosinófilos en sangre y las exacerbaciones de la EPOC con eventos posteriores. Los resultados de estos estudios son algo ambiguos, ya que algunos investigadores lo han relacionado con una mayor tasa de exacerbaciones otros con exacerbaciones menos frecuentes (3) (161) y algunos no han informado de ninguna relación (146) (162).

Los eosinófilos bajos en sangre también se han asociado con una estancia hospitalaria más prolongada (145) (158) y un mayor riesgo de mortalidad (158), sin embargo, algunos no han mostrado diferencias en la mortalidad (163). Más recientemente, también ha habido un interés creciente en investigar la asociación entre los eosinófilos en sangre y la respuesta a los esteroides sistémicos durante una exacerbación aguda de la EPOC (164), y los estudios han utilizado el recuento de eosinófilos en sangre para guiar el tratamiento con esteroides (165).

La asociación entre exacerbaciones eosinofílicas y riesgo a largo plazo de reingresos y mortalidad en pacientes con EPOC ha sido poco descrita. Estudios anteriores intentaron abordar esta cuestión, pero la mayoría de ellos han utilizado eosinófilos en sangre durante el estado estable (10), o han seguido a los pacientes durante un breve período de tiempo (18) (166). Por lo tanto, se necesitan más pruebas sobre los resultados a largo plazo de los eosinófilos en sangre elevados en el momento de una exacerbación, en poblaciones de pacientes clínicamente representativas.

5.11.4 UTILIDAD COMO BIMARCADOR

En lo que respecta al papel de los eosinófilos en sangre en las exacerbaciones de EPOC, se han encontrado los siguientes resultados que abarcan los hallazgos más importantes respecto a su utilidad.

- Falta de consenso sobre los umbrales apropiados utilizados para definir la inflamación eosinofílica en la EPOC. Debido a que el número de eosinófilos difiere durante la enfermedad estable, las exacerbaciones y después del tratamiento
- Estudios han logrado encontrar que el recuento de eosinófilos en sangre periférica mostró ser predictor del recuento de eosinófilos en esputo (sensibilidad = 60%, especificidad = 76%) (2).
- Se ha utilizado los recuentos sanguíneos de eosinófilos como un biomarcador en la respuesta a ICS. Y los resultados han mostrado beneficios que incluían la mejora de la función pulmonar, la calidad de vida y una menor frecuencia de exacerbación en pacientes con EPOC que tenían recuentos sanguíneos de eosinófilos superiores al 3%, y eran tratados con ICS. (10)
- Eosinófilos en sangre mayores a 300-340 cel/ μ L aumenta el riesgo de exacerbación. (8,9)
- Se encontró en un estudio que aquellos con recuentos de eosinófilos en sangre mayores a 340 cel/ μ L presentaban mayor riesgo de exacerbaciones moderadas y severas, así mismo se encontró que las personas con recuentos de eosinófilos en sangre mayores a 340 cel/ μ L eran mayormente hombres y presentaban un peor compromiso espirométrico y sintomático. (9).
- El recuento alto de eosinófilos en sangre en pacientes con exacerbación de EPOC se ha asociado a menos necesidad de ventilación no invasiva, estadía hospitalaria más corta y menor mortalidad hospitalaria, en comparación con el grupo no eosinofílico (6).
- Se asoció la eosinofilia se asoció con un mayor riesgo de reingreso relacionado con EPOC a los 12 meses y un tiempo más corto hasta el primer reingreso relacionado con la EPOC. (12)
- En un estudio se encontró que la mortalidad a los seis meses fue similar en Pacientes con eosinofilia vs no eosinofílicos (14,2% y 15,2%, respectivamente); sin embargo, la duración de la estancia hospitalaria y la tasa de reingreso fueron más largas y más altas en el grupo no eosinofílico (11).
- En un estudio de pacientes con exacerbación de EPOC se evidenció que aquellos con eosinofilia $\geq 2\%$ o ≥ 300 células / μ L tiene una estadía significativamente más corta (5 días) y una tasa de fracaso temprana del tratamiento reducida (10.3%) en comparación con pacientes que no tenían eosinófilos elevados (7 días y 27,4%, respectivamente); sin embargo, la recaída fue significativamente más frecuente en el grupo eosinofílico. (6).

- En otro estudio de pacientes con exacerbación de EPOC se encontró que el grupo eosinofílico tenía menos necesidad de ventilación no invasiva, estadía hospitalaria más corta y menor mortalidad hospitalaria, en comparación con el grupo no eosinofílico. Sin embargo, los grupos eosinófilos y no eosinófilos mostraron riesgos similares de reingreso. La mortalidad a tres años fue alta en ambos grupos, aunque menor en el grupo eosinófilo (5).

Las diferentes investigaciones se han centrado en encontrar la utilidad y significado del recuento de eosinófilos en sangre periférica en los pacientes con exacerbación de EPOC de pacientes con la finalidad de utilizarse como biomarcador pronóstico (corto plazo, describiendo la tasa de fracaso terapéutico, la estancia hospitalaria y posibilidad de recaídas y de futuras exacerbaciones) y de buena respuesta a los corticosteroides orales en comparación a los pacientes sin recuentos altos. Es importante resaltar que, a pesar de ser sensible, específico y costo eficiente está sujeto a errores de interpretación, pues existen muchos factores que pueden alterar los recuentos de eosinófilos en sangre periférica.

5.12 EOSINOFILOS Y PARASITOSIS

5.12.1 Eosinofilos: Los eosinófilos son leucocitos polimorfonucleares, de núcleo comúnmente bilobulado, cuyo tamaño en fresco y tras tinción oscila entre 9 μm y 12 a 18 μm de diámetro, respectivamente, que se diferencian del resto de leucocitos polinucleares por presentar, tras tinción vital (Giemsa), granulaciones específicas intracitoplasmáticas, de color anaranjado, de 0.2 a 0.7 μm .

La proporción de eosinófilos en sangre periférica no es constante y guarda relación con la edad, el sexo y el ritmo nictameral. Así, en los recién nacidos, el recuento de eosinófilos es superior al observado en los restantes grupos de edad (5 a 8% frente al 1 a 3%) y en los adultos es superior en la mujer que, en el hombre, sobre todo en la primera fase del ciclo menstrual y durante el embarazo; además, se observan variaciones nictamerales, asociadas a las secreciones corticoadrenales, que determinan que la proporción de eosinófilos en sangre periférica sea máxima al anochecer. No obstante, todo incremento de la proporción de eosinófilos debe diferenciarse de las variaciones relativas dependientes del recuento de leucocitos, siendo por lo tanto aconsejable la realización de recuento diferencial en hemo citómetro.

Los eosinófilos se caracterizan funcionalmente por: i) actuar como células fagocitarias, ii) intervenir en los fenómenos de citotoxicidad celular dependiente

de anticuerpos, y iii) participar en el control de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Indirectamente, su intervención en un determinado proceso es demostrable por la observación de cristales de Charcot-Leyden en las muestras biológicas (heces, secreción respiratoria, granuloma eosinófilo, etc.).

Se considera que existe eosinofilia periférica cuando el recuento de eosinófilos es igual o superior a $0,5 \times 10^9$ células/L y la eosinofilia puede ser arbitrariamente clasificada como baja o discreta (menos de $1,0 \times 10^9$ /L), moderada (entre $1,0$ y $3,0 \times 10^9$ /L) y elevada (más de $3,0 \times 10^9$ /L). El espectro etiológico de las eosinofalias es amplio y reconocen orígenes infecciosos, alérgicos, cutáneos, pulmonares, hematológicos, entre otros (167).

5.12.2 Papel de los eosinofilos en las parasitosis: La función y características del eosinófilo en infecciones parasitarias se ha esclarecido recientemente. Se ha visto que estas células en presencia de antígenos parasitarios poseen un tiempo de generación medular menor y emergen desde la médula en 18 horas. Además, se ha comprobado que expresan un mayor número de receptores Fc para IgE, IgG y complemento (C3b, C4), lo cual sería una evidencia de que el parásito influye en la maduración celular (168).

Acerca de su función, hay evidencias que indican su tendencia a la destrucción y/o al daño de los parásitos, hecho observado a la microscopía electrónica con la demostración de eosinófilos adheridos a la superficie de larvas de *S. mansoni*, descargando su contenido citoplasmático al evaginar su membrana produciendo fracturas y lesiones de los tegumentos del parásito, no permitiéndole la sobrevivida. Una situación semejante ocurre al enfrentar eosinófilos con larvas de *T. spiralis*, pero en este caso, para ejercer su efecto parasiticida deben contar con la presencia de anticuerpos y complemento. Efectos similares se han observado en *Onchocerca volvulus* y *Trypanosoma cruzi*. Además, el eosinófilo es capaz de producir daño por complejos antígeno-parásito y anticuerpos IgG e IgE. Comprometidos en el daño parasitario están la proteína básica mayor y radicales superóxidos, que llevan a cabo su efecto paratisida, debiendo contar con la presencia de C3 (168).

Los helmintos tisulares son los principales parásitos causantes de eosinofilia leve a moderada y su etiología incluye *Angiostrongylus costaricensis*, *Hymenolepis*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stectoralis*, *Trichinella*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Gnathostoma*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*, *Schistosomas*, *Fasciola hepática*, *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus* y *Fasciolopsis buski*. Otros helmintos de alta prevalencia como *Trichuris trichuria* y *Enterobius vermicularis* podrían causar eosinofilia leve o ausente. Algunos protozoos también pueden causar eosinofilia, aunque no es tan común, y los

agentes etiológicos incluyen *Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis* y *Sarcocystis* (169).

La parasitación por helmintos induce, tras un período de latencia de duración variable, una leucocitosis con neutrofilia y posterior eosinofilia que evoluciona describiendo una curva (curva de Lavier), característica de cada helmintiasis, paralela al recuento de leucocitos, que se caracteriza por un aumento paulatino, posterior estabilización y disminución rápida al principio, lenta después, del recuento de eosinófilos (168).

El recuento de eosinófilos en las helmintiasis está influenciado por varios factores, incluidos el número de vermes albergados (entre más vermes, habrán más eosinófilos), la adaptación de la especie parásita (cuanto más adaptado está el parásito al hombre menos prolongada es la eosinofilia periférica), el ciclo biológico endógeno (cuando los ciclos larvarios son de migración tisular, más elevada y prolongada es la eosinofilia), las reinfecciones y/o sobreinfecciones (determinan una curva que evoluciona más rápidamente y cuyo acmé es menos elevado) y el tratamiento con corticoides sistémicos (producen una disminución de la eosinofilia) (168).

5.12.3 Prevalencia de las parasitosis: La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en el 2018, el 25% de la población mundial estaba infectada con parásitos, específicamente del grupo perteneciente a los helmintos, afectando sobre todo a países subdesarrollados (170).

Entre los helmintos que infectan a los seres humanos, un grupo denominado geo helmintos toma gran importancia debido a su alta prevalencia a nivel global. Estos se caracterizan por transmitirse tras la ingestión de comida contaminada por el suelo y comprenden las especies *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria* y uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*). Su transmisión es favorecida en las regiones tropicales y subtropicales debido a una humedad y temperatura ambiental adecuada, así como la pobreza y suministro de agua y saneamiento inadecuados (171).

Según el reporte de la tercera reunión mundial de socios para el control de parásitos publicado por la organización mundial de la salud en el año 2005, se estimó una prevalencia de infecciones por helmintos de 807-1221 millones de casos por *Ascaris lumbricoides*, 604-795 millones de casos por *Trichuris trichuria*, 576-740 millones de casos por uncinarias y 30-100 millones de casos por *Strongyloides stectoralis* en todo el mundo (172)

Respecto a las parasitosis, es difícil estimar con exactitud su prevalencia en la población adulta, debido a que la mayoría de estudios son realizados en la población infantil. Así, por ejemplo, en un país desarrollado como España en 2010 en una población de 64200 niños de 3 a 11 años se calculó una prevalencia de parasitosis del 27,4%, de los cuales los nematodos representaban el 9% de los casos (173).

Otros estudios en el continente europeo muestran que la prevalencia de infecciones parasitarias varía en cuestión del país que se está tratando. Así, por ejemplo, algunos estudios han encontrado una prevalencia de áscaris del 1% en la población de adultos y niños de Albania (174), del 4% en adultos y niños de Armenia (175), del 15% en niños de Polonia (176) y hasta el 69% en adultos y niños de Turquía (177). Otros parásitos estudiados como *Trichinella* spp. encuentra una distribución similar en la prevalencia en estos países siendo del 12% en la población de adultos y niños de Albania (174), del 1% en adultos y niños de Armenia (175), del 8% en niños de Polonia (178) y hasta el 65% en adultos y niños de Turquía (177).

También se han descrito prevalencias de *Enterobius vermicularis* del 26% en adultos y niños de Armenia (175), del 13% en niños de Italia (179) y del 15% en adultos y niños de Polonia (180). La prevalencia de toxocariasis es del 10 al 31% en niños de Polonia (181), y la prevalencia de estrongiloidiasis es del 12% en adultos en España (182)(183). En cuanto a infecciones por teniosis se ha determinado que su prevalencia en Europa occidental es tan baja como 0,01% (184) y en Europa oriental oscila entre el 0 y 4,9% (185)

En cuanto a la región de América Latina y el Caribe, un estudio realizado por la organización panamericana de la salud en 2011 determinó en población escolar y preescolar una prevalencia del 20%, pudiendo llegar hasta el 50% dependiendo de la subregión y el grupo etario (186).

Un metaanálisis publicado en el 2013 calculó la prevalencia para la región de Sur América basándose en información publicada desde el año 1952 hasta el 2011 (más del 80% después del 2000). El estudio calculó una prevalencia de infección por helmintos en Sur América del 15,6% para *Ascaris lumbricoides*, del 12,5% para *Trichuris trichiuria* y del 11,9% para uncinarias (187).

En 2013 otro estudio realizado por la organización panamericana de la salud calculó una prevalencia de parasitosis estimada para Colombia del 26% en niños en edad escolar (188).

En 2008 en Colombia, en un corregimiento de la ciudad de Santa Marta, se publicó un estudio en una población de 382 personas y se encontró una prevalencia de parasitosis por edad del 90 % en el rango de edad de 0-5 años, 98% en el de 5-14 años, 93% en el de 15-44, 87% en el de 45-60 años y 89% en los mayores de 60. Entre los helmintos más frecuentes se encontraron *Ascaris lumbricoides* en el 56% de los casos, *Trichuris trichuria* en el 53%, y con una prevalencia <7% uncinarias, *Hymenolepis nana*, *Strongyloides stectoralis*, *Taenia solium* y *Enterobius vermicularis* (189).

En el año 2015 se publicó un estudio realizado en el municipio de Coyaima, Tolima, en el cual se analizaron muestras de materia fecal de 208 niños del área rural y urbana y se encontró una prevalencia de parasitosis del 96%, de los cuales el 25% correspondió a helmintos. Los helmintos más frecuentemente encontrados fueron *Ascaris lumbricoides* en el 13,9% de los casos, *Trichuris trichiura* en el 5,8% y Uncinarias en el 5,6% (190)

En un estudio publicado en 2015 se recolectaron 411 muestras de materia fecal de niños de 1 mes a 10 años de edad del área metropolitana de Barranquilla, Colombia, y se encontró una prevalencia de parasitosis intestinal del 45,3%. El 9,2% de los casos correspondían a helmintos y en orden de frecuencia correspondieron a *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis* y *Hymenolepis nana* (191).

En la encuesta nacional de parasitismo publicada en el 2015 por el ministerio de salud en la población escolar de las diferentes regiones del país se encontró una prevalencia nacional de infección por helmintos del 29,6%. Las regiones del país con mayor prevalencia correspondieron a La Amazonia con 81,6% y la Sierra Nevada de Santa Marta con 74%. Las especies encontradas más frecuentemente fueron *Trichuris trichiura* (18,4%), seguido de *Ascaris lumbricoides* (11,3%) y uncinarias (6,4%) (192).

En un estudio realizado en Perú en del 2010 al 2017, con n=110 914 026 de los cuales el 59% eran >17 años, se encontró una prevalencia de parasitosis en la población general de 4,9%, de los cuales 3,3% era por helmintos. Los helmintos con mayor frecuencia reportados correspondieron a los géneros áscaris y enterovirus cada uno con una frecuencia del 0,3% (193).

6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Tabla 3. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIAS	NIVELES DE MEDICION	INDICADORES
Edad	Edad en años transcurrido desde el nacimiento	Número de años	Razón	Porcentaje Promedio Desviación estándar
Sexo	Condición Biológica	- Femenino - Masculino	Nominal	Porcentaje
Antecedentes patológicos	Antecedente de otras patologías relevantes	-Falla cardiaca -Hipertensión arterial -Diabetes -Enfermedad renal crónica -Cáncer tratado -TBC tratada -Asma -Cor pulmonale	Nominal	Porcentaje
Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Resultado de la relación (peso en kg / talla en cm al cuadrado)	Razón	Porcentaje Promedio
Antecedente tabáquico	Antecedente de consumo de tabaco	-Si -No	Nominal	Porcentaje Promedio
Exposición al humo de leña	Exposición al humo de quema de biomasa durante su vida.	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Historial de asma	Diagnóstico de asma durante algún momento de su vida	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Esteroides inhalados Previos	El paciente recibió esteroides inhalados 14 días antes de tomar el hemograma.	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Esteroides orales previos	El paciente recibió esteroides orales 14 días antes de tomar el hemograma.	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Broncodilatadores previos	El paciente recibió broncodilatadores 14 días antes de tomar el hemograma.	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Recuento eosinófilos en sangre (cel/ μ L)	Numero de Eosinófilos por μ L de sangre.	- < 300 cel/ μ L - \geq 300 cel/ μ L	Razón	Porcentaje Promedio
Porcentaje (%) de eosinófilos en sangre	Porcentaje de eosinófilos en relación al total de leucocitos.	- < 2% - \geq 2%	Razón	Porcentaje Promedio

PCR	Resultado inicial del laboratorio de proteína c reactiva durante la exacerbación	Numero de niveles plasmáticos	Razón	Porcentaje
Saturación arterial de oxígeno	Saturación arterial de O2	Porcentaje de Saturación	Razón	Porcentaje
Frecuencia respiratoria al ingreso	Cantidad de respiraciones por minuto al ingreso	Numero de respiraciones por minuto	Razón	Porcentaje Media
Disnea mMRC Previa	Grado de disnea previa a la exacerbación con la escala de disnea mMRC.	-Grado 0 -Grado 1 -Grado 2 -Grado 3 -Grado 4	Ordinal	Porcentaje
Estancia hospitalaria	Cantidad de días que el paciente estuvo hospitalizado por la exacerbación	Número de días	Razón	Porcentaje Promedio Desviación estándar
Necesidad de UCI	El paciente requirió admisión a la unidad de cuidados intensivos durante la hospitalización.	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Necesidad de VMI	El paciente requirió ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización.	-Si -No	Nominal	Porcentaje
Mortalidad intrahospitalaria	Perdida de la vida durante la hospitalización	-Si -No	Nominal	Porcentaje

Fuente: propia

7. DISEÑO METODOLOGICO.

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Es fue un estudio analítico de tipo cohorte retrospectiva que evaluo la relación entre el recuento y porcentaje de eosinófilos en sangre periférica y su pronóstico a corto plazo en pacientes con diagnóstico de EPOC que presentan exacerbación aguda de la enfermedad durante su hospitalización en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia registrados en un periodo de 3 años (1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017).

7.2 LUGAR

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

La Empresa Social del Estado Hospital Departamental “Hernando Moncaleano Perdomo” una institución de tercer nivel ubicada en el municipio de Neiva que atiende a la población del Huila, el sur del Tolima, el Caquetá, parte del Amazonas, el Putumayo y el sur del Cauca. El Hospital cuenta con la mayor capacidad instalada de la región en el área de hospitalización, ofreciendo atención permanente de todas las especialidades básicas

7.3 POBLACION

Pacientes con diagnóstico de exacerbación de EPOC durante su hospitalización registrada en el periodo 1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017.

7.4 MUESTRA

Muestra no probabilística por criterios de selección.

7.4.1 Criterios de inclusión: Se incluyeron aquellos con las siguientes características:

- Pacientes hospitalizados que ingresaron con diagnóstico de exacerbación aguda del EPOC (aumento de los síntomas del EPOC más allá de las variaciones diarias: disnea, producción de esputo, cambio de color del esputo)
- Contar con un hemograma completo al ingreso

7.4.2 Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos con las siguientes características:

- Haber sido dado de alta por retiro voluntario.
- Paciente que ingresaron con diagnóstico de exacerbación aguda del EPOC, pero luego se descartó este diagnóstico durante su hospitalización.
- Pacientes menores de edad
- Pacientes que fueron trasladados a otros centros de salud
- Pacientes con muchas comorbilidades que afecten su estancia hospitalaria

7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLARLAS VARIABLES DE CONFUSION.

Se realizó un análisis estadístico por grupos incluyendo y excluyendo a los pacientes que durante su hospitalización presentaron otros diagnósticos de patologías agudas que pudieran alterar las variables predictoras. Entre estos diagnósticos se encontraban: descompensación de la falla cardíaca, neumonía, neumotórax, tromboembolismo pulmonar, hemorragia de vías digestivas, trauma, sepsis, tuberculosis activa, cáncer activo, arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio e infección de vías urinarias. Además, se excluyeron del análisis los pacientes con abandono social, debido a que esta condición incrementa significativamente los días de estancia hospitalaria. Finalmente, se excluyeron del análisis estadístico los pacientes que presentaron un antecedente de consumo de esteroides sistémicos antes de ingresar debido a que estos pueden alterar los niveles de eosinófilos en sangre periférica

7.6 TECNICAS Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

La técnica utilizada en este proyecto investigativo fue la REVISION DOCUMENTAL de tipo cuantitativa-descriptiva de seguimiento retrospectivo en donde se recolecto datos de importancia para evaluar las variables de interés de las historias clínicas de pacientes ingresados al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia con diagnóstico de Exacerbación aguda del EPOC durante un periodo de 3 años (1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017).

Procedimiento, para llevar a cabo la recolección de datos, primero se presentó el presente estudio al comité de bioética autorización del hospital universitario de Neiva. Posteriormente a la aprobación del comité de bioética se comenzó con la recolección datos y se realizó de la siguiente forma:

- Recolección de datos se llevó a cabo durante la jornada mañana de los días sábado y Domingo por parte de los 2 investigadores (Nixon Alvarado y Daniel Sánchez) y serán guardados íntegramente en la carpeta de Google Drive previamente creada para tal fin.
- Se creó una carpeta en Google Drive para la recolección de datos. Fue necesario la creación de una carpeta a la cual tengan acceso todos los participantes para que ahí sean recolectados todos los reportes obtenidos por los participantes del proyecto al momento de ir a obtener la información.

7.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

La información se obtuvo de una fuente secundaria, es decir a través de historias clínicas donde se extraerá las variables a medir. Para esto se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene las variables descritas en objetivos del estudio (Ver anexo A).

El formato tiene como propósito obtener y organizar información de las historias clínicas de pacientes ingresados al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia con diagnóstico de Exacerbación aguda del EPOC durante un periodo de 5 años (1 enero del 2015 al 1 de enero del 2020). Este formato será estrictamente diligenciado por los investigadores José Daniel Sánchez y Nixon David Alvarado, estudiantes de Medicina de la

Universidad Surcolombiana, y miembros del semillero de investigación de medicina interna SIMI, para el desarrollo del proyecto titulado “Recuento de eosinófilos en sangre periférica como marcador pronóstico en pacientes con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)”.

7.8 PRUEBA PILOTO

Se realizó con el fin de valorar la efectividad del diseño metodológico y con ello poder determinar aquellos elementos que podrían ocasionar un impacto negativo en la recolección, procesamiento y análisis de los datos, se realizó la prueba piloto en 20 pacientes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

7.8.1. Muestreo de la prueba piloto

Para la prueba piloto se usó un muestreo no probabilístico por criterios. Pacientes con diagnóstico de EPOC que presentan exacerbación aguda de la enfermedad durante su hospitalización en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia registrados en un periodo de 3 años (1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017).

7.8.2. Metodología de la prueba piloto

Una vez aprobado el estudio por el comité de bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva se realizó la prueba piloto con 20 historias clínicas, con el objetivo de evaluar la eficacia de la recolección de variables del instrumento elaborado. La prueba piloto se ejecutará en dos fases, la primera comprendida entre el 1 al 5 de junio, y la segunda entre el 20 al 18 de Junio de 2021.

- La primera fase estuvo comprendida por el reconocimiento inicial de las bases de datos del hospital. Posteriormente, se escogieron los 20 pacientes que cumplan con los criterios de selección, cuyos reportes de laboratorio serán objeto de estudio en esta prueba piloto.
- Durante la segunda fase, se aplicó el instrumento para la recolección de la información, planteado para este proyecto de investigación. Para esto se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene las variables descritas en objetivos del estudio (Ver anexo A). Cada variable estará organizada en su propia columna, y el código de identificación de cada uno de los 20 pacientes tendrá su propia fila. Estos datos serán almacenados usando el programa de office EXCEL. Esta evaluación

determinará la eficacia del instrumento y si será necesaria una posterior modificación en el mismo

7.8.3 Análisis de la prueba piloto

El objetivo de esta prueba piloto es el de valorar la efectividad de nuestro diseño metodológico. Por ese motivo, el respectivo análisis de este debe ir encaminado a valorar la facilidad y la velocidad con la que se pueden recolectar las variables, al igual que tener un acercamiento a la fuente de la información, todo con el fin de familiarizarnos.

El instrumento de mostró ser pertinente, de fácil manejo, y bajo riesgo de error. Con la prueba piloto determinamos que no todas las variables dispuesta en nuestro instrumento fueron posible obtenerlas, por ausencia o poca claridad de ellas en las historias. Además, para la recolección de datos como laboratorios clínicos no fue posible extraerlos de las historias clínicas, sino mediante una plataforma (con previa gestión administrativa) llamada ResultadosLab.

De esta forma finalizamos la recolección de datos y llegamos a las siguientes conclusiones junto con nuestro asesor clínico el Dr. Giovanni Lastra.

- Variables como historial de alergias, Antihelmíntico previo están ausentes en las historias clínicas y son necesario eliminarlas.
- El índice paquetes años (IPA) no fue posible establecerlo por su ausencia en las historias clínicas, el único parámetro que se pudo establecer fue el antecedente tabáquico
- Variable de paraclínicos como Baciloscopia, gram y hemocultvos se eliminaron del estudio ya que eran paraclínicos poco solicitados en esta paciente.
- En 1 paciente de los 20 no se reportaron los eosinófilos en el hemograma en la plataforma Resultados Lab, esto es importante ya que el eje central de nuestro proyecto son los eosinófilos.
- Encontramos Utilidad en otras variables presentes en las historias clínicas como Necesidad de corticosteroides durante la hospitalización, la escala Antonisen para la clasificación de las exacerbaciones, otros cuadros agudos (patologías que puede alargar la hospitalización)
- Además, modificamos las comorbilidades dispuestas inicialmente en el instrumento y agregamos otras que no habíamos considerado.

Con las conclusiones, le realizamos modificaciones el instrumento para que fuera más fácil su recolección de datos, agregamos y eliminamos algunas variables.

7.10 FUENTES DE INFORMACIÓN

La información se obtuvo de una fuente secundaria debido a que se extrajo de las historias clínicas de la base de datos del hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva que fueron previamente diligenciadas por el personal médico.

7.11 PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis estadístico se realizó de la siguiente forma:

Los datos se incorporaron en una matriz creada en Microsoft Excel 2019 y se procesaron en el programa estadístico Phyton v3.8.5, con el cual se generaron estadísticas descriptivas para las variables cualitativas (frecuencias absolutas y promedios), y, para las variables cuantitativas (promedio, rango intercuartílico y desviación estándar).

Se dividieron los pacientes en dos grupos, eosinofílico y no eosinofílico, tomado como puntos de corte, para el recuento de eosinófilo <300 cel/ul, y, para el porcentaje de eosinófilos $<2\%$. Se compararon las variables demográficas, antecedentes patológicos, variables clínicas, variables paraclínicas y variables de pronóstico para cada uno de los grupos. Para la significancia estadística se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar variables cualitativas, y, para las variables cuantitativas, la prueba de Kruskal-Wallis para las variables de distribución no normal y T-test para las variables de distribución normal. Para evaluar la normalidad se utilizó la prueba de Shapiro Wilk.

7.12 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación presente se considera estudio sin riesgo, según la clasificación de la Resolución 008430 de 1993, Artículo 11. Pues la técnica y métodos de investigación documental retrospectiva no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Por tratarse de un estudio sin riesgo, se exonera de la obtención de consentimiento informado. Los datos de la historia clínica serán manipulados únicamente por los investigadores, siguiendo el acuerdo de confidencialidad previamente firmado por los mismos (ver ANEXO B).

Esta investigación esta eximida de la utilización de un consentimiento informado debido a que: supone un riesgo mínimo para los participantes, la exención no afectara negativamente los derechos y el bienestar de los participantes y no se podría llevar a cabo de manera práctica sin la exención. Los datos obtenidos serán almacenados en una base de datos en Excel y su uso será confidencial y exclusivo para el proyecto de investigación. Una vez transcrita la información será almacenada durante 5 años en la base de datos. Se entiende que una copia de este consentimiento será entregada a la institución, de igual forma cuando finalice la investigación se entregará los resultados obtenidos a la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana y Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva para la socialización de los resultados.

Alcance: Este proyecto no generará daños frente a los datos contenidos en los reportes de las historias clínicas ni al paciente. Contribuirá al conocimiento y orientará al personal tratante en futuros casos de pacientes con diagnóstico de EPOC en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Riesgo: Basándose en la normatividad nacional, según el artículo 11 de la RESOLUCIÓN N° 8430 DE 1993, el tipo de estudio a realizar será: -investigación sin riesgo, puesto que en la técnica y métodos de investigación documental retrospectiva no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio

Costo – Beneficio: Este proyecto no afectará la vida ni la dignidad de los pacientes, se tomarán los datos de los reportes de las historias clínicas del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y se almacenarán y analizarán sin generar ninguna alteración en la información y manteniendo la completa confidencialidad. El proyecto contribuirá con la literatura nacional e internacional determinando el papel de la eosinofilia como factor pronóstico en los pacientes con exacerbación aguda del EPOC y abrirá el campo de la investigación a futuras aproximaciones en el tratamiento dirigido de esta patología.

Impacto: Permitirá al personal del hospital guiar el pronóstico de los pacientes con exacerbación aguda del EPOC y eosinofilia concomitante, y abrirá las puertas para nuevas investigaciones en el campo del tratamiento dirigido para esta patología.

7.13 MODELO ADMINISTRATIVO

7.13.1. Cronograma

En el cronograma se muestra las actividades realizadas y a realizar para cumplir con el proceso del proyecto, las actividades comenzaron en el mes de abril de 2020 y se proyecta que finalizan en el mes de noviembre de 2021 con la presentación de los resultados finales y posterior publicación.

Tabla 4. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA									
Tiempo Actividades	2020								
	Abr.	May.	Jul.	Jul.	Ago.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic
Anteproyecto									
Revisión bibliográfica									
Formulación marco teórico									
Diseño de instrumento									
Presentación a comité de bioética									
Prueba piloto									
Recolección de datos									
Codificación y tabulación									
Análisis de respuesta									
Presentación Final									

Tiempo Actividades	2021											
	Ene	Feb	Mar.	Abr.	May.	Ju n.	Jul	Ago.	Sept	Oct.	Nov.	Dic
Anteproyecto												
Revisión bibliográfica												
Formulación marco teórico												
Diseño de instrumento												

Presentación a comité de bioética												
Prueba piloto												
Recolección de datos												
Codificación y tabulación												
Análisis de resultados												
Presentación Final												

7.13.2 Presupuesto

El presupuesto de la investigación será asumido en totalidad por los coinvestigadores y por ende no necesita otras fuentes de financiación.

Tabla 5. Presupuesto global del proyecto

RUBROS	TOTAL
Personal	\$3'000.000
Equipo	\$3'500.000
Software	\$75.000
Materiales	\$101.500
Salidas de campo	\$ 135.000
Material bibliográfico	\$ 0
Publicaciones y pacientes	\$ 0
Servicios técnicos	\$500.000
Viajes	\$0
Construcciones	\$0
Mantenimiento	\$0
Administración	\$0
TOTAL	\$8'911.500

Tabla 6. Descripción de software que se planea adquirir

EQUIPOS	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS	TOTAL
Programa estadístico SPSSv23	Análisis estadístico	Tablas estadísticas, análisis de datos	\$75.000
TOTAL			\$75.000

Tabla 7. Valoraciones salidas de campo

ITEMS	COSTO UNITARIO	NUMERO	TOTAL
Transporte hasta el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo	\$15.000	9	\$135.000
TOTAL			\$135.000

Tabla 8. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios

EQUIPOS	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS	TOTAL
2 computadores	Necesarios para la estructuración del proyecto y recolección de datos	Aporta Word, Excel	\$3'000.000
Impresora	Para la impresión de material de interés para investigación	Material para la recolección de datos y avances de la investigación.	\$500.000
TOTAL			3'500.000

Tabla 9. Descripción de los gastos de personal

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS	TOTAL
Giovani Lastra González	\$0	\$500.000	\$2'500.000	\$0	\$3'000.000
José Daniel Sánchez	\$0	\$0	\$300.000	\$500.000	\$800.000
Nixon David Alvarado	\$0	\$0	\$300.000	\$500.000	\$800.00
TOTAL	\$0	\$500.000	\$2'500.000	\$0	\$4'600.000

Tabla 10. Materiales, suministros

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Hojas de papel	Instrumento	\$15.000
Tinta de impresora	Instrumento	\$30.000
Lapiceros	Instrumento	\$6.500
Tapabocas quirúrgico	Bioseguridad	\$25.000
Gel antimaterial	Bioseguridad	\$25.000
TOTAL		\$101.500

Tabla 11. Servicios técnicos

EQUIPO	JUSTIFICACION	VALOR
Bioestadística	Análisis estadístico de los datos	\$500.000
TOTAL		\$500.000

8. RESULTADOS

Se revisaron la historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de exacerbación de EPOC durante su hospitalización registrada en el periodo 1 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017. En total se registraron 331 pacientes, de los cuales se excluyeron 31 pacientes, 10 por diagnóstico errado de exacerbación, 3 pacientes con patologías inmunológicas que afectan los eosinófilos, 13 pacientes con muchas comorbilidades que afectarán la estancia hospitalaria, y 5 historia clínicas sin eosinófilos registrados.

Tabla 12. Características generales de todos pacientes con exacerbación de EPOC

VARIABLES GENERAL (n=300)		
Número de pacientes		300
Edad		74.0 [64.0,83.0]
Sexo	F	141 (47.0)
	M	159 (53)
Hipertensión Arterial		181 (60.3)
Insuficiencia cardiaca		91 (30.3)
Diabetes mellitus		45 (14.7)
Cor Pulmonale		13 (4.3)
Tuberculosis		27 (9.0)
Cáncer		12 (4.0)
Enfermedad renal crónica		39 (13.0)
Asma		11 (3.7)
Tabaquismo		227 (75.7)
Exposición a humo de leña		134 (44.7)
Esteroides inh. previos		71 (23.7)
Esteroides orales previos		17 (5.7)
Broncodilatadores previos		172 (57.3)
FR		24.0 [21.0,28.0]
SAO2		0.9 [0.9,1.0]
Disnea mMRC	1	1 (0.3)
	2	16 (5.3)
	3	144 (48.0)
	4	139 (46.3)
IMC		23.8 [20.5,28.4]
Corticoide sistémico	0	226 (74.3)
	1	91 (30.3)
ANTHONISEN	2	104 (34.7)
	3	105 (35.0)
PCR		6.5 (7.9)
% EOSINOFILOS		1.9 (2.8)
# EOSINOFILOS		0.2 (0.3)
Estancia hospitalaria		8.0 [5.0,14.0]
UCI		39 (13.0)

VMNI	44 (14.7)
VMI	26 (8.7)
Mortalidad	30 (10.0)
Otros cuadros agudos	47 (15.7)
Abandono Social	2 (0.7)

Fuente: propia

Las características de los 300 pacientes que integraron el grupo de estudio se muestran en la Tabla 12. La mediana de la edad de los pacientes fue de 75 años (IQR: 64-83), el porcentaje de hombres fue de 53 % y de mujeres del 47 % siendo homogénea la participación por sexo. Las comorbilidades que más se presentaron fueron la Hipertensión Arterial y la Insuficiencia cardiaca en el 60% y 15% respectivamente. El 75.7% de los individuos habían referido estar expuestos al tabaco, y el 44.7 % referían historia de exposición al humo de que quema de biomasa.

En la Tabla 13 se muestran los pacientes clasificados en 2 subgrupos: pacientes con y sin eosinofilia, según el porcentaje y según el recuento de eosinófilos en sangre periférica. Los resultados mostraron que el 13,8% (n = 60) y 17% (n = 85) respectivamente tenían una exacerbación eosinofílica, definida como eosinófilos de sangre $\geq 0.30 \times 10^9$ células / L o un porcentaje de recuento de eosinófilos $\geq 2\%$ del total de leucocitos en el momento de la admisión. También se evidencio que no hubo diferencias significativas en las variables basales y sociodemográficas de ambos grupos.

Los resultados muestran que hubo igual proporción de pacientes con antecedente de tabaquismo o exposición al humo de biomasa en ambos subgrupos independientemente si eran clasificados por recuento o porcentaje. La proporción de pacientes con exposición en los últimos 14 días a un medicamento para el tratamiento del EPOC (Corticosteroides inhalados u orales o broncodilatadores) fue similar tanto en el grupo eosinofílico como no eosinofílico, aunque la exposición a broncodilatadores fue levemente más alta en el grupo eosinofílico clasificado por recuento de eosinófilos (55.5 vs 63.2, $p=0.327$) sin ser estadísticamente significativa. Las enfermedades como la hipertensión, insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus fueron los antecedentes patológicos más comunes en ambos grupos, y no se encontraron diferencias significativas para estas tres patologías como para las otras no mencionadas en los 2 grupos.

Con respecto a las variables clínicas de ingreso presentes en la Tabla 14, como la FR, SaO₂ y grado de disnea por la escala mMRC no se evidenciaron diferencias significativas en los 2 subgrupos, tanto por recuento como porcentaje. Con respecto a la escala de Anthonisen que clasifica la exacerbación, los resultados mostraron que el porcentaje de pacientes con eosinofilia (por recuento o porcentaje) clasificados como anthonisen 3 fue mayor en comparación con Anthonisen 1 o 2; además se encontraron diferencias (con significancia estadística) con respecto a la escala Anthonisen entre los grupos eosinofílico vs no eosinofílico clasificados por porcentaje de eosinófilos ($p=0.009$). Además, la mediana de PCR mostro ser más alta y esta diferencia fue estadísticamente significativa en los pacientes que no tenían eosinofilia (Recuento 7.7 vs 2.9 $p<0,001$, Porcentaje 8 vs 2.6 $p<0,001$). Y las Variables como IMC y necesidad de corticosteroides durante la hospitalización fueron similares en ambos subgrupos.

Tabla 13. Características basales de todos los pacientes con exacerbación de EPOC

	EAEPOC(n=300)					
	Recuento de eosinófilos		P-value	Porcentaje de Eosinófilos		P-value
	<300	≥300		<2	≥2	
Número de pacientes	232	68		215	85	
Edad	75.0 [66.0,83.2]	73.0 [61.0,78.2]		75.0 [66.0,83.0]	74.0 [62.0,81.0]	
Sexo(M)	117 (50.4)	41 (60.3)		114 (53.0)	44 (51.8)	
Comorbilidades						
Hipertensión	139 (59.9)	42 (61.8)	0.601	127 (59.1)	54 (63.5)	0.562
Insuficiencia Cardíaca	70 (30.2)	21 (30.9)	0.966	62 (28.8)	29 (34.1)	0.449
Diabetes mellitus	30 (12.9)	14 (20.6)	0.455	29 (13.5)	15 (17.6)	0.546
Cor Pulmonale	10 (4.3)	3 (4.4)	1.000	8 (3.7)	5 (5.9)	0.529
Enfermedad Coronaria	22 (9.5)	8 (11.8)	0.297	20 (9.3)	10 (11.8)	0.669
Tuberculosis	24 (10.3)	3 (4.4)	0.263	24 (11.2)	3 (3.5)	0.063
Cáncer	7 (3.0)	5 (7.4)	0.649	6 (2.8)	6 (7.1)	0.106
Enfermedad Crónica	29 (12.5)	10 (14.7)	0.893	26 (12.1)	13 (15.3)	0.581
Ant. Asma	6 (2.6)	5 (7.4)	6 (2.8)	6 (2.8)	5 (5.9)	0.303
Tabaquismo	173 (74.6)	54 (79.4)	0.511	89 (41.4)	45 (52.9)	0.724
Exposición Humo biomasa	99 (42.7)	35 (51.5)	0.252	161 (74.9)	66 (77.6)	0.092
Fármacos previos						
Broncodilatadores	129 (55.6)	43 (63.2)	0.327	119 (55.3)	53 (62.4)	0.329
Corticosteroides Inhalados	52 (22.4)	19 (27.9)	0.435	51 (23.7)	20 (23.5)	0.908
Corticosteroides Orales	12 (5.2)	5 (7.4)	0.551	14 (6.5)	3 (3.5)	0.413

Fuente: propia

Tabla 14. Variables clínicas de todos los pacientes con exacerbación de EPOC

		VARIABLES CLINICAS (n=300)					
		Recuento de Eosinófilos			Porcentaje de Eosinófilos		
		<300	≥300	P-value	<2	≥2	P-value
Número de pacientes		232	68		215	85	
FR		24.0 [21.0,28.0]	24.0 [20.0,26.0]	0.316	24.0 [21.5,28.0]	23.0 [20.0,26.0]	0.051
SAO2		0.9 [0.9,1.0]	0.9 [0.9,1.0]	0.582	0.9 [0.9,1.0]	0.9 [0.9,1.0]	0.168
Disnea mMRC	1	0	1 (1.5)	0.158	0	1 (1.2)	0.398
	2	11 (4.7)	5 (7.4)		11 (5.1)	5 (5.9)	
	3	116 (50.0)	28 (41.2)		106 (49.3)	38 (44.7)	
	4	105 (45.3)	34 (50.0)		98 (45.6)	41 (48.2)	
IMC		23.6 [20.5,28.1]	24.3 [20.6,29.0]	0.611	23.5 [20.3,28.0]	24.3 [20.7,29.6]	0.409
Corticoide sistémico(recibió)	No	61 (26.3)	16 (23.5)	0.806	54 (25.1)	23 (27.1)	0.684
	Si	171 (73.7)	52 (76.5)		161 (74.9)	62 (72.9)	
Anthonisen	1	75 (32.3)	16 (23.5)	0.168	72 (33.5)	19 (22.4)	0.009
	2	82 (35.3)	22 (32.4)		79 (36.7)	25 (29.4)	
	3	75 (32.3)	30 (44.1)		64 (29.8)	41 (48.2)	
PCR		7.7 (8.5)	2.9 (3.8)	<0.001	8.0 (8.5)	2.6 (3.4)	<0.001

Fuente: propia

Tabla 15. Variables pronósticas (n=300) de todos los pacientes con exacerbación de EPOC

	VARIABLES PRONOSTICO (n=300)					
	Recuento de Eosinófilos			Porcentaje de Eosinófilos		
	<300	≥300	P-value	<2	≥2	P-value
Número de pacientes	232	68		215	85	
Estancia Hospitalaria	8.0 [5.8,14.0]	7.5 [4.0,14.2]	0.597	8.0 [5.0,14.0]	8.0 [4.0,12.0]	0.384
UCI	34 (14.7)	5 (7.5)	0.182	35 (16.4)	4 (4.7)	0.012
VMNI	39 (16.8)	5 (7.5)	0.088	38 (17.8)	6 (7.1)	0.030
VMI	24 (10.3)	2 (3.0)	0.102	25 (11.7)	1 (1.2)	0.007
Mortalidad	29 (12.5)	1 (1.5)	0.016	28 (13.1)	2 (2.4)	0.010

Fuente: propia

La tabla 15. (Variables pronóstico N300) muestra las variables pronóstico para cada grupo, eosinofílico y no eosinofílico, en porcentaje y recuento de eosinófilos, incluyendo a los pacientes que tienen diagnóstico de al menos una patología aguda sumada al cuadro de EAEPOC. La mortalidad fue significativamente menor para el grupo eosinofílico en comparación con el no eosinofílico, tanto en recuento (1.5% vs 12.5%, $p=0.016$), como en porcentaje (2.4% vs 13.1%, $p=0.01$) de eosinófilos. Otras variables pronóstico fueron significativamente menores para el grupo eosinofílico en comparación con el no eosinofílico en cuanto recuento de eosinófilos, como la necesidad de UCI (4.7% vs 16.4%, $p=0.012$), de VMNI (7.1% vs 17.8%, $p=0.03$), y de VMI (1.2% vs 11.7%, $p=0.007$). El promedio de días de hospitalización para los grupos eosinofílicos y no eosinofílicos fue cercano a los 8 días (RIQ aproximado de 5-14), sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo para ningún grupo.

Tabla 16. Variables pronósticas (n=252) de los pacientes con exacerbación de EPOC, excluyendo pacientes con otra patología aguda

	VARIABLES PRONOSTICO (n=252)					
	Recuento de Eosinófilos			Porcentaje de Eosinófilos		
	<300	≥300	P-value	<2	≥2	P-value
Número de pacientes	197	55		181	71	
Estancia Hospitalaria	7.0 [4.0,10.0]	6.0 [4.0,9.5]	0.167	7.0 [4.0,10.0]	7.0 [4.0,9.5]	0.208

UCI	18 (9.1)	4 (7.4)	1,000	18 (10.0)	4 (5.6)	0.393
VMNI	25 (12.7)	3 (5.6)	0.218	23 (12.8)	5 (7.0)	0.281
VMI	10 (5.1)	1 (1.9)	0.465	10 (5.6)	1 (1.4)	0.188
Mortalidad	22 (11.2)	0	0.006	21 (11.7)	1 (1.4)	0.019

Fuente: propia

La tabla 16 (variables vs pronóstico N252) muestra las variables pronóstico para cada grupo, eosinófilico y no eosinófilico, en porcentaje y recuento de eosinófilos, excluyendo a los pacientes que tienen diagnóstico de al menos una patología aguda sumada al cuadro de EAEPOC. La mortalidad fue significativamente menor para el grupo eosinófilico en comparación con el no eosinófilicos, tanto en recuento (0% vs 11.2%, $p=0.006$), como en porcentaje (1.4% vs 11.7%, $p=0.019$) de eosinófilos. El promedio de días de hospitalización para los grupos eosinófilicos y no eosinófilicos fue cercano a los 7 días (RIQ aproximado de 4-10), sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo para ningún grupo.

9. DISCUSION

El presente estudio encontró que los pacientes con exacerbación aguda del EPOC con niveles de eosinófilos elevados en sangre periférica (definida como eosinófilos de sangre $\geq 0.30 \times 10^9$ células / L o un porcentaje de recuento de eosinófilos $\geq 2\%$ del total de leucocitos en el momento de la admisión) tienen menor mortalidad intrahospitalaria, que los pacientes con niveles de eosinófilos bajos.

Los pacientes con eosinófilos elevados también presentaron un tiempo de estancia hospitalaria más corta, menor necesidad de manejo en UCI, menor necesidad de VMI y VMNI en comparación con el grupo no eosinofílico, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados en conjunto, apoyan la hipótesis de que los pacientes con exacerbaciones eosinofílicas tienen mejor pronóstico a corto plazo.

La prevalencia de eosinófilos elevados en sangre en la población de nuestro estudio fue relativamente baja 13,8% (por recuento) y 17% (por porcentaje) en comparación con estudios anteriores, que han informado de una prevalencia que oscila entre el 10% (1) y el 37% (2) y otros encontraron eosinofilia en esputo y sangre durante las exacerbaciones de EPOC que variaba entre 1/3 a 1/4 de los pacientes (3–5). Una posible explicación para el bajo nivel de eosinófilos en nuestro estudio podría ser que una proporción significativa de nuestros pacientes (65%) era clasificación Anthonisen 1 y 2. La escala de Anthonisen caracteriza a los pacientes con exacerbación aguda del EPOC según 3 criterios: aumento del volumen del esputo, aumento de la purulencia del esputo y aumento de la disnea. Esta escala es predictora de infección de la vía respiratoria e indica la necesidad de adicionar antibióticos al tratamiento (6). Los pacientes con clasificación 1 y 2 generalmente estos tenían secreciones purulentas, signos de infección bacteriana; signos que se ha demostrado que reduce significativamente los eosinófilos en sangre durante las exacerbaciones (7)

La duración media de la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo eosinofílico comparado con el no eosinofílico, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. Estos datos concuerdan con los resultados de estudios anteriores, pero con significancia estadística (4,8). La mortalidad fue significativamente menor para el grupo eosinofílico en comparación con el no eosinofílico. Estos datos de mortalidad son concordantes con los de otros estudios que han encontrado menos mortalidad en los pacientes con exacerbación eosinofílica (4,9).

Otras variables pronóstico se presentaron con una frecuencia significativamente menor en el eosinófilo en comparación con el no eosinófilo, como la necesidad de manejo en UCI y la necesidad de VMNI y VMI. Un hallazgo de interés que podría influir en este resultado, fue la mediana de PCR, que fue significativamente más alta en el grupo con niveles de eosinófilos bajos. Estudios similares han encontrado, no solo un nivel de PCR más alto en el grupo no eosinofílico, sino también mayor proporción de cultivos de esputo positivos (10).

Otros estudios también han encontrado una media de PCR más baja en los pacientes con recuento de eosinófilos más bajos (11,12,13). La PCR es un reactante de fase aguda que se utiliza comúnmente como marcador inflamatorio o de infección (14), además, como factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con EAEPOC (15). Esto podría sugerir que las exacerbaciones no eosinofílicas son secundarias a infecciones o tienen una mayor respuesta inflamatoria, y, en cualquiera de los dos casos implicaría un cuadro más severo de la enfermedad.

En nuestro estudio se encontró que los pacientes con exacerbación aguda y niveles de eosinófilos bajos, tenían una mayor proporción de pacientes clasificados como Anthonisen 1 y 2, los cuales necesitan terapia antibiótica (6). Esta evidencia apoya la idea de que los pacientes con exacerbaciones no eosinofílicas tienen mayor riesgo de infección y por ende mayor severidad de la enfermedad.

Otra probable explicación para este resultado podría ser que los pacientes con niveles de eosinófilos altos responden mejor al tratamiento con corticosteroides sistémicos. Los corticoides son un grupo de fármacos que modulan la respuesta del sistema inmune por diferentes mecanismos (16). Con los eosinófilos como principal mediador inflamatorio de las exacerbaciones agudas del EPOC de fenotipo eosinofílico (17), un inmunomodulador podría tener resultados más favorables comparados con un fenotipo diferente.

Estudios que apoyan esta teoría han encontrado que en los pacientes con EPOC estable que tienen recuentos de eosinófilos altos, se benefician de la terapia con corticoides inhalados vs el placebo, ya que reduce las exacerbaciones y ralentiza modestamente la progresión de los síntomas respiratorios (18).

En el tratamiento de la exacerbación aguda, hay estudios que han encontrado una mejoría en la calidad de vida posterior a la exacerbación en los pacientes que no recibieron corticoides sistémicos y tenían niveles bajos de eosinófilos en

sangre vs los que si recibieron corticoides sistémicos y tenían niveles bajos (19). Una revisión sistemática que incluía 3 ECA que comparaban el tratamiento con corticoides en grupos eosinofílicos y no eosinofílicos de la exacerbación aguda del EPOC, encontró que los pacientes que presentan una exacerbación aguda de la EPOC y un recuento de eosinófilos en sangre $\geq 2\%$ tienen una menor tasa de fracaso del tratamiento al ser tratados con prednisolona vs los tratados con placebo (20). Además, un metaanálisis *post hoc* reciente ha demostrado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía cuando se tratan con corticosteroides inhalados (21).

Estos datos en conjunto sugieren que los corticoides, tanto inhalados como sistémicos, son beneficiosos en la enfermedad estable y en la exacerbación para pacientes con niveles elevados de eosinófilos en sangre.

En cuanto al objetivo general del estudio, este se cumplió parcialmente, ya que la única variable pronóstico que mostró un resultado estadísticamente significativo fue la mortalidad intrahospitalaria. Otros estudios han encontrado resultados similares en cuanto a mortalidad intrahospitalaria, pero además resultados congruentes y estadísticamente significativos con las otras variables de desenlace como la estancia hospitalaria, la necesidad de atención en UCI, la necesidad de VMI o VMNI y la estancia hospitalaria (10, 22, 23,24).

Nuestro estudio como punto fuerte en primer lugar, que es el primer estudio de la vida real, en nuestra región, que analiza una cohorte retrospectiva de pacientes de EPOC, además, durante un período de tres años (2015-2017, n = 300). En segundo lugar, que excluimos del análisis estadístico a todos los pacientes que tenían otras patologías agudas al ingreso, así como los que presentaban condiciones como el aislamiento social, ya que estos factores influyen significativamente en el pronóstico de los pacientes.

Como todos los estudios que utilizan datos de registro, nuestro estudio también tiene claras limitaciones. Teníamos datos faltantes para algunas variables, por ejemplo, FEV₁, tabaquismo, número de exacerbaciones severas en el año anterior, uso reciente de desparasitantes, fumador actual, cultivo de esputo, índice paquete año y manejo intrahospitalario con antibióticos o broncodilatadores. Asimismo, no fue posible verificar espirométricamente el diagnóstico de EPOC. Otra limitación fue que no pudimos investigar el efecto de los esteroides sistémicos en el tratamiento de la exacerbación aguda debido a que casi la totalidad de los pacientes en cada uno de los subgrupos fueron tratados con estos.

10. CONCLUSIONES

Los pacientes con exacerbación aguda del EPOC que cursan con recuentos de eosinófilos $>2\%$ o $>$ a 300cel/uL tienen un mejor pronóstico a corto plazo y una menor mortalidad intrahospitalaria que los pacientes con recuentos de eosinófilos bajos. Esto puede deberse a que las exacerbaciones no eosinofílicas con frecuencia se sobren infectan o a que los pacientes con eosinofilia responden mejor al tratamiento con corticosteroides. El nivel de eosinófilos podría guiar en un futuro el manejo con antibióticos y corticoides en la exacerbación aguda del EPOC, sin embargo, se requiere de ensayos clínicos que lo comprueben.

11. RECOMENDACIONES

- Para futuro estudios se recomienda realizar investigaciones de tipo prospectivos que permitan un seguimiento más detallado de los pacientes, permitiendo abordar más en variables como antecedentes, clínicas y pronóstico.
- Se recomienda en próximos estudios, abordar más sobre los factores que puedan afectar los eosinófilos en los pacientes con exacerbación aguda, debido a que en la presente investigación por el tipo de estudio no se pudo recolectar datos como tipo de EPOC (estable o inestable), medicamentos como desparasitantes, entre otras.
- Se recomienda realizar estudios para determinar el pronóstico a largo plazo en los pacientes con eosinofilia.
- Se recomienda a la personal de Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva diligenciar la historia clínica de una forma más completa, abordando más sobre antecedente de importancia como IPA, exacerbaciones en el año anterior, tipo de fármacos utilizados en los últimos 14, y la que son importante para enfocar la terapia farmacológica.
- Se recomienda al personal de hospital universitario Moncaleano Perdomo tener precauciones a la hora de administrar corticosteroides en pacientes eosinófilos bajo, ya que como pudimos observa son pacientes que tiene un peor pronóstico durante las exacerbaciones, y los corticosteroides según estudios anteriores no tiene una buena a respuesta en estos tipos de pacientes y además aumentan el riesgo de desarrollar neumonía y otras infecciones por su acción inmunosupresora. Esta recomendación la hacemos debido a que cerca del 80% los pacientes se les receto corticoides orales sin tener en cuenta la clínica de los pacientes y los eosinófilos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Saha S. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J COPD*. 2006;1(1):39–47.
2. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PAB, Simpson JL, Jones PW, et al. Peripheral blood eosinophils: A surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J COPD*. 2016;11(1):1495–504.
3. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–71.
4. Greulich T, Tüffers J, Mager S, Eder A, Maxheim M, Alter P, et al. High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients - A retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):1–8.
5. Jabarkhil A, Moberg M, Janner J, Petersen MN, Jensen CB, Henrik Ångquist L, et al. Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis. *Eur Clin Respir J [Internet]*. 2020;7(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1757274>
6. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, Schoorl M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2017;131:118–24.
7. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J COPD*. 2016;11(1):2341–8.
8. Patel BD, Lomas DA. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Genes Common Dis*. 2018;141(6):391–405.
9. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965–74.
10. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JEA, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest [Internet]*. 2016;150(2):320–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.026>
11. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Akturk UA, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J COPD*. 2015;10(1):2469–78.

12. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest* [Internet]. 2017;151(2):366–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.003>
13. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585–96.
14. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(114):213–21.
15. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
16. Gil Rojas, Y., Torres Duque, C., Figueredo, M., Hernández, F., Castañeda Cardona, C., Lasalvia, P., & Rosselli D. Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS). *Rev Colomb Neumol*. 2019;31(1).
17. Ministerio de Salud y protección Social. Analisis de situacion Colombia(ASIS), 2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2017.pdf>
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Internet]. 2020. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
19. Bafadhel M, Davies L, Calverley PMA, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: A further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(3):789–91.
20. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(21):2223–31.
21. Jimena Bernal Pinilla. Carga de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia. Pontificia Universidad Javeriana [Internet]. 2015; Available from: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/19457/BernalPinillaJimena2015.pdf?sequence=1>
22. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo [Internet]. Servicio de Hospitalización. Available from: <https://hospitalneiva.gov.co/>

23. De Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: Updating the global picture. *Trends Parasitol.* 2003;19(12):547–51.
24. Löscher T, Saathoff E. Eosinophilia during intestinal infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(3):511–36.
25. Ciapponi A, Alison L, Agustina M, Demián G, Silvana C, Edgardo S. The epidemiology and burden of COPD in latin America and the caribbean: Systematic review and meta-analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;11(3):339–50.
26. Klion AD. Eosinophilia: A pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology.* 2015;2015(1):92–7.
27. Pavord I, Jones P, Burgel PR, Rabe K FD. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obs Pulmon Dis.* 2016;11(1st Wor):21–30.
28. Strategy G, Obstructive C, Disease P. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017. *Pneumologie.* 2017;71(01):9–14.
29. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1257–66.
30. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1248–56.
31. Saetta M, Stefano ADI, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. Saetta Reprint.pdf. (4):1–5.
32. Cosío BG. EPOC. 2007;43(Supl 2):15–23.
33. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor- α in Induced Sputum from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):530–4.
34. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Pneumologie.* 1999;53(7).
35. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Scirba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):469–73.
36. Sam L, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Fan Chung K. Balance of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers: Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 I):1355–60.
37. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol* [Internet].

2016;38(4):497–515. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>

38. ITO K, LIM S, CARAMORI G, CHUNG KF, BARNES PJ, ADCOCK IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J*. 2001;15(6):1110–2.
39. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1967–76.
40. Lieberman J. Elastase, collagenase, emphysema, and alpha1 antitrypsin deficiency. *Chest* [Internet]. 1976;70(1):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.70.1.62>
41. P A Martorana, T Brand, C Gardi, P van Even, M M de Santi, P Calzoni, P Marcolongo GL. A model of genetic alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lab Invest* [Internet]. 68(2):233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441253/>
42. Boschetto P, Miniati M, Miotto D, Braccioni F, De Rosa E, Bononi I, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003;21(3):450–4.
43. Shapiro SD, Senior RM. Matrix metalloproteinases: Matrix degradation and more. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(6):1100–2.
44. Le Quément C, Guénon I, Gillon JY, Valença S, Cayron-Elizondo V, Lagente V, et al. The selective MMP-12 inhibitor, AS111793 reduces airway inflammation in mice exposed to cigarette smoke. *Br J Pharmacol*. 2008;154(6):1206–15.
45. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* [Internet]. 2012;24(5):981–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>
46. Schraufstatter I, Hyslop PA, Jackson JH, Cochrane CG. Oxidant-induced DNA damage of target cells. *J Clin Invest*. 1988;82(3):1040–50.
47. Durga M, Nathiya S, Rajasekar A, Devasena T. Effects of ultrafine petrol exhaust particles on cytotoxicity, oxidative stress generation, DNA damage and inflammation in human A549 lung cells and murine RAW 264.7 macrophages. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2014;38(2):518–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2014.08.003>
48. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*. 2005;60(4):293–300.
49. Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med*. 1996;21(5):669–81.

50. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res.* 2006;7:1–10.
51. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest.* 2000;106(11):1311–9.
52. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):886–93.
53. Rutten EPA, Calverley PMA, Casaburi R, Agusti A, Bakke P, Celli B, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab.* 2013;63(3):239–47.
54. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53–9.
55. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* [Internet]. 1988;93(3):580–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.3.580>
56. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: A systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(4):873–84.
57. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693–718.
58. Postma DS, Bush A, Van Den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9971):899–909. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60446-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60446-3)
59. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):935–45.
60. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J.* 2019;54(3).
61. Hannah Jackson RH. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *Br Med J.* 2003;327(7416):653–4.
62. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948–68.

63. Riley CM, Sciruba FC. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(8):745–6.
64. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8).
65. Statement C. A Clinical Practice Guideline. 2020;283(24):3244–54.
66. Health AUSP, Report S. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med.* 2008;35(2):158–76.
67. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician.* 2006;74(2).
68. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Smoking cessation: Information for specialists. *Am Fam Physician.* 1996;53(8):2599–608.
69. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol.* 2017;91(4):1565–94.
70. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: A randomized controlled trial. *Chest [Internet].* 2011;139(3):591–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0865>
71. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9268):1571–5.
72. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5).
73. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK stop smoking services: The TEC RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2019;23(43):vii–81.
74. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2017(12).
75. Thomas E, Kottke, Renaldo N, Battista, Gordon H, Defriese MLB. Attributes of Successful Smoking Cessation Interventions in Medical Practice: A Meta-analysis of 39 Controlled Trials. *JAMA - J Am Med Assoc.* 1988;259(19):2883–9.

76. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: A randomized controlled study. *Chest* [Internet]. 2004;125(6):2011–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.6.2011>
77. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease BT - *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1).
78. Anthony E, Fiore M, David K, Shay M, Karen Broder M, John K, Iskander M, Timothy M, Uyeki M, Gina Mootrey D, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(RR08):1–52.
79. Hak E, Van Essen GA, Buskens E, Stalman W, De Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(2):120–5.
80. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Am J Transplant*. 2013;13(1):232–5.
81. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):35–44.
82. B J Lipworth, D G McDevitt ADS. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest*. 1990;98(4):811–5.
83. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J*. 1993;14(6):744–50.
84. P B. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds *Chronic obstructive pulmonary disease*. 1995. p. 391–417.
85. Packe GE, Cayton RM MN. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet*. 1984;2(8404):691.
86. M A. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med*. 1988;9(2):311–24.
87. Ram FSF, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah ÁN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4).

88. Zu Wallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* [Internet]. 2001;119(6):1661–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.6.1661>
89. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):257–67.
90. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 1998;65(5):354–62.
91. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2009;6(1):17–25.
92. Park HY, Man SFP, Sin DD. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ.* 2012;345(7882).
93. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2017(10).
94. Lj N, Poole P, Sj M, Kesterton a. inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2014;(8).
95. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018;6(2):117–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7)
96. Siddiqui SH, Guascon A, Vestbo J, Jones P, Agustí A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523–5.
97. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435–42.
98. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10082):1919–29.

99. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):741–50.
100. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of “triple” therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008;63(7):592–8.
101. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2018;52(6).
102. Lipson DA, Criner GJ, Day N, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, et al. Reduction in the Risk of All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Compared to Umeclidinium/Vilanterol in IMPACT Including Previously Missing or Censored Vital Status Data. 2019;149(Level 1):A7344–A7344.
103. Killeen BM, Wolfson AB. Systemic Corticosteroids for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *Acad Emerg Med*. 2020;(9).
104. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):174–8.
105. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* [Internet]. 2009;103(7):975–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.01.003>
106. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9691):685–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
107. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9691):695–703. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61252-6)
108. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9971):857–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62410-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62410-7)

109. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9).
110. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev.* 1995;5(31):310–4.
111. B Burrows RHE. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(6):865–71.
112. Obstructive C, Disease P. Survey follow up study. *Am Rev Respir Dis.* 2003;388–93.
113. N R Anthonisen, J E Connett, J P Kiley, M D Altose, W C Bailey, A S Buist, W A Conway Jr, P L Enright, R E Kanner, P O'Hara et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA - J Am Med Assoc.* 1994;272(19):1497–505.
114. Anthonisen NR. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality. *Ann Intern Med.* 2005;143(8):615.
115. Chong WF, Ong KC, Soh C, Tan SP, Earnest A, Heng BH, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in predicting hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest.* 2004;126(4):841S.
116. De Torres JP, Cote CG, López M V., Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(3):528–35.
117. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest [Internet].* 2005;128(6):3810–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.6.3810>
118. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body Weight in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:1435–8.
119. Mackay L. Nutritional status and chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Stand.* 1996;10(39):38–42.
120. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologie.* 1999;53(4):245–6.
121. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1856–61.
122. E Prescott, T Almdal, K L Mikkelsen, C L Tofteng, J Vestbo PL. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2002;20(3):539–44.

123. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79–83.
124. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: Relation with variables expressing disease severity. *Chest* [Internet]. 2007;132(1):164–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2789>
125. Tkacova R, Dai DLY, Vonk JM, Leung JM, Hiemstra PS, van den Berge M, et al. Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: A marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;138(6):1571-1579.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.022>
126. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1802–11.
127. Soler Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(2):55–8.
128. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
129. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
130. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):234–41.
131. M G Seneff, D P Wagner, R P Wagner, J E Zimmerman WAK. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 1995;274(23):1852–7.
132. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: A long-term follow up study. *Thorax*. 2002;57(1):29–33.
133. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):250–5.
134. Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years. *Am J Epidemiol*. 2014;179(1):48–56.

135. James K Stoller, MD M. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate.
136. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* [Internet]. 2011;66:430–437. Available from: https://thorax.bmj.com/content/66/5/430?ijkey=1c205fbce28954fa103b58007366d9e8a3ebf9a6&keytype2=tf_ipsecsha
137. Ni Y, Shi G, Yu Y et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obs Pulmon Dis* [Internet]. 2015;(10):1465–1475. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC452453>
138. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1976;(113):465–74. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1976.113.4.465>
139. Sethi S, Evans N, Grant BJB et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;(347):465–471.
140. Rohde G, Wiethage A, Borg I. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58:158–74.
141. Hewitt R, Farne H, Ritchie A et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2016;(10):158–74. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1753465815618113>
142. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* [Internet]. 2012;(39):38–45. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/39/1/38.short>
143. Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI et al. Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;(193):607–613. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201509-1722PP>
144. Keene JD, Jacobson S, Kechris K et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017(195):473–481. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201607-1330OC>
145. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;(186):48–55.
146. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015;3:435–442. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221326001500106>
X
 147. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4:390–398. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260016001004>
4
 148. Suissa S, Dell’Aniello S EP. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* [Internet]. 2012;(67):957–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/1465-9921-14-116>
 149. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;(186):155–61. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201201-0034OC>
 150. van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF et al. Comorbidome, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest* [Internet]. 2016(149):1011–1020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215002949>
9
 151. Kovalszki A, Sheikh J WP. Eosinophils and Eosinophilia. Elsevier Saunders [Internet]. 2013;298–309. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293177/#R1>
 152. Kay AB, Phipps S RD. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* [Internet]. 2004;25(9):447–82. Available from: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(04\)00214-5](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(04)00214-5)
 153. Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med* [Internet]. 2005;11(4):148–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2064859/pdf/nihms-32036.pdf>
 154. Gomes I, Mathur SK, Espenshade BM, Mori Y, Varga J AS. Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extracellular matrix gene expression: implications in fibrogenesis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005;116(4):796–804. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674905015319>

155. George L BC. Review Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34–51.
156. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, van der Mark TW, Koëter GH PD. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J*. 2000;15(1):109–105.
157. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004–14.
158. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J NB. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2016;193(9):965–974. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641631/>
159. Sennels HP, Jørgensen HL, Hansen AL, Goetze JP FJ. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(7):532–41.
160. Spector SL TR. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for “eosinophilic asthma”? *J Asthma*. 2012;49(8):807–10.
161. Stolz D, Christ-Crain M MN. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058–67.
162. Schleich F, Corhay JL LR. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2016;45(5):1562–4.
163. Thomsen M, Ingebrigtsen TS MJ. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(22):2353–61.
164. Golpe R, Suárez-Valor M, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, Cano-Jiménez E, Castro-Añón O P de L. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int J Chron Obs Pulmon Dis [Internet]*. 2018;13:1433–9. Available from: [//doi.org/10.2147/COPD.S159834](https://doi.org/10.2147/COPD.S159834)
165. Marsh SE, Travers J WM. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761–7.
166. Lee JY, Chon GR RC. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the first visit to a pulmonary medical center in Korea: The KOrea COpd Subgroup Study Team Cohort. *J Korean Med Sci*. 2016;31(4):553–60.

167. Valencia U De. La Eosinofilia Periférica Como Signo De Una Parasitosis : a Propósito De La Parasitación Por. Victoria. 2005. p. 1–7.
168. Noemi H. I. Eosinofilia y parasitosis. *Rev Chil Pediatr.* 1999;70(5):435–40.
169. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2016;43(4):607–17.
170. Soil-transmitted helminth infections [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
171. Sth T. Soil-transmitted helminth infections Key facts. 2020;(March):1–5.
172. WHO/Department of Communicable Disease Prevention Control and Eradication. Deworming for Health and Development: Report of the third global meeting of the partners for parasite control. Geneva; 2004.
173. Lara JC, Moliner MB, Gozalbo M, Manrique I, Oliver CP, Cifre AS, et al. Parasitosis intestinales en escolares de la ciudad de Valencia. Encuesta de prevalencia. *Boletín epidemiológico Sem* [Internet]. 2010;18(7):69–72. Available from: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/31>
174. Spinelli R, Brandonisio O, Serio G, Trerotoli P, Ghezzani F, Carito V, et al. Intestinal parasites in healthy subjects in Albania. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(2):161–6.
175. Avetisian LM. Epidemiological surveillance of parasitic diseases in the republic of Armenia. *Med Parazitol.* 2004;1(21–4).
176. E Małafiej ES. Serological investigation in children infected with *Ascaris lumbricoides*. *Wiad Parazytol.* 2001;47(4):585–90.
177. Ulukanligil M, Seyrek A, Aslan G, Ozbilge H, Atay S. Environmental Pollution with Soil-transmitted Helminths in Sanliurfa, Turkey. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(7):903–9.
178. W Biaduń, J Chybowski, H Rukasz HS. Occurrence of gastrointestinal parasites in children in Lublin region in the period 1976 - 2000. *Wiad Parazytol.* 2001;47(3):417–22.
179. D Crotti MLD. Enterobiasis during 2002-2003 in Perugia province: beyond diagnostics. *Infez Med.* 2006;14(2):92–8.
180. Elzbieta Bitkowska, Natalia Wnukowska, Bogdan Wojtyniak THD. Occurrence of intestinal parasites among first grade students in Poland in years 2002/2003. *Przegl Epidemiol.* 2004;58(2):295–302.
181. Zarnowska H, Borecka A, Gawor J, Marczyńska M, Dobosz S, Basiak W. A serological and epidemiological evaluation of risk factors for toxocariasis in children in central Poland. *J Helminthol.* 2008;82(2):123–7.
182. Román Sánchez P, Pastor Guzman A, Moreno Guillen S, Igual Adell R, Martín Estruch A, Navarro Gonzalo I, et al. Endemic strongyloidiasis on the

- the Spanish Mediterranean coast. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2001;94(7):357–63.
183. Román-Sánchez P, Pastor-Guzmán A, Moreno-Guillén S, Igual-Adell R, Suñer-Generoso S, Tornero-Estébanez C. High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among farm workers on the Mediterranean coast of Spain: analysis of the predictive factors of infection in developed countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(3):336–40.
 184. Craig P, Ito A. Intestinal cestodes. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(5):524–32.
 185. Moazeni M, Khamesipour F, Anyona DN, Dida GO. Epidemiology of taeniosis, cysticercosis and trichinellosis in Iran: A systematic review. *Zoonoses Public Health*. 2019;66(1):140–54.
 186. Saboyá MI, Catalá L, Ault SK NR. Prevalence and intensity of infection of Soil-transmitted Helminths in Latin America and the Caribbean Countries: Mapping at second administrative level 2000-2010. Pan American Health Organization. Washington D.C; 2011.
 187. Chammartin F, Scholte RGC, Guimarães LH, Tanner M, Utzinger J, Vounatsou P. Soil-transmitted helminth infection in South America: A systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013;13(6):507–18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70071-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70071-9)
 188. Colston J, Saboyá M. Soil-transmitted helminthiasis in Latin America and the Caribbean: Modelling the determinants, prevalence, population at risk and costs of control at sub-national level. *Geospat Health*. 2013;7(2):321–40.
 189. Agudelo-Lopez S, Gómez-Rodríguez L, Coronado X, Orozco A, Valencia-Gutierrez CA, Restrepo-Betancur LF, et al. Prevalencia de parasitosis intestinales y factores asociados en un corregimiento de la Costa Atlántica Colombiana. *Rev Salud Publica*. 2008;10(4):633–42.
 190. María Consuelo Bernal, Andrea del Pilar Hurtado MA. Condición de parasitismo intestinal y factores asociados en el municipio de Coyaima, Tolima. *Biomédica*. 2015;35(4):72–222.
 191. Margarita Fillot, Josefina Guzman, Lucia Cantillo, Lucila Gómez, Lucia Sánchez Majana, Belle Marie Acosta LAS-R. Prevalencia de parásitos intestinales en niños del Área Metropolitana de Barranquilla, Colombia. *Rev Cuba Med Trop*. 2015;67(3).
 192. Ministerio de Salud y Protección Social U de A. Encuesta nacional de parasitismo intestinal en población escolar 2012 – 2014. Medellín: Facultad Nacional Salud Pública, Universidad de Antioquia, El Ministerio; 2015.
 193. Vidal-anzardo M, Moscoso MY, Fabian Beltrán M. Parasitosis intestinal: Helmintos. Prevalencia y análisis de la tendencia de los años 2010 a 2017 en el Perú. *An Fac med*. 2020;81(1):26–32.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de datos

El siguiente formato tiene como propósito obtener y organizar información de las historias clínicas de pacientes ingresados al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia con diagnóstico de Exacerbación aguda del EPOC durante un periodo de 5 años (1 enero del 2015 al 1 de enero del 2020).

Numero de historia clínica:

1. Edad:

2. Sexo:
 - a. Femenino:
 - b. Masculino:

3. Comorbilidades:
 - a. Cardiopatía isquémica
 - b. Falla cardiaca
 - c. Hipertensión arterial
 - d. Diabetes
 - e. Enfermedad renal crónica
 - f. Cáncer
 - g. Otras

4. Historial de alergias
 - a. Si
 - b. No

5. Historial de Asma
 - a. Si
 - b. No

6. Enfermedades Reumatoideas
 - a. Si
 - b. No

7. Índice de Masa Corporal (IMC):

- a. Rango a. > 30 :
- b. Rango b. 25-30:
- c. Rango c. 18,5-25:
- d. Rango d. $<18,5$:

8. índice - Paquetes – Años (IPA):

- a. Rango a. <10 :
- b. Rango b. 10-20:
- c. Rango c. 21-40:
- d. Rango d. ≥ 41 :

9. Antecedente tabáquico:

- a. Nunca
- b. Ex fumador
- c. Fumador actual

10. Exposición al humo de leña

- a. Si
- b. No

11. Esteroides inhalados previos a la admisión (Durante los últimos 14 días)

- a. Si:
- b. No:

12. Esteroides orales previos a la admisión (Durante los últimos 14 días)

- a. Si:
- b. No:

13. Broncodilatadores previos a la admisión (Durante los últimos 14 días)

- a. Si
- b. No

14. Antihelmínticos en el último mes previos a la admisión

- a. Si
- b. No

15. Numero de exacerbaciones severas en el año anterior:

16. Recuento de eosinófilos en sangre (cel/uL):

17. Porcentaje (%) de eosinófilos en sangre

a. < 2%

b. ≥ 2%

18. Saturación de oxígeno:

19. Escala de disnea mMRC

a. Grado 0

b. Grado 1

c. Grado 2

d. Grado 3

e. Grado 4

20. Gravedad de la exacerbación(GOLD):

a. Leve:

b. Moderada:

c. Severa:

21. PCR:

22. Hemocultivo

a. Positivo

b. Negativo

23. Gram de esputo

a. Positivo

b. Negativo

24. Baciloscopia de esputo

a. Positivo

b. Negativo

25. Estancia hospitalaria(Días):

26. Fracaso Terapéutico:

a. Si

b. No

27. Ingreso a UCI

a. Si:

b. No:

28. Necesidad de VMI

a. Si:

b. No:

29. Mortalidad intrahospitalaria por la exacerbacion:

c. Si:

d. No:

Anexo B. Acuerdo de confidencialidad.

	FORMATO	
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
		VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 1 de 2

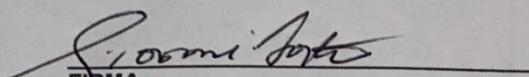
Yo, GIOVANI LASTRA GONZALES, identificado con cédula de ciudadanía número 79596798 expedida en la ciudad de Boyacá como investigador principal del proyecto **RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)** que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio del presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los siete días, del mes de mayo del año 2021.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 2 de 2

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

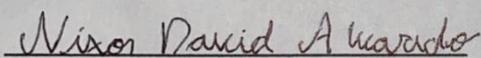


FIRMA
C.C. 79596798
Teléfono: 3142961466
Email: giovanilastra@yahoo.com

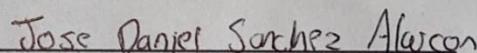
Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR 1

NOMBRE COINVESTIGADOR 2



FIRMA
C.C. 1083928894
Teléfono: 3143424430
Email: nixondav99@gmail.com



FIRMA
C.C. 1075316132
Teléfono: 3157481143
Email: Daniel.sancheza8@gmail.com

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

Anexo C. Certificado de pertenencia a grupo de investigación – SIMI



**GRUPO DE INVESTIGACIÓN MI D NEUROPSY/SEMILLERO
DE INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA SIMI**



LA DIRECTORA DEL GRUPO DE INVESTIGACION MI D NEUROPSY Y EL
COORDINADOR DEL SEMILLERO DE INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA SIMI DE
LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

CERTIFICAN:

Que los investigadores:

- Nixon David Alvarado Bolaños, con cédula de ciudadanía No. 1083928894 de la ciudad de Pitalito del departamento del Huila, estudiante de octavo semestre del programa de Medicina de la universidad Surcolombiana con código 20171154699.
- José Daniel Sánchez Alarcón, con cédula de ciudadanía No. 1075316132 de la ciudad de Neiva del departamento del Huila, estudiante de octavo semestre del programa de Medicina de la universidad Surcolombiana con código 20161146310.

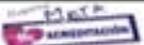
Actualmente se desempeñan como miembros activos en proyectos del grupo de Investigación MI D NEUROPSY y del semillero de investigación de Medicina Interna SIMI.

La certificación se expide a solicitud de los interesados, a los 30 días del mes de marzo de 2021.

Atentamente.

Firma:
Esperanza Del Niño Jesús Cabrera
CC. 41.683.446
Directora del Grupo de Investigación MI D NEUROPSY

Anexo D. Acta de aprobación N° 005-003

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 1 de 2

ACTA DE APROBACIÓN N° 005-003

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 27 de mayo de 2021.

Nombre completo del Proyecto: "RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)".

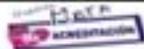
Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Giovani Lastra González y Co-investigadores Nixon David Alvarado Bolaños, José Daniel Sánchez Alarcón.

El Hospital Universitario Hermandad Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 0784 del 07 de Junio de 2019 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - a. Resumen del proyecto.
 - b. Protocolo de Investigación.
 - c. Formato de Consentimiento Informado.
 - d. Protocolo de Evento Adverso.
 - e. Formato de recolección de datos.
 - f. Folleto del Investigador (si aplica).
 - g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
 - h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.
2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 2 de 2

relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

5. El investigador principal deberá:
 - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
 - f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
 - h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hemando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
 - i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

Nombre del Investigador: Giovani Lastra González.

Nohora Montero García

**Firma Presidente Comité de Ética,
Bioética e Investigación**