

EOSINOFILIA EN LA EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRONICA

ALEJANDRO BAUTISTA OVIEDO  
JOSE ALEJANDRO CORTES LARA  
LUIS DAVID STERLING MIRANDA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA – HUILA  
2019

EOSINOFILIA EN LA EXACERBACION DE LA ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRONICA

ALEJANDRO BAUTISTA OVIEDO  
JOSE ALEJANDRO CORTES LARA  
LUIS DAVID STERLING MIRANDA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de Médico

Asesor  
GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS  
Médico, Esp. Epidemiología  
Doctorado Interfacultades de Salud Pública  
Magister en Educación y Desarrollo Comunitario

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA – HUILA  
2019

Nota de aceptación:

---

---

---

---

---

---



---

Firma del Presidente del Jurado



---

Firma del Jurado

---

Firma del Jurado

## DEDICATORIA

Dedicado a Dios y la Medicina por habernos dado los sueños, la inspiración y el corazón para mejorar al hombre.

De igual forma, a nuestras familias por el apoyo incondicional en cada una de las metas que nos hemos propuesto y por creer en nosotros.

Alejandro  
Jose Alejandro  
Luis David

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresamos sus agradecimientos:

A Dios por habernos regalado el mundo para conocerlo y por permitirnos estudiar su más grande creación.

A nuestros padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años.

A la Universidad Surcolombiana, por todo la formación y conocimiento brindado.

Al Doctor Gilberto Astaiza y al Doctor Álvaro Mondragón Cardona por su ingenio, aportes, pasión por la medicina y asesoría permanente en la elaboración de esta investigación.

A nuestros maestros, quienes contribuyeron a nuestra formación académica.

A todos quienes de una u otra manera colaboraron para hacer posible el desarrollo de esta investigación.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	13
1. JUSTIFICACIÓN	14
2. ANTECEDENTES	15
3. DESCRIPCION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. OBJETIVOS	21
4.1 OBJETIVO GENERAL	21
4.2 OBJETIVO ESPECIFICO	21
5. MARCO TEORICO	22
6. HIPÓTESIS	26
7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	27
8. DISEÑO METODOLOGICO	29
8.1 TIPO DE ESTUDIO	29
8.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO O ÁREA DE ESTUDIO	29
8.3 POBLACIÓN	30
8.4 MUESTRA	30
8.5 MUESTREO	30
8.6 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSION	30

	Pág.
8.6.1 Criterios de Inclusión.	30
8.6.2 Criterios de exclusión	30
8.7 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	31
8.8 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	31
8.9 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS O TRATAMIENTO DE LA INFORMACION	32
9. CONSIDERACIONES ETICAS	33
10. PRESUPUESTO	35
11. RESULTADOS	36
12. DISCUSIÓN	46
13. CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFIA	48

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Operacionalización de las variables	27
Tabla 2	Presupuesto componente	35
Tabla 3	Presupuesto por material	35
Tabla 4	Frecuencia de Estado Civil	38
Tabla 5	Frecuencia del Régimen de Seguridad Social	38
Tabla 6	Frecuencia de Genero por Eosinófilos	39
Tabla 7	Frecuencia de tos por porcentaje de Eosinófilos	40
Tabla 8	Frecuencia de disnea por porcentaje de Eosinófilos	41
Tabla 9	Frecuencia de disnea por porcentaje de Eosinófilos	41
Tabla 10	Frecuencia de fiebre por porcentaje de Eosinófilos	42
Tabla 11	Frecuencia de sibilancias por porcentaje de Eosinófilos	42
Tabla 12	Frecuencia de taquipnea por porcentaje de Eosinófilos	43
Tabla 13	Frecuencia de ingreso a UCI por porcentaje de Eosinófilos	43
Tabla 14	Frecuencia de hospitalización por porcentaje de Eosinófilos	43
Tabla 15	Frecuencia de comorbilidad por porcentaje de Eosinófilos	44
Tabla 16	Frecuencia de mortalidad por porcentaje de Eosinófilos	45



## LISTA DE GRAFICOS

		Pág.
Gráfico 1	Frecuencia de género	36
Gráfico 2	Distribución de las edades	37
Gráfico 3	Frecuencia de Eosinófilos >2%	39
Gráfico 4	Frecuencia de edad por porcentaje de Eosinófilos	40
Gráfico 5	Estancia hospitalaria por porcentaje de eosinófilos	44

## LISTA DE ANEXOS

Anexo A Cronograma

## RESUMEN

Realizamos un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de corte transversal que comprende 2 años en los pacientes diagnosticados con exacerbación en EPOC del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. Evaluamos 253 historias clínicas, 54,15% fueron hombres, con edad mayor de 30 años, con predominio de afiliación al régimen subsidiado del sistema general de seguridad social en salud. La prevalencia de la Eosinofilia fue de 18.18% se encontró significancia estadística entre el género y los eosinófilos mayores al 2% a sí mismo como los días de hospitalización. La prevalencia encontrada es menor a la reportada por otros estudios.

Palabras clave: EPOC, Exacerbación, Eosinófilos, Características Clínicas.

## ABSTRACT

We conducted a retrospective, observational and descriptive cross-sectional study that included 2 years in patients diagnosed with COPD exacerbation at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in the city of Neiva. We evaluated 253 clinical histories, 54.15% were men, with age over 30 years, with predominance of affiliation to the subsidized regime of the general system of social security in health. The prevalence of Eosinophilia was 18.18%. Statistical significance was found between gender and eosinophils greater than 2%, as well as days of hospitalization. The prevalence found is lower than that reported by other studies.

Key words: COPD, Exacerbation, Eosinophils, Clinical Characteristics.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria común caracterizado por una limitación del flujo de aire. Afecta a más de 5 por ciento de la población y se asocia con una alta morbilidad y la mortalidad. Es clasificada como la tercera causa de muerte en los Estados Unidos, costándoles la vida a más de 120.000 personas cada año. Como consecuencia de su alta prevalencia y cronicidad, COPD causa alta utilización de recurso con frecuentes visitas clínicas y hospitalizaciones frecuentes debido a exacerbaciones agudas, y la necesidad de tratamiento crónico, por ejemplo, la terapia de oxígeno suplementario y la medicación.

Recientemente han surgido en diversos estudios, un grupo de pacientes que presentan un recuento de eosinófilos en sangre periférica elevados. Estos pacientes presuntamente tienen un comportamiento diferente a los pacientes con EPOC y que no tienen eosinofilia. Como ejemplo de ello es lo que han reportado diversos estudios, en donde los pacientes con un número de eosinófilos  $>2\%$ , responden mejor al tratamiento con corticoesteroides. Por otro lado los recuentos elevados de eosinófilos se han asociado a un aumento en el reingreso a los servicios de urgencias y por ende en el costo de esta enfermedad.

Hasta la fecha solo existe un estudio que muestra la prevalencia de la eosinofilia en pacientes hospitalizados con exacerbación aguda de EPOC. Este estudio ha mostrado que la eosinofilia puede estar presente en pacientes con EPOC hasta un 17%. Sin embargo, se sabe poco sobre las características clínicas de este subconjunto de pacientes.

Este estudio. es de características descriptivo, observacional y retrospectivo que tiene por objetivo caracterizar las exacerbaciones de los pacientes con EPOC y eosinofilia, presentes en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en el periodo comprendido entre enero de 2015 a enero de 2017, desde el aspecto sociodemográfico, los principales síntomas clínicos, el grado de eosinofilia, la severidad de las exacerbaciones, sus comorbilidades, complicaciones así como hábitos tabáquicos y anormalidades pulmonares. Como fuente primaria se utilizaran los registros hospitalarios de estos pacientes. A las variables cualitativas se les calcula medidas de frecuencia absoluta y relativa (proporción) y a las variables cuantitativas se les calculará medidas de tendencia central y dispersión según corresponda.

## 1. JUSTIFICACIÓN

Este trabajo lo realizamos con el propósito de identificar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que ya están diagnosticados con EPOC e ingresaron con alguna exacerbación y con eosinofilia con el fin de poder caracterizar su exacerbación, debido al gran impacto que tienen en la salud pública.

En la actualidad se encuentran muchos estudios internacionales y ninguno a nivel nacional, donde se documente la relación que tiene la eosinofilia con la exacerbación del EPOC y el aumento de las comorbilidades en los pacientes que presentan dicha patología, incrementando el número de hospitalizaciones y por ende elevando los costos al sistema de salud; es de importancia tener en cuenta que algunos de los principales factores de riesgo de dicha patología están directamente relacionados con las condiciones socioeconómicas, demográficas y culturales lo que podría variar el resultado de este estudio si lo realizamos a nivel local con respecto a los ya realizados internacionalmente.

Debido a esto es necesario conocer el tipo de población que esta diagnosticada con esta patología y que ingresaron al Hospital Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre enero del 2015 hasta enero del 2017, con algún tipo de exacerbación de su patología buscando así identificar cuáles de ellas estuvieron relacionadas con eosinofilia y si tienen un impacto directo en el incremento de los días de hospitalización por aumento de sus comorbilidades.

Este proyecto de investigación busca ser un punto inicial por medio del cual el personal de salud, principalmente del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, empiece a identificar y conocer qué tipo de nuestra población diagnosticada con EPOC, está más predispuesta a presentar exacerbaciones y cuáles de ellas podrían llegar a presentar mayores complicaciones, y si estas tienen alguna relación con el incremento de los eosinófilos en muestras de sangre periférica.

## 2. ANTECEDENTES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es una patología que se presenta con más frecuencias en pacientes que están expuestos a factores de riesgos en su ambiente como el uso de combustibles de biomasa, el tabaquismo, el humo de leña y otras sustancias que traen desastrosas consecuencias a nivel del parénquima pulmonar.

En 1994 por Saetta M, et all, realizaron un estudio analítico en el cual contaban con dos grupos de pacientes que presentaban bronquitis crónica, unos de estos grupos presentaban exacerbaciones de sus síntomas y otros se encontraban en su estado basal, tomaron biopsias bronquiales que evaluaron mediante técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas y esputo en el que examinaron los diferentes tipos de células y su predominio. Los resultados mostraron que los pacientes con bronquitis crónica que tenían exacerbaciones presentaban 30 veces más eosinófilos en sus biopsias bronquiales que aquellos que se encontraban en su estado basal y menor medida neutrófilos, linfocitos T CD3, FNT-alfa y VLA-1, en ambos grupos se encontraban el mismo valor de linfocitos T CD4 Y CD8, macrófagos, mastocitos, IL-1B, IL-2, de igual forma se encontró aumento de eosinófilos en el esputo de pacientes que tenían exacerbación en comparación de los que se encontraban en estado basal; llegando a la conclusión que las exacerbaciones de la bronquitis crónica se asocia con un aumento en el número eosinófilos en las vías respiratorias y también con un aumento leve en el número de neutrófilos, linfocitos T activos y el FTN-alfa(1). De esta manera queda documentado que los pacientes que presentan procesos inflamatorios crónicos en las vías respiratoria pueden tener diferentes patrones celulares, por esta razón en la EPOC la cual es una enfermedad crónica de las vías respiratorias se encuentra diferente patrones celulares en sus exacerbaciones. Así que Siva R, et all, realizo un estudio en el cual tomaron a 82 personas que tenían EPOC, los autores tenían por hipótesis que al reducir el recuento de eosinófilos en esputo se asociaba con una reducción en las exacerbaciones de EPOC(2), a si los eosinófilos se vuelven una variable en el tratamiento, junto con el uso de esteroides en este grupo de pacientes, podemos observar que los eosinófilos están presentes en pacientes con EPOC.

A raíz que esta patología avanza con el tiempo y se vuelve un problema cada vez más grande, es necesario encontrar la forma de evitar o minimizar dicha patología, por ello se realizan estudios en busca que explique la causa de la eosinofilia, como lo observado en el estudio realizado por Kitaguchi Y, et all, en el 2012, el cual mostraba en su estudio que hay una asociación en la EPOC y el ASMA, creando una superposición de la enfermedad, al que llamo síndrome de superposición(3), en otros estudios muestran la EPOC y la eosinofilia como una patología superpuesta con el ASMA, llamada ACOS, de esta forma por la naturaleza del ASMA se puede

encontrar niveles elevados de eosinófilos en sangre, Borja G. Cosío en su estudio hace referencia que los síntomas tienden a ser desencadenados por las hiperreactividad que tienen estos, además que se benefician más con el manejo de corticosteroides inhalados, y propone nuevos biomarcadores de inflamación Th2 en estos pacientes, como puede ser la periostina(4). En otro estudio Umme Kolsum, et all, realiza un estudio comparando las características clínicas en pacientes que presentan ACOS versus pacientes con EPOC que en su infancia presentaron síntomas de ASMA. Los resultados mostraron que los pacientes llamados ACOS presentaban más alergias y más exacerbaciones en comparación con pacientes que no tenían ese patrón inflamatorio(5).

A pesar de la evidencia hay estudios donde pacientes con EPOC presentan eosinófilos y no necesariamente tienen ACOS, Dave Singh, et all, encontraron que existe un grupo de pacientes con la EPOC que presentaban inflamación eosinofílica, en estos pacientes se descartó que tuvieran características de asma(6).

Como observamos en la gran mayoría de los estudios, los esteroides toman mucha importancia siendo esta una variable, que indirectamente establece que al tener una mejoría por uso de estos, tienen gran predisposición de ser una inflamación de tipo eosinofílico.

En la actualidad existen gran cantidad de estudios en los cuales evalúan la respuesta de los corticosteroides en los pacientes que presentan la EPOC con un fenotipo eosinofílico, en el estudio realizado por Adolfo Balóira Villar y Abel Pallarés Sanmartín argumentan que debe existir una base genética, donde tomaron dos grupos de pacientes, los cuales no presentaban síntomas de asma, se encontró que presentaban una respuesta de tipo TH2 la cual se caracterizó por presentar una concentración de eosinófilos en vías respiratorias y sangre. Además un aspecto fundamental para que un posible fenotipo tenga trascendencia clínica es que se asocie a un tratamiento diferenciado(7).

El Dr. Pascoe s, et all, realizaron un estudio post hoc aleatorizado doble ciego, en donde mostraban los beneficios a corto plazo de los corticoesteroides inhalados en comparación con broncodilatadores(8); Surya P Bhatt argumenta que el uso de esteroides en pacientes que presenta EPOC y patrón inflamatorio eosinofílico tiene mejoría de sus síntomas, pero el uso excesivo de corticoesteroides inhalados aumenta el riesgo de neumonía(9).

Se puede evidenciar que hay un excesivo uso de los corticosteroides inhalados, Lars Groenke et all, en su estudio post hoc, evaluó la respuesta del furoato de



fluticasona en pacientes que presentaba EPOC con elevados niveles de eosinófilos, el cual se observó una reducción de sus síntomas a medida que descendían los niveles de eosinófilos(10), los corticosteroides se convierten en la piedra angular del tratamiento de la eosinofilia presente en el EPOC.

Se sabe que el EPOC es una enfermedad dinámica y hay periodos en los cuales los síntomas tienden a empeorar denominadas como exacerbaciones, impidiendo que los pacientes tengan un correcto funcionamiento, Peter M.A. Calverley, et all, mostro que al ser suspendido los corticoesteroides inhalados en pacientes que presentan EPOC con eosinofilia, tenían más exacerbaciones(11).

En un estudio realizado por Bafadhel M et all, mostro que los pacientes que ingresaban a hospitalización por una exacerbación severa de EPOC acompañados de eosinofilia tenían mejor respuesta a la prednisolona, disminuyendo su estancia hospitalaria, además que esto estaba relacionado con la disminución de eosinófilos en sangre de los pacientes(12).

Siendo los eosinófilos un predictor para el tratamiento, pueden ser usados de igual forma para los reingresos, dos estudios realizados por Couillard S, et all y Hasegawa K, et all. Mostraron que los pacientes que tenían un elevado número de eosinófilos tenían un factor riesgo más elevado para reingresos a los servicios de salud(13)(14) DiSantostefano RL et all, realizo un estudio transversal de una cohorte de pacientes que presentaban EPOC y función pulmonar normal, en estos observo que tenían un elevado número de eosinófilos y menor comorbilidades(15). De igual manera Oshagbemi OA et all, determinan la estabilidad de los recuentos de eosinófilos sanguíneos en el tiempo en pacientes con EPOC y no-EPOC derivados de la población general y examinan el impacto del género, la edad, el tabaquismo y los recuentos de eosinófilos al inicio del estudio Eosinófilos(16)

A si, hasta el momento, los estudios se han enfocado en los corticosteroides como tratamiento y el recuento de eosinófilos en sangre como un biomarcador y predictor de la respuesta a estos. Sin embargo, no documentan cuales son las características clínicas de los pacientes que presentan exacerbaciones en el EPOC acompañados de eosinofilia.

### 3. DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un importante reto de salud pública y es una causa importante de morbilidad crónica y mortalidad en todo el mundo. La EPOC es en la actualidad la cuarta causa de muerte en todo el mundo, pero se prevé que llegue a ser la tercera causa de muerte en el año 2020. En el 2012 fallecieron más de 3 millones de personas a causa de la EPOC, lo cual supone un 6 % del total de muertes mundiales. Las proyecciones indican que la carga de la EPOC aumentará a nivel mundial en los próximos decenios debido a la exposición continuada a los factores de riesgo de esta enfermedad y al envejecimiento de la población(17).

Las personas que tienen mayor riesgo de desarrollar EPOC son aquellas quienes tienen un antecedente de tabaquismo pesado a lo largo de su vida, ya que este es un factor que predispone la enfermedad, además del tabaquismo existen otros factores como el estar expuesto en un medio contaminado por uso de combustibles de biomasa, ya que estos también repercuten en las vías aéreas y generan predisposición a la EPOC(18).

La EPOC afecta a más del 5 por ciento de la población mundial, con una prevalencia de 11,7%, con un total de 3 millones de muertes anuales, con el aumento en el consumo de tabaco por parte de los países en desarrollo y el aumento en el número de adultos mayores en países desarrollados se estima que la prevalencia de la EPOC en el año 2030 aumente, reflejada con una mortalidad de 4,5 millones de muertes anuales. (GOLD)(19). En las Américas se observa que es la sexta causa de mortalidad, también es considerada como la séptima causa de pérdida de años de vida saludable, con un total de 13,2 millones de personas que viven con la EPOC, siendo esta responsable de más de 235.000 muertes en 2010.(20) Todo esto es posible debido que 7 de cada 10 muertes de la EPOC es atribuibles al consumo de tabaco, encontrando 145 millones de fumadores mayores de 15 años en las Américas. Se estima que las muertes por la EPOC en las Américas ascenderán a más de 400.000 en el 2030. Debido a factores de riesgos que pueden ser prevenibles como lo son el tabaquismo, contaminación ambiental e intramuros además el aumento de la población de adulto mayor. En Colombia, el estudio PREPOCOL, que se realizó en 2007 en 5 ciudades del país (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín), estableció que la prevalencia global de la EPOC es de 8,9% en personas mayores de 40 años. Es decir, que si para el censo del año 2005 en Colombia se registraban 41'468.465 personas, de las cuales 11'611.170 eran mayores de 40 años, probablemente y de acuerdo con el dato de la prevalencia había al menos un total de 1'033.394 pacientes con EPOC(20).

En una evaluación adelantada sobre las 20 primeras causas de mortalidad en el país se encontró que la EPOC, para el año 2000, fue la sexta causa de muerte entre los hombres con una tasa de 24.3 por 100.000 habitantes(21).

La EPOC se asocia con una carga económica significativa. En la Unión Europea, se calcula que el coste directo total de las enfermedades respiratorias es del orden del 6% del presupuesto sanitario total, y la EPOC representa el 56% (38.600 millones de euros) del costo de la enfermedad respiratoria.<sup>39</sup> En los Estados Unidos, Los costos directos de la EPOC son \$ 32 mil millones y los costos indirectos \$ 20,4 mil millones(4) Las exacerbaciones de la EPOC representan la mayor proporción de la carga total de EPOC en el sistema de salud. En los países en desarrollo, los costos médicos directos pueden ser menos importantes que el impacto de la EPOC en la productividad del lugar de trabajo y del hogar. Debido a que el sector de la salud puede no proporcionar servicios de atención de apoyo a largo plazo para personas con discapacidades graves, la EPOC puede obligar al menos a dos personas a abandonar el lugar de trabajo: el afectado y un familiar que ahora debe quedarse en casa para cuidar a su pariente discapacitado(6). En Colombia, se estimó que en 2007 se invirtió el 0,7% del PIB en la atención médica de las enfermedades atribuibles al tabaco tales como el cáncer de pulmón, infarto agudo de miocardio y EPOC, siendo los costos totales de estas enfermedades de unos \$19,8 millones, \$226 millones y \$3.894 millones de dólares, respectivamente. Dicha información resulta de gran relevancia para la toma de decisiones en política pública frente al consumo de tabaco y en las acciones de intervención que un asegurador debe realizar sobre su población fumadora(22).

Los DALY (el Año de Vida Ajustado a la Discapacidad, DALY, por sus siglas en inglés) para una condición específica son la suma de años perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida vividos con discapacidad, ajustados por la gravedad de la discapacidad. El estudio GBD encontró que la EPOC contribuye cada vez más a la discapacidad ya la mortalidad en todo el mundo. En 2005, la EPOC fue la octava causa principal de DALYs perdidos en todo el mundo, pero en 2013 la EPOC fue clasificada como la quinta causa principal de DALYs perdidos. En los Estados Unidos, la EPOC es la segunda causa principal de reducción de DALYs(19).

La guía GesEPOC ha descrito 4 fenotipos que son agudizador, enfisema, bronquitis crónica y mixta, con unas características definidas, dentro de la EPOC. En los últimos años los eosinófilos han surgido como actores importantes en un grupo más o menos reducido de pacientes con EPOC(23). Estudios CUahan demostrado que existe un subconjunto de pacientes con EPOC que presentan inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, Curiosamente, estos pacientes muestran la mayor respuesta al tratamiento con corticosteroides(2). Del mismo modo, el número

de eosinófilos de esputo se incrementan en un subconjunto de exacerbaciones de EPOC, y la titulación de corticosteroides según el recuento de eosinófilos de esputo reduce las tasas de exacerbación(12). Por otro lado se ha encontrado que existen aumentos similares en el esputo y el número de eosinófilos en sangre durante las exacerbaciones de la EPOC. Según los datos de la cohorte ECLIPSE, en torno al 37% tienen de forma persistente más de un 2% de eosinófilos en las muestras de sangre, un porcentaje no muy diferente de lo que se ha descrito en la población sana, pero se ha visto que los pacientes con eosinofilia pueden tener un comportamiento más benigno(22). Si el análisis se hace tomando como punto de corte un valor absoluto de 150 células/l, los resultados son similares. Todo ello apunta a unas características clínicas y bioquímicas diferentes a las de los pacientes en los que los eosinófilos sanguíneos no alcanzan el 2%. Hasta el momento solo existe un estudio que ha mostrado la prevalencia de la eosinofilia en pacientes con EPOC durante los episodios e exacerbaciones agudas. Este estudio basado en los datos de una cohorte de 3084 pacientes hospitalizados por AECOPD, encontraron que el 17% tenía eosinofilia sanguínea (definida como  $\geq 300$  células /  $\mu\text{L}$ ). En este mismo el uso de un nivel de corte alternativo ( $\geq 2\%$ ) demostró que el 40% tenía un recuento elevado de eosinófilos(6). Los pacientes con eosinofilia tuvieron una mayor frecuencia de readmisión para AECOPD durante un período de seguimiento de 1 año(13). Se sabe poco sobre las otras características clínicas de este subconjunto de pacientes(14).

Por tal motivo se enuncia la siguiente pregunta ¿Cuáles son las características de las exacerbaciones y el tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y eosinofilia en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre enero del 2015 hasta enero del 2017?

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y eosinofilia en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre enero del 2015 hasta enero del 2017.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Realizar la caracterización sociodemográfica de los pacientes que presentan exacerbaciones de EPOC acompañados de eosinofilia.

Identificar los niveles de eosinofilia que tienen los pacientes con exacerbaciones de EPOC.

Describir los signos y síntomas que manifiestan los pacientes con exacerbación de EPOC y que tienen eosinofilia.

Determinar las comorbilidades que presentan los pacientes que cursan con exacerbación de EPOC y eosinofilia.

Determina la estancia hospitalaria de los pacientes con EPOC y Eosinofilia.

Determinar la mortalidad de los pacientes con exacerbación de EPOC y EPOC con eosinofilia.

## 5. MARCO TEORICO

La OMS define a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no como una enfermedad, sino un concepto general que designa diversas dolencias pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones, por otro lado, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) la define como una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo que se debe a anomalías de las vías respiratorias y / o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos(19). La limitación crónica del flujo aéreo que caracteriza la EPOC es causada por una mezcla de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (por ejemplo, bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima (enfisema) y las contribuciones relativas de los cuales varían de persona a persona. (Fisiopatología) Los síntomas más comunes son la disnea, o "falta de aliento", una excesiva producción de esputo y una tos crónica. Sin embargo, la EPOC no es sólo la "tos del fumador", sino una enfermedad pulmonar potencialmente mortal que conduce de forma progresiva a la muerte.(21) El principal factor de riesgo para la EPOC es el tabaquismo, pero hay otras exposiciones ambientales, como la exposición a combustibles de biomasa y la contaminación atmosférica que pueden desempeñar también un papel importante. Además de las exposiciones, hay factores del huésped que predisponen a los individuos a desarrollar una EPOC. Entre ellos se encuentran las anomalías genéticas, del desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado.(24) En los pacientes con EPOC, presuntamente se produce una modificación en la respuesta inflamatoria normal de las vías respiratorias, debidas a la irritación crónica que causan diferentes estímulos nocivos como es el consumo de cigarrillo. Se ha demostrado que aunque se deje de fumar, la inflamación crónica persiste y es probable que este proceso sea mediado por autoantígenos y alteraciones en el microbioma del pulmón.(21)

Dentro de la patogénesis de la EPOC se conocen diferentes mecanismos(25). El estrés oxidativo está presente en la EPOC, este proceso se refleja con el aumento del peróxido de hidrogeno en sangre y esputo. El origen de este estrés oxidativo proviene del humo del cigarrillo, partículas y es también producido por células inflamatorias(26)(27). Existe una evidencia fuerte que respalda que en la EPOC hay un desequilibrio entre la acción de las proteasas y las antiproteasa que conduce a la degradación de la elastina presente en el parénquima pulmonar lo que facilita y contribuye a la formación del enfisema. En la EPOC también existe una amplia variedad de mediadores inflamatorios, que son secretadas por células inflamatorias que se encuentran en las vías respiratorias, el parénquima y los vasos pulmonares, que actúan como factores quimiotácticos, amplifican el proceso inflamatorio y producen finalmente cambios estructurales irreversibles en el parénquima pulmonar. Unos de los cambios estructurales importantes son la fibrosis

peribronquial e intersticial debido a la producción excesiva de factores de crecimiento como consecuencia del proceso inflamatorio lo que desencadena la proliferación de tejido fibromuscular lo que conduce a la limitación de las vías respiratorias pequeñas(25).

El proceso inflamatorio y la disminución de la luz de las vías respiratorias periféricas conducen a la disminución de VEF1. La destrucción del parénquima debido al enfisema también contribuye a la limitación del flujo de aire y a una disminución de la transferencia de gas. Esta limitación de las vías respiratorias periféricas atrapa progresivamente aire durante la espiración, lo que resulta en hiperinsuflación. La hiperinsuflación estática reduce la capacidad inspiratoria y se asocia comúnmente con hiperinflación dinámica durante el ejercicio que conduce al aumento de la disnea y la limitación de la capacidad de ejercicio. En la EPOC se presenta igualmente la hipersecreción del moco, que resulta en una tos productiva crónica, es una característica de la bronquitis crónica y no está necesariamente asociada con la limitación del flujo aéreo. Por el contrario, no todos los pacientes con EPOC tienen hipersecreción sintomática de moco. La hipertensión pulmonar puede desarrollarse tardíamente en el curso de la EPOC y se debe principalmente a la vasoconstricción hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares, lo que eventualmente resulta en cambios estructurales que incluyen hiperplasia de la íntima y posterior hipertrofia / hiperplasia del músculo liso(21).

La EPOC puede cursar con periodos puntuales de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios, denominados exacerbaciones. Las exacerbaciones en el EPOC son un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente, que es de inicio agudo y que está más allá de la variación día a día y conduce al cambio en la medicación(28).

Existen diferentes formas de clasificar las exacerbaciones en la EPOC. Según agente desencadenante, las manifestaciones clínicas, por el predominio celular encontrado en el esputo, el tratamiento requerido por el paciente y las comorbilidades.(29)

Según el agente desencadenante puede ser viral, microbiana y el ambiente en el que se encuentre, como lo es la temperatura y los alérgenos. En la parte clínica de la exacerbación de la EPOC, podemos usar la clasificación de anthonisen que estratifica al paciente y determina la necesidad del uso de antibióticos, basándose en tres signos cardinales que son la disnea, el volumen de esputo y la purulencia del esputo.(30)

Según las células inflamatorias predominantes son eosinofílica, neutrofílica, paucigranulocítica, y granulocítica mixta. El fenotipo eosinofílica (EO) es llamado así cuando eosinófilos en el esputo son > 2,5% del total de células, el fenotipo neutrofílica (NE) es el subgrupo que tiene neutrófilos > 61%, el fenotipo paucigranulocítica (PA) tiene eosinófilos < 2,5% y neutrófilos < 61%, y el fenotipo granulocítica mixta (MC) tiene eosinófilos > 2,5% y neutrófilos > 61%.(31)

Los pacientes con EPOC tienen fenotipos inflamatorios que son clínicamente relevantes debido a posibles diferencias en la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Recientemente se han identificado los siguientes cuatro subgrupos: predominantes eosinofílica, predominantes neutrofílica, predominantes paucigranulocitosis y predominantes granulocítica mixta(30). En la guía GOLD 2017 las exacerbaciones son clasificadas como leves si requieren ser tratadas con solo broncodilatadores de acción corta (por sus siglas SABDs), moderada si requiere ser tratada con SABDs, antibióticos y/o corticoides orales y severo son pacientes que requieren hospitalizaciones o acudir a una sala de urgencias(19). Las exacerbaciones suelen estar acompañadas de comorbilidades, que influyen no solo la enfermedad pulmonar sino también en la extra pulmonar, en cuanto a la comorbilidad extra pulmonar encontramos trastornos cardiovasculares, disfunción del músculo esquelético, la diabetes, la osteoporosis, la ansiedad y la depresión, las comorbilidad pulmonar, es muy común ver a un gran número de pacientes que padecen EPOC acompañada de asma, neumonía, y cáncer de pulmón, A si la EPOC no solo es una patología que va limitar el flujo de aire en las vías respiratorias también presenta una serie de patologías las cuales se relacionan por una mezcla de enfermedades de las vías respiratorias pequeñas (bronquiolitis obstructiva) y una destrucción del tejido pulmonar (enfisema).(30)

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea, y por ello no es posible categorizarla utilizando solo el FEV1. La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC, Un grupo de expertos internacional ha definido fenotipo de la EPOC como “aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)”. La guía GesEPOC propone 4 fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado ellos son el fenotipo no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica, mixto EPOC-asma, agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica(23).

En el fenotipo mixto existe un solapamiento entre la EPOC y el ASMA, ambas patologías presentan una inflamación crónica del tracto respiratorio, pero con gran diferencia entre las células que participan en dicha inflamación(32). Se ha



encontrado que en el patrón mixto los pacientes que presentan la EPOC tienen características inflamatorias del ASMA. Se ha encontrado que existe un número de eosinófilos principalmente en pacientes que tienen una superposición de Asma y EPOC. (33) En este patrón mixto se ha observado que presentan eosinofilia en sangre periférica con un recuento generalmente  $>200$  células por microlitro. El recuento de eosinófilos absoluta se refiere al número de circulantes eosinófilos en la sangre periférica(6). La eosinofilia se refiere a un recuento absoluto de eosinófilos en la sangre periférica de  $\geq 500$  eosinófilos / microl. El grado de eosinofilia también puede ser categorizado como leve si presenta 500 a 1.500 eosinófilos / microlitro, moderados de 1500 a 5000 eosinófilos / microlitro, o grave  $> 5000$  eosinófilos / microlitro. Otros estudios han tomado como punto corte para la eosinofilia el valor de 300 eosinófilos por microl y un valor alternativo de eosinófilos en sangre periférica mayores al 2% (14). Se cree que la inflamación eosinofílica es un rasgo característico del asma en lugar de la EPOC. Sin embargo, los estudios han demostrado que existe un subconjunto de pacientes con EPOC con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, incluso después de la cuidadosa exclusión de los pacientes con cualquier característica del asma, como la reversibilidad del agonista b, la hiperreactividad bronquial, la atopía o una historia infantil de asma(34).

Curiosamente, estos pacientes muestran la mayor respuesta al tratamiento con corticosteroides(34). Del mismo modo, el número de eosinófilos de esputo se incrementan en un subconjunto de exacerbaciones de EPOC (29), (18), y la titulación de corticosteroides según el recuento de eosinófilos de esputo reduce las tasas de exacerbación (2). Además, hay aumentos similares en el esputo y el número de eosinófilos de sangre durante las exacerbaciones de la EPOC (29); Utilizando eosinófilos de la sangre como un fabricante sustituto de eosinófilos de las vías respiratorias para dirigir la terapia con corticosteroides orales para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC mejora la recuperación clínica (35)(36). En conjunto, estas observaciones sugieren que la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias en la EPOC es un biomarcador predictivo de la respuesta de los corticosteroides durante la estabilidad clínica y las exacerbaciones.

Existe una base genética para que paciente con EPOC tengan un número elevado de eosinófilos en sangre, esto se pudo demostrar en un trabajo con 2 grupos de pacientes en los que se excluyó cuidadosamente la presencia de datos clínicos de asma, donde se observó que algunos de ellos mostraban una "firma genética" Th2, la cual se caracterizó por una mayor concentración de eosinófilos tanto en las vías aéreas como en la sangre y algunos datos clínicos propios, como pérdida de función pulmonar acelerada y mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora(7).

## 6. TIPO

Los pacientes con EPOC y Eosinofilia, presentan menor tiempo de hospitalización que aquellos con EPCO sin Eosinofilia.

## 7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	SUBVARIABLES	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN
Sociodemográficas	distintivas dentro de un grupo Poblacional.	Genero	Masculino y femenino	Nominal
		Edad	Tiempo de vida de las personas medidas en años	Razón
		Seguridad Social	Contributivo Subsidiado Pobre no Asegurado Prepagada	Nominal
		Procedencia	Lugar de donde procede el paciente (municipio o departamento)	Nominal
		Estado civil	Condición de cada persona en relación con los derechos civiles. Soltero, casado, unión libre, viudo, separado.	Nominal
Clínicas	Conjunto de signos y síntomas que permiten sospechar o indican la presencia de la enfermedad.	Tos Crónica	Si No	Nominal
		Disnea	Si No	Nominal
		Expectoración	Si No	Nominal
		Sibilancias	Si No	Nominal
		Taquipnea	Si No	Nominal
		Anorexia y pérdida de peso	Si No	Nominal
		Otros	Si No	Nominal
	Comorbilidades	Si No	Nominal	
	Recuento de eosinófilos en sangre periférica	Eosinofilia (mayor de 300 células por microlito)	Si No	Nominal

		Estancia hospitalaria	Números de días en el hospital	Razón
Complicaciones	Condición que está relacionada directamente con la patología inicial que empeora el pronóstico y dificulta su tratamiento.	Infecciones	Si No	Nominal.
		Cor pulmonale	Si No	Nominal.
		Insuficiencia respiratoria aguda	Si No	Nominal.
		Reflujo esofágico y péptico	Si No	Nominal.
		Neumonía	Si No	Nominal.
		Policitemia	Si No	Nominal.
		Arritmias	Si No	Nominal.
		Otros	Si No	Nominal.
Ubicación del paciente para la atención.	Lugar donde se realizó la atención	Ambulatorio	Si No	Nominal
		Hospitalizar	Si No	Nominal
		UCI	Si No	Nominal
Mortalidad	Desenlace del paciente.	Muerte	Si No	Nominal

## 8. DISEÑO METODOLÓGICO

### 8.1 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio es de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo de corte transversal.

Los estudios retrospectivos se realizan basándose en observaciones clínicas, con el objetivo de probar alguna hipótesis planteada sobre la etiología de una enfermedad. Los estudios observacionales son un conjunto de estudios epidemiológicos en los que no hay intervención por parte del investigador, y éste se limita a medir y observar las variables con sus características propias y las que se define en el estudio. Los estudios descriptivos sirven para deducir la frecuencia y las características más relevantes de un problema de salud, Así mismo, sirven como todos los estudios descriptivos para formular hipótesis etiológicas.

Este estudio es para probar la hipótesis que plantearon algunos actores internacionales sobre las exacerbaciones en pacientes ya diagnosticados con Epoc y con eosinofilia.

Se elaborara sacando las historias clínicas de la base de datos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre enero del 2015 hasta enero del 2017 de allí obtendremos todos los pacientes ya diagnosticados con Epoc y que ingresaron por algún tipo de exacerbación y eosinofilia en sangre periférica y se analizaran las características sociodemográficas con las siguientes variables género, edad, sexo, estrato social, se obtendrán las características clínicas según sus síntomas y signos que nos permiten sospechar la presencia de la enfermedad como son la Tos crónica, disnea, expectoración, sibilancia, taquipnea, anorexia y así poder clasificar las tipos de exacerbación, todo esto con el objetivo de caracterizar la incidencia de eosinófilos altos en las complicaciones de las exacerbaciones de dichos paciente.

### 8.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO O ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se desarrollará en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Ubicado en el sexto piso y en el cuarto de base de historias clínicas ubicado en el primer piso de la misma institución.

### 8.3 POBLACIÓN

La población del estudio fueron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con algún tipo de exacerbación y que presenten eosinofilia en sangre periférica. Que consultaron a urgencias al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre enero del 2015 hasta enero del 2017 y en total fueron 867. El total de historias suministradas por el área de estadística del Hospital fueron 867.

### 8.4 MUESTRA

Se tomó una la muestra representativa teniendo en cuenta la prevalencia de la Eosinofilia en la EPOC según el estudio ECLIPSE, la cual fue del 37%. De esta forma nos dio como resultado un nivel de confianza del 95% con un valor en la muestra de 253 historias.

### 8.5 MUESTREO

Se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple de la siguiente manera enumerando de forma ascendente del 1 hasta el 867 las historias suministradas por el hospital Hernando Moncaleano Perdomo ordenadas por fechas de ingreso, posteriormente estos datos se suministraron al programa openepi en su versión en línea y tomando como prevalencia el 37% según el estudio ECLIPSE el cual otorga un intervalo de confianza del 95% obtuvimos un muestreo aleatorio simple de 253 pacientes.

### 8.6 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSION

8.6.1 Criterios de Inclusión. Personas mayores de 30 años de edad.  
Pacientes con diagnóstico previo de EPOC y Eosinófilos en sangre periférica.

8.6.2 Criterios de exclusión. Pacientes sin diagnóstico de EPOC.  
Pacientes con diagnóstico de EPOC y niveles de Eosinófilos en sangre periférica menores al 2%.  
Pacientes con antecedente o presencia de cáncer de pulmón o de cualquier tipo.  
Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial  
Individuos con antecedentes de tuberculosis.

Pacientes menores de 30 años de edad.

## 8.7 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

La técnica utilizada para la recolección de los datos será la revisión documental. Esta revisión documental se llevará a cabo en dos etapas. En la primera etapa se revisará los reportes de pacientes con diagnóstico principal de EPOC que hayan sido aceptados en el servicio de urgencias en el periodo de estudio. Esta información será suministrada por la oficina de estadística del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, para así obtener un listado de todos los pacientes pertenecientes con este diagnóstico.

Después de haber realizado la primera etapa de la revisión documental, se llevará a cabo la revisión de las historias clínicas de los pacientes obtenidos en el primer listado, para hacer una segunda selección en donde se tendrá en cuenta los niveles de Eosinófilos mayores al 2%, para seleccionar a los participantes definitivos del estudio que cumplan con los criterios de inclusión. La recolección de la información, será hecha por los investigadores. Posteriormente se procederá a la revisión documental de las historias clínicas de los casos seleccionados y a la verificación de los datos contenidos en estas. Una vez localizada y verificada la existencia de los casos, se procederá a la aplicación del instrumento para la recolección de los datos por parte de los investigadores, los cuales serán consignados en una base de datos creada con en EpiInfo (software empleado para la creación de la base de datos).

## 8.8 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Formato de recolección de datos: El instrumento para la recolección está compuesto por seis partes; la primera incluye datos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia, etc.), la segunda parte posee datos acerca de los datos clínicos del paciente (tos crónica, disnea, expectoración, sibilancias, taquipnea, anorexia), tercera parte el manejo antibiótico (clasificación Anthonisen), cuarta parte recuento de eosinófilos en sangre periférica, gravedad de exacerbaciones del EPOC según clasificación GOLD, la quinta parte incluye las complicaciones que tuvieron (infecciones, cor pulmonare, insuficiencia respiratoria aguda, reflujo esofágico y péptico, neumonía, policitemia, arritmias y otros), sexta parte la gravedad de las complicaciones (ambulatorias, hospitalizaciones, UCI y Muerte. Es un formato sencillo fácil de manipular y permite un buen análisis estadístico para lograr los objetivos del estudio.

## 8.9 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS O TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Una vez recogidos los datos, se codificarán y tabularán en una base de datos electrónica realizada en EpiInfo V 7.2 ®. Esta información se organizará en tablas y gráficas para su posterior análisis. Las variables del estudio se compararon entre los pacientes con eosinofilia y los pacientes sin eosinofilia mediante el uso de la prueba  $\chi^2$  para las variables categóricas, se usará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la evaluación de normalidad de la variable días de estancia hospitalaria, si esta posee una distribución normal se utilizará la prueba T de Student, si la distribución obtenida es no normal se utilizará la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney.



## 9. CONSIDERACIONES ETICAS

Según la Resolución 8430/93, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; este estudio se clasifica sin riesgo debido a que como se establece en el artículo 11 de dicha resolución, hace parte de los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en la investigación. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

**Principios éticos: beneficencia y no maleficencia:** debido a la naturaleza de nuestra investigación no someterá a la población objeto de estudio a intervención alguna, puesto que la recolección de la información se realizará mediante la revisión de bases de datos, preservando la integridad de los pacientes sin vulnerar los componentes bioéticos anteriormente mencionados. Es por esto, que este proyecto es de BAJO RIESGO ya que no tendremos contacto directo con los pacientes.

**Costo-beneficio:** Esta investigación busca beneficiar a la comunidad en general, la comunidad científica y universitaria al proporcionar información de gran relevancia ya que podremos caracterizar las exacerbaciones en pacientes diagnosticados con EPOC y con eosinofilia del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, adicionalmente queremos conocer si la eosinofilia en estos pacientes aumenta las exacerbaciones y por ende la estancia hospitalaria. Además de servir como base epidemiológica para estudios futuros, esto comparado con los mínimos riesgos que se pueden desencadenar.

**Alcance:** Este proyecto va encaminado en pro del desarrollo de nueva literatura científica en el departamento y en el país, basados en datos de la ciudad de Neiva proporcionados por el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como centro de referencia de la región Surcolombiana, con la posibilidad de que los resultados sirvan de apoyo a nueva literatura.

**Impacto:** El Impacto sobre comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria tanto nacional como internacional se originará al suministrar información de caracterización de las exacerbaciones de los pacientes diagnosticados con EPOC y Eosinofilia. Que también pueda servir para el mejoramiento de programas de Pacientes con EPOC no solo a nivel nacional sino internacional.

Riesgo: Este estudio solo se limitará a la extracción de las variables establecidas en este proyecto que se encuentran en las historias clínicas y del formulario, y a su oportuno análisis, el manejo de la información es confidencial, los datos que se tomaran de las historias clínicas sólo se utilizaran en este estudio y no serán usadas para otro fin. No se divulgará la información referente a los datos de: identificación del paciente o del profesional de la salud que estuvo en contacto directo o indirecto con los pacientes, entre otros.

Confidencialidad de los datos: Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses y no haber recibido ningún tipo de sanción ética o disciplinaria en ejercicio de su profesión. Las consideraciones éticas que guiaron el desarrollo de este proyecto son coherentes con la Declaración de Helsinki y la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de Colombia. Adicionalmente, los autores de este estudio se rigen por los acuerdos de propiedad intelectual del Grupo Vancouver y la normatividad nacional vigente. Por esta razón, se garantizó la confidencialidad de la información suministrada y la toma de las medidas tendientes a cumplir con este aspecto, por parte de las personas que puedan conocer de ella en las diferentes etapas de la investigación. En este sentido, los investigadores establecieron un compromiso de acatar los principios éticos definidos en el protocolo. De igual forma se tomaron las medidas pertinentes para garantizar la confidencialidad del proyecto, utilizando datos no personales, tanto al momento de almacenar la información como de la publicación de los resultados de esta investigación

## 10. PRESUPUESTO

Las horas del equipo de trabajo se realizarán a un máximo de 2 horas a la semana por cada integrante siendo 40 semanas en total. Asesores se les adjunta una suma de \$15000 por hora y a los estudiantes el adjunto de trabajo por hora será de \$5000 por cada uno (tabla 2).

Tabla 2 Presupuesto componente.

Rubros por componente	Aspectos del componente	Total por Mes	Autofinanciación
RECURSOS HUMANOS	Alejandro Bautista Oviedo	\$ 400.000	\$ 400.000
	José Alejandro Cortes Lara	\$ 400.000	\$ 400.000
	Luis David Sterling Miranda	\$ 400.000	\$ 400.000
	Dr. Gilberto Mauricio Astaiza	\$ 1'200.000	\$ 1'200.000
TOTAL		\$2'400.000	\$2'400.000

Tabla 3 Presupuesto por material

RUBROS MATERIALES	Aspectos del componente	Presupuesto solicitado	Total Por Mes	Autofinanciación
EQUIPO	3 PC Portátil	\$ 5.000	\$ 400.000	\$ 400.000
CAPACITACION	1Explicacion del instrumento	\$ 40.000	\$ 40.000	\$ 40.000
MATERIALES	PAPELERIA Y SOFTWARE	\$ 500.000	\$ 500.000	\$ 500.000
TRASPORTE	-----	\$ 200.000	\$ 200.000	\$ 200.000
TOTAL	-----	\$ 745.000	\$ 1.140.000	\$ 1.140.000

## 11.RESULTADOS

Se solicitó al área de estadística del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo las historias de aquellos pacientes que consultaron entre enero de 2015 a enero de 2017 al servicio de urgencias y que tenían por diagnóstico exacerbación de EPOC y sus relacionados (J44, J440, J441, 4448, 4449). Encontrando un total de historias de 866, de las cuales se obtuvo una muestra representativa obteniendo 253 historias.

Del total de datos obtenidos la mayoría eran hombres con el 54.15% (116). La edad mínima de los pacientes fue de 46 años y el 75% de los pacientes tenían edad menor a 82 años.

Gráfico 1 Frecuencia de género

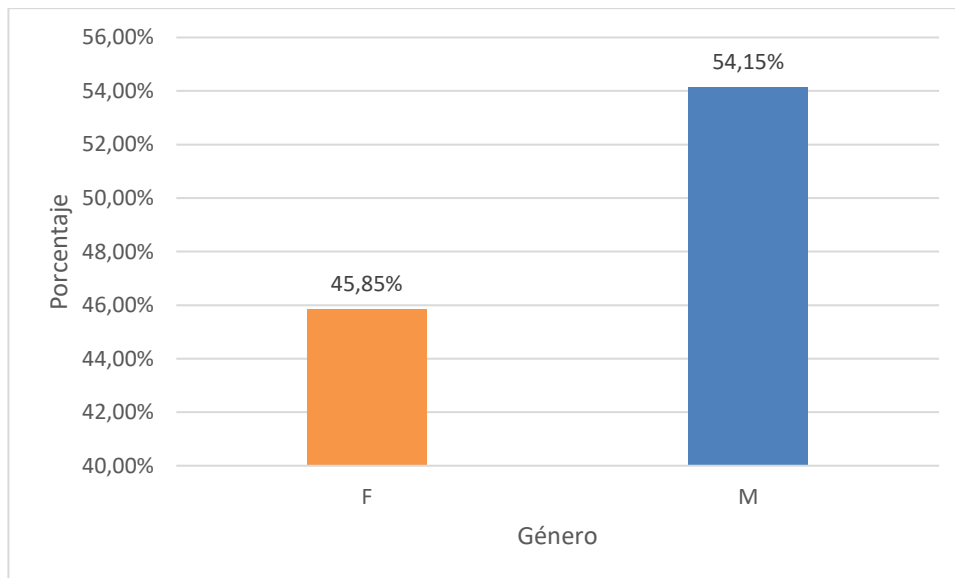
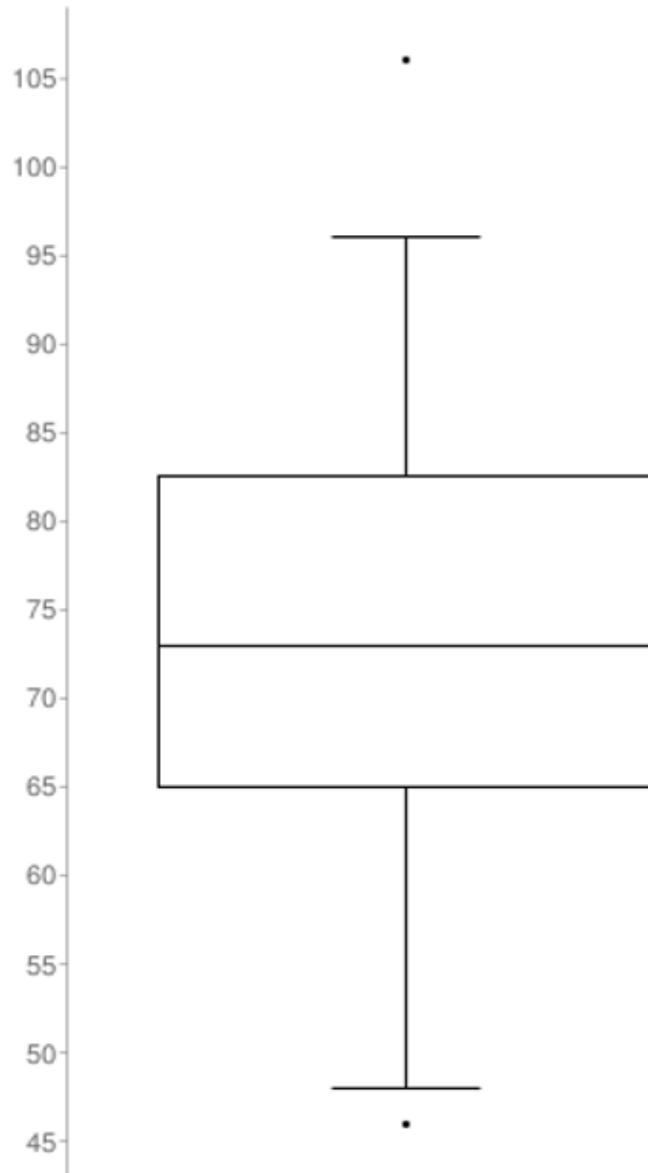


Gráfico 2 Distribución de las edades



Mínimo	25%	Mediana	75%	Máximo
46	65	73	82	106

Con respecto al estado civil, la mitad de los pacientes eran solteros y una cuarta parte de ellos eran casados.

Tabla 4 Frecuencia de Estado Civil

Estado civil	Frecuencia	Porcentaje
Casado	65	25,69%
Separado	8	3,16%
Soltería	127	50,20%
Unión Libre	23	9,09%
Viudez	30	11,86%
Total	253	100,00%

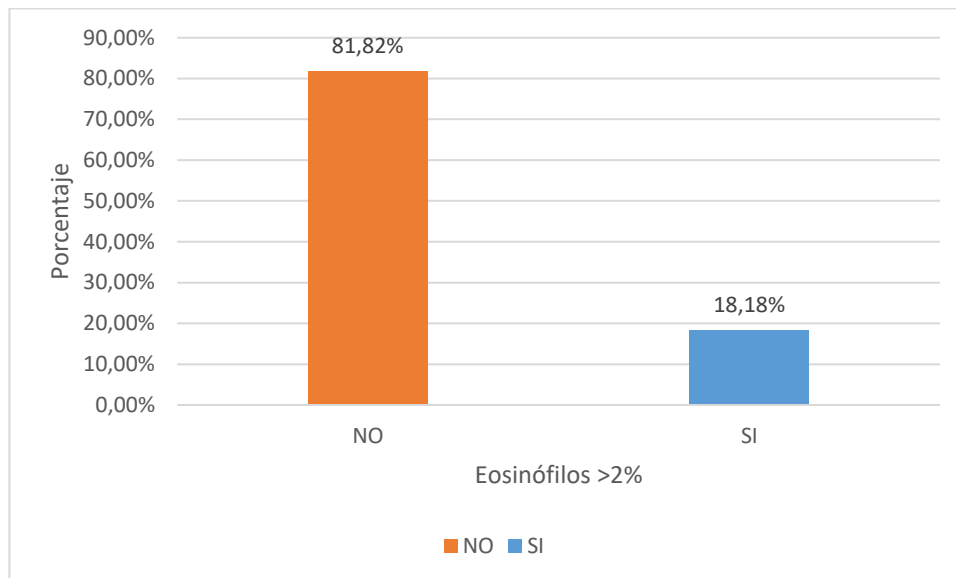
La mayoría de los pacientes pertenecían al régimen subsidiado con el 91.7% (232).

Tabla 5 Frecuencia del Régimen de Seguridad Social

Seguridad Social	Frecuencia	Porcentaje
Contributivo	14	5,53%
Especial	7	2,77%
Subsidiado	232	91,70%
Total	253	100,00%

La frecuencia de pacientes con eosinófilos >2% fue del 18.18% (n=46) que corresponde a 46 pacientes.

Gráfico 3 Frecuencia de Eosinófilos >2%



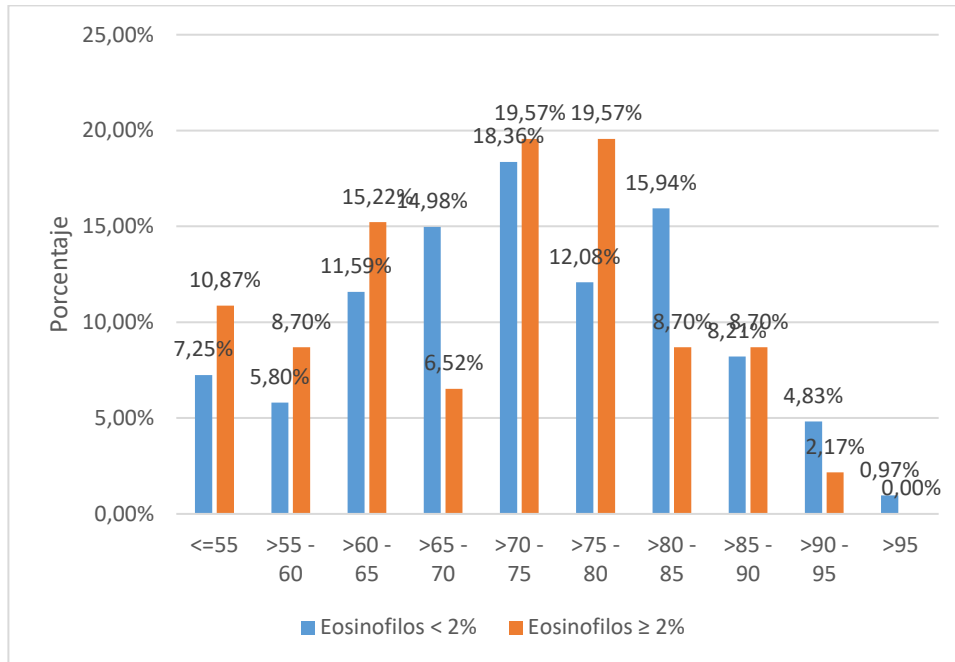
De los pacientes con Eosinófilos  $\geq 2\%$  la mayoría fueron hombres con 69.57%, en el grupo contrario, la mitad fueron hombres (P= 0.020).

Tabla 6 Frecuencia de Genero por Eosinófilos

GENERO	Eosinófilos < 2%	Eosinófilos $\geq 2\%$
F	102	14
Porcentaje	49,28%	30,43%
M	105	32
Porcentaje	50,72%	69,57%
TOTAL	207	46

En el grupo con Eosinófilos  $\geq 2\%$  cerca del 40% (n=18) de los pacientes tuvieron edades entre los 70 y los 80 años, por el contrario, en el grupo de Eosinófilos < del 2% el mayor número de pacientes se encuentran en el rango de edades de 70-75 Años con el 18.36% seguido del rango entre los 80-85 años, pero no se encontró significancia estadística (P=0.58).

Gráfico 4 Frecuencia de edad por porcentaje de Eosinófilos



La mayoría de los pacientes con Eosinófilos  $\geq 2\%$  presentaban tos con un porcentaje de 89,13%, de igual forma los pacientes que presentaban eosinófilo  $< 2\%$  el 82,61% de estos presentaron tos, pero no se encontró significancia estadística ( $P= 0,061$ )

Tabla 7 Frecuencia de tos por porcentaje de Eosinófilos.

Tos	Eosinófilos <2%	Eosinófilos $\geq 2\%$
No	36	5
Porcentaje	17,39%	10,87%
Si	171	41
Porcentaje	82,61%	89,13%
Total	207	46

Como se observa en la tabla 6 la gran mayoría de los pacientes que presentan eosinófilos  $\geq 2\%$  tienen disnea como síntoma al momento de la exacerbación, pero no se encontró significancia estadística ( $P= 0,7$ ).



Tabla 8 Frecuencia de disnea por porcentaje de Eosinófilos.

Disnea	Eosinófilos <2%	Eosinófilos ≥ 2%
No	23	6
Porcentaje	11,11%	13,04%
Si	184	40
Porcentaje	88,89%	86,96%
Total	207	46

El 70% de los pacientes con eosinófilos ≥ 2% presentaron expectoraciones, al comparar con aquellos que tenían eosinófilos < 2% se encuentra una cifra del 61% que presentaron expectoraciones, siendo muy frecuente las expectoraciones en ambos grupos al momento de presentar una exacerbación en este grupo de pacientes, esto no tiene significancia estadística (P=0,29).

Tabla 9 Frecuencia de disnea por porcentaje de Eosinófilos.

Expectoraciones	Eosinófilos <2%	Eosinófilos ≥2%
No	80	14
Porcentaje	38,65%	30,43%
Si	127	32
Porcentaje	61,35%	69,57%
Total	207	46

Se observa una pobre respuesta a la fiebre como signo al inicio de las exacerbaciones, el 63% de los pacientes con eosinófilos ≥ 2% no tienen fiebre como síntoma y aquellos que con eosinofilia < 2% el 57% no presento fiebre, aunque no tiene significancia significativa tiene una (P=0,52).

Tabla 10 Frecuencia de fiebre por porcentaje de Eosinófilos.

Fiebre	Eosinófilos < 2%	Eosinófilos ≥ 2%	Total
No	120	29	149
Porcentaje	57,97%	63,04%	58,89%
Si	87	17	104
Porcentaje	42,03%	36,96%	41,11%
Total	207	46	253

No se encuentra asociación entre los pacientes con eosinófilos ≥ 2% y lo que tienen < 2% respecto a presentar sibilancias, ya que la gran mayoría en ambos grupos presentó este síntoma al momento de presentar una exacerbación.

Tabla 11 Frecuencia de sibilancias por porcentaje de Eosinófilos.

Sibilancias	Eosinófilos < 2%	Eosinófilos ≥ 2%
No	161	35
Porcentaje	77,78%	76,09%
Si	46	11
Porcentaje	22,22%	23,91%
Total	207	46

La gran mayoría de los pacientes 76% con eosinófilos ≥ 2%, presentaron taquipnea al momento en la exacerbación, al compararlo con aquellos que presentaron < 2% presentan el mismo comportamiento siendo la mayoría los que presentaron taquipnea.

Tabla 12 Frecuencia de taquipnea por porcentaje de Eosinófilos.

Taquipnea	Eosinófilos < 2%	Eosinófilos ≥ 2%
No	142	35
Porcentaje	68,60%	76,09%
Si	65	11
Porcentaje	31,40%	23,91%
Total	207	46

En relación con la ubicación del paciente al llegar al centro de atención en salud, se encontró que 4,35% de los pacientes con eosinófilos ≥ 2% requirió ingreso al servicio de UCI, sin asociación estadística (P=0,54).

Tabla 13 Frecuencia de ingreso a UCI por porcentaje de Eosinófilos.

UCI	Eosinófilos <2%	Eosinófilos ≥2%
No	193	44
Porcentaje	93,24%	95,65%
Si	14	2
Porcentaje	6,76%	4,35%
Total	207	46

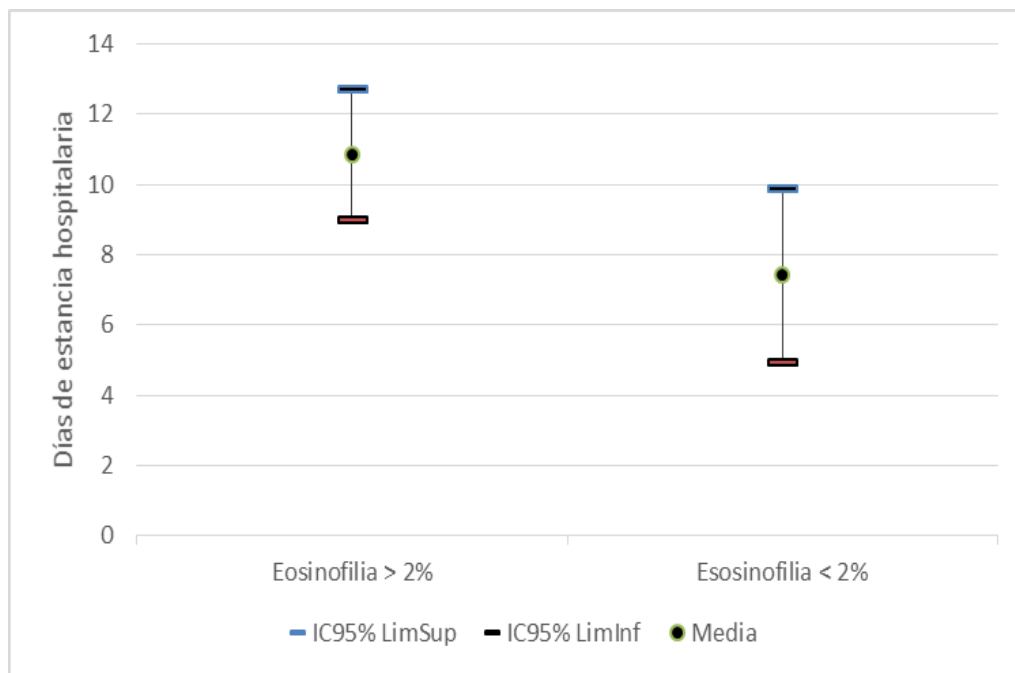
La hospitalización estuvo presente en ambos grupos, tanto en los pacientes con eosinófilos ≥ 2% él 97% y < 2%, con 90% no encontrando asociación estadística en estos grupos respecto a la necesidad de hospitalización (P=0,11)

Tabla 14 Frecuencia de hospitalización por porcentaje de Eosinófilos.

Hospitalización	Eosinófilos < 2%	Eosinófilos ≥ 2%
No	19	1
Porcentaje	9,18%	2,17%
Si	188	45
Porcentaje	90,82%	97,83%
Total	207	46

Respecto a la estancia hospitalaria, se encontró que los pacientes que presentaban eosinófilos  $\geq 2\%$  tienen menos días de hospitalización con un promedio de 7,41 días en comparación con aquellos que presentaron eosinófilos  $< 2\%$  con un promedio de 10,85 días. (P=0,0059)

Gráfico 5 Estancia hospitalaria por porcentaje de eosinófilos.



El 5,93% presentaba alguna patología concomitante además de EPOC con Eosinofilia y en este grupo, el 40,63% pertenecía al género masculino y tan solo el 14,29% al femenino. La comorbilidad más prevalente fue la Hipertensión arterial con un valor de 30,43%, de segundo lugar podemos observar la Enfermedad Renal Crónica con una frecuencia de 4,35%.

Tabla 15 Frecuencia de comorbilidad por porcentaje de Eosinófilos

Comorbilidad	Eosinófilos < 2%	Eosinófilos $\geq 2\%$
No	112	31
Porcentaje	54,11%	67,39%
Si	95	15
Porcentaje	45,89%	32,61%
Total	207	46

Se observa que mortalidad en los pacientes que presentaron eosinófilos  $\geq 2\%$  fue de un caso, siendo el 2,17% de toda la población con esta característica.

Tabla 16 Frecuencia de mortalidad por porcentaje de Eosinófilos.

Muerte	Eosinófilos <2%	Eosinófilos $\geq 2\%$
No	191	45
Porcentaje	92,27%	97,83%
Si	16	1
Porcentaje	7,73%	2,17%
Total	207	46

## 12. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos nos indican que el 18,18% de los pacientes presentaron Eosinófilos  $\geq 2\%$  en sangre periférica. Este resultado no contrasta con estudios previos como el estudio de Hasegawa K et al cuya prevalencia fue del 40% (14), al igual que en el estudio ECLIPSE en donde la prevalencia de Eosinófilos  $\geq 2\%$  llega hasta el 37% de los pacientes con EPOC (22), finalmente en el estudio realizado por Couillard S et al, la prevalencia de la eosinofilia en los pacientes fue del 32.9%. La prevalencia de los Eosinófilos en nuestro estudio puede verse influenciada debido a que no se contaba con la información referente al uso de corticoesteroides inhalados, previos al ingreso y aquellos que lo reportaban no especificaban el tiempo de su administración. Es importante conocer este antecedente porque se sabe que el recuento de Eosinófilos disminuye más del 50% en las primeras 4 horas después de la administración del fármaco y tarde 24 horas en volver a su estado inicial.

No se halló diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos respecto a la edad de los pacientes, manifestaciones clínicas como la tos, disnea, expectoración, fiebre y taquipnea, al igual que con otras características como el estado civil, la seguridad social, las comorbilidades o el lugar que requirió el paciente para que fuera atendida su exacerbación. Por otro lado, nuestro estudio muestra que existe diferencia entre los dos grupos respecto al género, en donde hay mayor probabilidad de ser hombre y tener Eosinófilos  $\geq 2\%$  ( $P= 0.02$ ), esta información es contraria a la obtenida en el estudio de Hasegawa K et al en donde se relacionó estadísticamente el género femenino y un conteo mayor de Eosinófilos en sangre periférica.

Los estudios previamente citados también buscaban la existencia de la relación entre la eosinofilia de los pacientes con exacerbación de la EPOC y el número de días de hospitalización, pero los datos no son significativamente estadísticos, por el contrario a los datos obtenidos en nuestro estudio en donde se comparó el promedio de días de hospitalización encontrándose que los pacientes con Eosinófilos  $\geq 2\%$  duran en promedio 3 días menos que aquellos con Eosinófilos  $< 2\%$  cuando presentan una exacerbación ( $P=0,0059$ ).

### 13. CONCLUSIONES

La mayoría de pacientes con este diagnóstico fueron adultos mayores de género masculino en edades comprendidas entre los 70 y 80 años, afiliados al régimen subsidiado del sistema general de seguridad social en salud además se pudo observar que el 50% presentaban un estado civil de soltería.

La prevalencia de eosinófilos  $\geq 2\%$  en los pacientes diagnosticados con Enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica que ingresaron al servicio de urgencias en el periodo comprendido entre enero del 2015 y enero del 2017 por exacerbación fue de 18,18 que corresponde a 46 pacientes.

Dentro de las características clínicas que predominaron en las exacerbaciones de los pacientes que tenían eosinofilia  $\geq 2\%$  fue la tos con una frecuencia del 89,13% asociada a disnea 86,96% y expectoración con 69,57%.

El 5,93% presento alguna patología concomitante además de EPOC con Eosinofilia y en este grupo, el 40,63% pertenecía al género masculino y tan solo el 14,29% al femenino. La comorbilidad más prevalente fue la Hipertensión arterial con un valor de 30,43%, de segundo lugar podemos observar la Enfermedad Renal Crónica con una frecuencia de 4,35%.

Los pacientes con eosinófilos  $\geq 2\%$  presentaron menos días de estancia hospitalaria con un promedio de 7,4 días en comparación con aquellos que tenían eosinófilos  $< 2\%$  con un promedio de 10,85 días, encontrándose una asociación entre el porcentaje de eosinófilos y los días de hospitalización siendo estadísticamente significativo con un  $P = 0,0059$ .

Dentro de los pacientes que presentaron eosinófilos  $\geq 2\%$  la mortalidad tuvo una prevalencia de 2,17% que corresponde a 1 paciente de los 46.

## BIBLIOGRAFIA

1. Saetta M, Stefano ADI, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway Eosinophilia in Chronic Bronchitis During Exacerbations. 1995;1:1995.
2. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(5):906–13.
3. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J COPD*. 2012;7:283–9.
4. Cosío BG. EPOC eosinofílico. *Rev Asma [Internet]*. 2016;1(1):22–5. Available from: <http://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/93/99>
5. Kolsum U, Ravi A, Hitchen P, Maddi S, Southworth T, Singh D. Clinical characteristics of eosinophilic COPD versus COPD patients with a history of asthma. *Respir Res [Internet]*. 2017;18(1):73. Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0559-0>
6. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–700.
7. Balóira Villar A, Pallar?s Sanmart?n A. Enfermedad pulmonar obstructiva cr?nica con eosinofilia, ?un fenotipo emergente? *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2016;52(4):177–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289616000119>
8. 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.
9. Bhatt SP. Eosinophils in COPD: the Janus of phenotyping response to therapy? *Lancet Respir Med [Internet]*. 2016;4(9):681–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30190-4)
10. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med [Internet]*. 2015;3(8):e26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00258-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00258-1)
11. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters EFM, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2017;rccm.201612-2525LE. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28306321>  
<http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201612-2525LE>
12. 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>



13. 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>
14. Hasegawa K, Camargo CA. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(4):761–4.
15. Disantostefano RL, Hinds D, Van Le H, Barnes NC. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med* [Internet]. 2016;112:88–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.013>
16. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JH., et al. Stability of Blood Eosinophils in COPD and Controls and the Impact of Gender, Age, Smoking and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;31(0):rccm.201701-0009LE.
17. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
18. Papi A. Pathophysiology of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2006;3(3):245–51. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200512-125SF>
19. 2017 G, To PG, Decramer M. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Updat 2014 [Internet]. 2016;1–139. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jan23.pdf%0Apapers3://publication/uuid/E3181326-8A1B-4469-B8CB-DBFDF655FA6B%0Ahttp://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/%0Apapers3://publication/uuid/FDB](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf%0Apapers3://publication/uuid/E3181326-8A1B-4469-B8CB-DBFDF655FA6B%0Ahttp://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/%0Apapers3://publication/uuid/FDB)
20. Prevenció n DDP y, Transmisibles S de enfermedades no. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica - EPOC. *Minsalud*. 2013;1:12.
21. Han MK, Hollingsworth H. Reimpresión Oficial de UpToDate ® [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) © 2017 UpToDate ® Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Definición, manifestaciones clínicas, el diagnóstico y la estadificación. 2017;1–47.
22. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869–73.
23. Calle M, Molina J, Almagro P, Miravittles M, Soler-catalu JJ, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC ( GesEPOC ). Tratamiento farmacológico de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–57.
24. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):332–9.
25. Hogg JC, Timens W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2009;4(1):435–59. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>
26. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez M V., et al. Tuberculosis and airflow obstruction: Evidence from the PLATINO study in

Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180–5.

27. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, Navas-Acien A, Sussan T, Merali S, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: The role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(12):1197–207.

28. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, Kargin F, Sari R, Celik ME, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J COPD*. 2015;10(1):1837–46.

29. 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.

30. Lopez-Campos JL, Agustí A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A two-axes classification proposal. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):729–34.

31. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017;Volume 12:1009–18. Available from: <https://www.dovepress.com/the-recent-advances-of-phenotypes-in-acute-exacerbations-of-copd-peer-reviewed-article-COPD>

32. Kolsum U, Damera G, Pham T-H, Southworth T, Mason S, Karur P, et al. Pulmonary Inflammation in COPD Patients with Higher Blood Eosinophil Counts. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917307510>

33. Limitation CA. Chronic Airflow Limitation : Asthma COPD and Asthma - COPD Overlap Syndrome ( ACOS ). 2014;

34. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 I):1511–7.

35. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):e26.

36. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48–55.

# ANEXOS

## 10. CRONOGRAMA:

### Anexo A. Cronograma

Actividad	Febrer o	Marz o	Abri l	May o	Juni o	Juli o	Agost o	Septiembr e	Octubr e	Noviembr e	Diciembr e	Enero -- 2018	Febrer o	Marz o	Abri l	May o	Juni o
	20	1--31	1-- 30	1-- 31	1-- 30	1-- 31	1--31	1--30	1--31	1--30	1--31	1--31	1--28	1--31	1-- 30	1-- 31	14- 20
Definir tareas y cronograma de actividades																	
Revisión Bibliográfica																	
Realización de anteproyecto									29								
Planteamiento del problema																	
Pregunta problema																	
Justificación																	
Objetivo general y específicos																	
Metodología																	
Asesorías Dr. Alvaro Mondragon																	
Envío a arbitraje por comité de bioética									31								

Aplicación de prueba piloto									10 --22							
Elaboración de base de datos																
Recolección y tabulación de Información																
Análisis de Base de Datos																
Elaboración de Trabajo Escrito																
Elaboración de Presentación Final																
Revisiones y ajustes																
Entrega de trabajo escrito																10
Presentación Final																14