



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

Factores predisponentes para exacerbaciones en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, periodo 2014-2019.

**TÍTULO ACADÉMICO:**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA EL  
TÍTULO DE MÉDICO

**AUTOR:**

JOSÉ MARÍA DURÁN PÉREZ

**TUTOR:**

DRA. MIREYA RODAS

**SAMBORONDON, AGOSTO 2022**

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a todas aquellas personas dentro del sector de la salud que contribuyeron a mi formación y, con base a su ejemplo, me inspiraron cada día a seguir esta hermosa carrera. Aquellos profesores que nos vieron como no solo como alumnos sino como futuros colegas. Los doctores que se enfocaron en enseñarnos cosas que hasta el día de hoy llevo conmigo y pienso aplicar en mi práctica laboral. Les agradezco el esfuerzo de haberme enseñado a ser un profesional antes de serlo y enseñarme la mejor manera de serlo con base en sus propios errores.

Agradezco infinitamente a mis padres. A mi mamá por haberme guiado con paciencia y haber tenido la fortaleza de haber soportado incontables problemas a lo largo de mi carrera para que yo pueda cumplir mi sueño; a ti, te dedico mi carrera y todos mis logros por venir ya que gracias a ti he logrado cumplir mi sueño. También quiero agradecer a mi papá ya que fue mi sostén emocional y mi guía desde que tengo memoria hasta la actualidad; gracias a ti soy la persona que soy el día de hoy y no tengo palabras para agradecértelo.

De igual manera quiero agradecerle a la familia que elegí a lo largo de mi vida, a mis amigos. Aquellas personas que a su propia manera lograron ayudarme a seguir en este camino ya sea distrayéndome cuando más lo necesitaba o con sus palabras de aliento que fueron justo lo que necesitaba oír. A mi mejor amigo Max por haber estado todos estos años para levantarme en mis momentos más difíciles y por demostrarme su apoyo para que continúe esta carrera en los momentos en los que sentía que no podía más. Por demostrarme con su ejemplo que no importa que proyecto me proponga con el esfuerzo y el apoyo necesario lo puedo lograr. A mi novia Jazmín, por haberme acompañado casi toda la carrera, con todos mis logros y fracasos, y gracias a su apoyo incondicional que fue, es y será el mejor motor para que pueda mantenerme a flote dentro de esta hermosa carrera.

Samborondón, 12 de septiembre del 2022

Doctor:  
**JUAN CARLOS ZEVALLOS**  
DECANO FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
UEES

Estimado Dr. Zevallos:

En calidad de tutor del alumno **JOSÉ MARÍA DURÁN PÉREZ** egresado de la carrera de Medicina, informo a usted que he realizado las tutorías de la tesis sobre el tema "**FACTORES PREDISPONENTES PARA EXACERBACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO, PERIODO 2014-2019**".

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo con los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Informo a usted que he cumplido con las 19 horas establecidas en calidad de tutor asignado, para lo cual he firmado el documento de control de asesoría de tesis, detallando lo realizado con el estudiante **JOSÉ MARÍA DURÁN PÉREZ**. El trabajo fue realizado durante el periodo de Septiembre 2021 hasta Septiembre 2022 en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil.

Atentamente,



---

Dra. Mireya Rodas Suárez

Ci: 0908943947

Docente – tutor

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad de Especialidades Espíritu Santo

## Tabla de Contenidos

Agradecimientos .....	2
Resumen .....	7
1. Capítulo 1.....	8
1.1. Antecedentes Científicos. ....	8
1.2. Planteamiento del Problema. ....	9
1.3. Justificación .....	10
1.4. Objetivos. ....	11
1.4.1. Objetivo general .....	11
1.4.2. Objetivos específicos .....	11
1.5. Hipótesis.....	12
2. Capítulo 2.....	12
2.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).....	12
2.1.1. Definición y epidemiología .....	12
2.1.2. Etiología .....	13
2.1.3. Clínica .....	14
2.1.3.1. EPOC estable .....	14
2.1.3.2. Exacerbaciones .....	14
2.1.4 Diagnóstico .....	15
2.1.5. Fenotipos. ....	16
2.1.5.1. Fenotipo no agudizador .....	17
2.1.5.2. Fenotipo agudizador eosinofílico .....	17

2.1.5.3. Fenotipo agudizador no eosinofílico .....	17
2.2. Exacerbadores frecuentes. ....	18
2.2.1 Fisiopatología.....	18
3. Capítulo 3.....	20
3.1. Diseño de Investigación.....	20
3.1.1. Lugar de Investigación. ....	20
3.1.2. Diseño.....	20
3.1.3. Operalización de variables. ....	20
3.2. Población y muestra. ....	23
3.2.1. Población. ....	23
3.2.2. Muestra.....	24
3.2.3. Criterios de inclusión.....	24
3.2.4. Criterios de exclusión.....	24
3.3. Métodos e instrumentos. ....	24
3.3.1. Procedimiento. ....	24
3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades. ....	24
3.3.3. Recursos materiales.....	25
3.3.4. Análisis de datos. ....	26
3.4. Aspectos éticos y legales.....	26
4. Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados.....	27
4.1. Análisis de resultados.....	27
4.2. Discusión de resultados.....	31

5. Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones.....	33
5.1. Conclusiones.....	33
5.2. Recomendaciones.....	33
5.3. Limitaciones.....	34
Bibliografía.....	35
Anexos.....	40
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	40
Anexo 2. Carta de aprobación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.....	41

## **Resumen**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo y presencia de un cuadro respiratorio crónico. Estos pacientes pueden presentar cuadros de exacerbaciones de sus síntomas que mientras más frecuentes son más afectan y disminuyen su calidad de vida. Según la frecuencia de estos cuadros los pacientes se pueden clasificar como exacerbadores frecuentes y no frecuentes. En esta investigación se analizaron variables que podían estar asociadas con el fenotipo de exacerbadores frecuentes en pacientes estables del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. En esta investigación se encontró que el conteo de eosinófilos presentó una asociación significativa con el fenotipo de exacerbador frecuente.

# 1. Capítulo 1

## 1.1. Antecedentes Científicos.

El estudio ECLIPSE es un estudio longitudinal de 3 años de duración, con el objetivo de identificar factores que tengan utilidad para predecir la progresión de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), así como biomarcadores que sirvan como criterios de valoración como alternativa a la FEV1 (por sus siglas en inglés), debido a que es necesario alrededor de 3 años para medir progresión de la enfermedad con este marcador y no es tan sensible para cambios en las vías aéreas menores.<sup>1</sup> De este estudio, una de los resultados que se observó fue el hecho de que gran parte de los pacientes no reportaron molestias por los síntomas, exacerbaciones o limitación física, independiente de la severidad de la enfermedad.<sup>2</sup>

Hurst, et al. evaluaron los datos recolectados del estudio ECLIPSE para comprobar la existencia de un fenotipo de exacerbadores frecuentes, independiente de la severidad de la EPOC, evaluó las siguientes variables: variables sociodemográficas, índice paquete año, criterios espirométricos, imágenes, score de calidad de vida e historial de exacerbaciones. Los resultados demostraron que el mejor predictor fue un historial de exacerbaciones en el año previo al estudio. Esta variable demostró utilidad independiente de la severidad. Otras variables que también se relacionaron fueron: historial de reflujo gastroesofágico, disminución de la calidad de vida y leucocitosis.<sup>3</sup>

De la misma manera, Meeraus, et al. usó la misma base de datos para identificar factores de riesgo para re-exacerbaciones tempranas (1 a 90 días) y tardías (91 a 180 días). El historial de exacerbaciones, la pérdida de función pulmonar, la disminución de la calidad de vida y las estaciones frías fueron las variables que mostraron significancia para predecir re-exacerbaciones tempranas; las exacerbaciones severas y las estaciones frías se vieron correlacionados con exacerbaciones de mayor duración.<sup>4</sup>

El estudio de Kang, et al. buscó la relación entre los eosinófilos en sangre, tanto el conteo como porcentaje durante la estabilidad, así como en las exacerbaciones agudas del EPOC.



Este estudio fue retrospectivo y multicéntrico, se empleó como punto de corte para eosinofilia era un conteo de  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  y/o  $\geq 2\%$  del conteo total de leucocitos para estratificar los casos. Se logró corroborar que existía una correlación entre el conteo de eosinófilos en sangre durante la estabilidad de los sujetos estudiados y las reagudizaciones; de la misma manera, la eosinofilia en el paciente estable se asoció como predictor de exacerbaciones eosinofílicas.<sup>5</sup>

En el año 2017, Xiong, et al. llevaron a cabo un estudio de caso-control, prospectivo, longitudinal, multicéntrico donde se buscaba diferencias dentro de una biometría hemática convencional entre pacientes sanos y aquellos con EPOC, además de buscar predictores para exacerbaciones y mortalidad usando las mismas variables. Los resultados indicaron que el índice eosinófilo/basófilo (IEB) demostró ser inversamente proporcional para re-exacerbaciones y riesgo de mortalidad, mientras que el índice neutrófilo/linfocito (INL) era directamente proporcional con respecto a estas variables.<sup>6</sup> Sin embargo, Lee et al realizaron un estudio multicéntrico prospectivo con el objetivo de evaluar la relación entre el INL y la severidad de la limitación del flujo aéreo y su valor predictivo para futuras exacerbaciones, los resultados indicaron que el INL era inversamente proporcional con respecto a la limitación del flujo aéreo y exacerbaciones a futuro.<sup>7</sup>

## **1.2. Planteamiento del Problema.**

Hasta el 2019, la EPOC fue la tercera causa de muerte alrededor del mundo, con una estimación de 3.23 muertes relacionadas con esta patología. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayoría de las defunciones (80%) fueron reportadas de países de bajos y medios recursos.<sup>8</sup> Estas estadísticas concuerdan con los reportes generados por el Instituto Nacional de Estadística y Censo del mismo año, donde las enfermedades respiratorias se encuentran dentro de las cinco primeras causas de morbilidad según el CIE-10 en todas las regiones del país, y dentro de las diez principales causas de mortalidad, siendo los adultos mayores de 65 años los más afectados<sup>9,10</sup>, además se reportó en el último censo realizado que alrededor del 87% de la población pertenecía al estrato social medio y bajo.<sup>11</sup>

En el año 2014, un metaanálisis realizado en Latinoamérica (incluyendo a Ecuador) reportó que la población de EPOC es principalmente de sexo masculino, mayores de 60 años, con un nivel bajo de inmunización, con una alta tasa de exacerbaciones y hospitalización, y conducta terapéutica inadecuada que conlleva a gastos médicos elevados para los pacientes.<sup>12</sup>

Además de los factores sociodemográficos que contribuyen a aumentar el impacto de esta condición, las repercusiones clínicas y económicas son las que los pacientes perciben con mayor frecuencia. Las exacerbaciones por EPOC disminuyen la calidad de vida de los pacientes conforme aumenta su frecuencia, esta situación se agrava cuando el paciente no logra identificar la variación de los síntomas, contribuyendo a la presencia de síntomas más severos no tratados que dificultan la recuperación del paciente a largo plazo. Como resultado, el estado de los pacientes puede agravarse hasta el punto de requerir hospitalización, siendo esta una de las principales afecciones económicas con un elevado costo a largo plazo debido a la predisposición a exacerbaciones frecuentes.<sup>13</sup>

### **1.3. Justificación**

Tomando en consideración que las exacerbaciones de EPOC se caracterizan por empeoramiento de los síntomas, lo cual disminuye la calidad de vida del paciente, y aumento de hospitalización y mortalidad, esta investigación busca determinar los factores predisponentes que están asociados a las exacerbaciones en pacientes con EPOC en el área de Neumología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde el 2014 hasta el 2019.

Los beneficiarios directos de esta investigación serán tanto los pacientes con diagnóstico de EPOC que asistan a este hospital como los médicos tratantes de esta área. Determinar los factores que predisponen a exacerbaciones frecuentes puede ayudar al profesional a identificar a este grupo de pacientes para tener un monitoreo más cercano y generar campañas de educación al paciente para que estos gocen de una óptima calidad de vida y disminuyan los gastos requeridos en el manejo de las reagudizaciones.

Es relevante realizar esta investigación en el hospital seleccionado debido a que es el principal hospital de especialidades de Guayaquil, siendo además referente regional, cuenta con las herramientas de diagnóstico necesarias para evaluar a sus pacientes y optar por las medidas terapéuticas adecuadas con base a su cuadro clínico, por lo que gran parte de la población a estudiarse va a asistir a esta institución.

El presente trabajo va a regirse dentro de las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública (MSP) y de la Universidad Espíritu Santo (UEES). Con respecto a las líneas de investigación del MSP este estudio está localizado dentro del área de enfermedades respiratorias crónicas, donde se va a investigar el perfil epidemiológico de EPOC<sup>14</sup>. Para la línea de investigación de la UEES va a estar regido dentro del campo de la Salud con enfoque en la sub-línea de Salud Pública.<sup>15</sup>

## **1.4. Objetivos.**

### **1.4.1. Objetivo general**

Evaluar la asociación de factores predisponentes relacionados a la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC del área de Neumología en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde el 2014 a 2019.

### **1.4.2. Objetivos específicos**

1. Describir la población de estudio con diagnóstico de EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el período del 2014 al 2019.
2. Describir las características de los pacientes con EPOC según la frecuencia de exacerbaciones en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo del 2014 al 2019.
3. Evaluar la asociación de las características de los pacientes con la frecuencia de las exacerbaciones en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo del 2014 al 2019.

## **1.5. Hipótesis**

Existe asociación entre determinadas características de los pacientes y la frecuencia de exacerbaciones de EPOC. Los factores que se analizaron son: edad, sexo, índice paquete año, clasificación espirométrica de la EPOC según el FEV1, conteo de eosinófilos, índice neutrófilo/linfocito e índice eosinófilo/basófilo.

## **2. Capítulo 2**

### **2.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).**

#### **2.1.1. Definición y epidemiología**

Según la última actualización de las guías GOLD se define a la EPOC como:

una enfermedad crónica que compromete las vías aéreas inferiores que se caracteriza por una limitación del flujo aéreo y presencia de un cuadro clínico respiratorio crónico. Esto se da como resultado de la interacción de un conjunto de mecanismos fisiopatológicos que incluye afección de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima pulmonar, estableciéndose la severidad de la EPOC según el grado de contribución de estos mecanismos.<sup>16</sup>

La prevalencia de la EPOC a nivel mundial se ha estimado que es del 12% de la población total, siendo el estadio II el más prevalente (44,22%). Según los datos de estudios previos, esta condición ha mostrado una progresión constante de la misma a lo largo del tiempo, la cual se asocia parcialmente con el envejecimiento de la población.<sup>17-19</sup>

Con respecto a los factores sociodemográficos de esta condición, tiende a ser más frecuente en hombres en comparación a las mujeres, 15% y 9% respectivamente<sup>17,20,21</sup>. La EPOC se sospecha a partir de 40 años en pacientes fumadores, el estudio de cohorte EpiChron demostró que las comorbilidades en pacientes con EPOC se pueden presentar de 15 a 20 años más tempranamente en comparación a aquellos que no tienen EPOC.<sup>22</sup> El estatus socioeconómico también desempeña un factor relevante, donde se ha descrito que las clases

sociales de bajos recursos y bajo nivel educativo presentan una elevada prevalencia de EPOC<sup>23,24</sup>.

La carga económica de la EPOC tiene gran impacto sobre los gastos de los pacientes, ya que esta condición afecta de manera directa por los gastos en medicamentos y hospitalizaciones, e indirecta al afectar a personas laboralmente activas, por lo que su capacidad para trabajar y generar ingresos se va a ver afectada, tanto a corto como a largo plazo. La mayor parte de los gastos se deben a estancia hospitalaria, seguido de las consultas médicas recurrentes y la medicación de control para los pacientes.<sup>25</sup> De acuerdo con Zafari y colaboradores, los cuales hicieron un estudio de proyección del impacto económico y sanitario de la EPOC en la población americana, será necesario destinar asignaciones presupuestarias específicas y realizar intervenciones rentables para controlar este impacto<sup>26</sup>.

### **2.1.2. Etiología**

Las causas de la EPOC pueden ser genéticas y epigenéticas. En algunos pacientes con EPOC, la  $\alpha$ 1-Antitripsina, un inhibidor de proteasa que se encuentra dentro de los neutrófilos y macrófagos localizados a nivel de los pulmones; la mutación del gen *SERPINA1* que codifica esta proteína crea una molécula deficiente, lo cual predispone a que las elastasas produzcan daño a nivel del tejido pulmonar, el daño causa inflamación y alteración de la matriz extracelular que se asocia a pérdida de la función pulmonar y remodelación de las vías aéreas.<sup>27,28</sup>

Las causas epigenéticas se deben principalmente a la exposición a gases nocivos por parte de los pacientes. Entre estos, el consumo de tabaco es el hábito que mayor riesgo presenta para el desarrollo de esta patología, siendo la prevalencia de aquellos que consumen tabaco más del doble en comparación a aquellos pacientes que nunca han fumado (18,36% y 7,20%, respectivamente).<sup>17,29</sup> Sin embargo, la exposición a gases no solo se limita a fumadores, sino que también juega un papel importante el factor ambiental y sociodemográfico. La exposición a biomasa al cocinar con combustibles y carbón, así como los gases provenientes de la combustión de los vehículos y de las industrias predisponen a la población a desarrollar

disnea y síntomas respiratorios como tos o sibilancias; quienes viven en zonas cercanas a carreteras altamente transitadas o industriales son los más vulnerables, en el caso de los niños pueden sufrir problemas en el desarrollo pulmonar a largo plazo.<sup>28,30</sup> En ciertas áreas, un índice de masa corporal bajo y una pobre educación influye en los fumadores para que desarrollen esta enfermedad.<sup>24</sup>

### **2.1.3. Clínica**

#### ***2.1.3.1. EPOC estable***

Las Guías GOLD ilustran el cuadro clínico de la EPOC, donde su sintomatología consiste en: tos crónica, disnea y producción de esputo. La frecuencia de la tos es de carácter progresivo, suele ser inicialmente matutina y en etapas más avanzadas persistir a lo largo del día. La disnea es el síntoma al cual los pacientes le dan más relevancia debido a la limitación del ejercicio y la ansiedad que ésta produce. La producción de esputo es un parámetro esencial en el diagnóstico clínico de la EPOC, si este se produce por tres o más meses durante dos años consecutivos, se considera criterio clínico para bronquitis crónica. Sin embargo, este criterio no logra englobar todo el espectro de la EPOC, por lo que su presencia no es indispensable para el diagnóstico.<sup>31,32</sup>

#### ***2.1.3.2. Exacerbaciones***

Se define como exacerbaciones a la presencia de dos o más síntomas mayores, siendo estos aumento de disnea, esputo purulento o aumento del volumen del esputo, o un síntoma mayor acompañado de un síntoma menor, entre los que tenemos: aumento de la secreción nasal, sibilancias, odinofagia, tos o fiebre, por dos o más días.<sup>33,34</sup> La gravedad de la exacerbación va a estar determinada por la intensidad de la terapia necesaria: leve, los cuales son tratados con monoterapia de broncodilatadores de corta acción (SABA, por sus siglas en inglés); moderados, tratados con politerapia de SABA más antibióticos y corticoides orales; y severos, los cuales se consideran una emergencia ya que están asociados con falla respiratoria aguda, por lo que es necesario que sean hospitalizados.<sup>16</sup>

A finales del año 2019, el COVID-19 fue una infección viral respiratoria que se esparció rápidamente alrededor del mundo, causando la pandemia de COVID del 2019. Es indispensable, por lo tanto, destacar que la presentación de distres respiratorio en estos pacientes difiere con respecto a la presentación típica de las exacerbaciones, donde estos pacientes reportan una menor sintomatología, pero con una hipoxemia más pronunciada. Esto puede ser debido a la disminución de los mecanismos de regulación de perfusión pulmonar y aumento de la vasoconstricción hipóxica.<sup>35</sup>

Las exacerbaciones recurrentes discapacitan al paciente con mayor frecuencia en sus actividades diarias, tanto profesionales como personales, debido a la necesidad de más consultas médicas, medicamentos y hospitalizaciones, por lo que afecta directamente la calidad de vida y economía del paciente. Además de esto, la presencia continua de síntomas, así como su variación diaria hacen que los pacientes con EPOC pierdan el nivel de alerta respecto al incremento en la frecuencia o severidad de estos.<sup>36</sup>

#### **2.1.4 Diagnóstico**

La sospecha de la EPOC se da por factores de riesgo y cuadro clínica orientativo presentes en el paciente, siendo la confirmación diagnóstica mediante la espirometría. Los métodos de imágenes son de uso complementario, no imprescindibles para el diagnóstico de esta enfermedad.<sup>31,37</sup>

La espirometría, en conjunto con los criterios clínicos, establecen el diagnóstico definitivo de EPOC. Se debe asegurar que la técnica se realice correctamente para que provea resultados acertados. Las variables que se toman en consideración para el diagnóstico de EPOC son la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC), la espiración forzada de aire durante el primer segundo para esta técnica (*forced expiratory volume in one second*, FEV1) y el índice de estas dos variables (FEV1/FVC). El criterio inicial para establecer la presencia de un patrón obstructivo es un índice FEV1/FVC menor de 0.70, posterior al uso de un broncodilatador. El grado de severidad va a estar determinado por los valores de FEV1 post-broncodilatador dispuestos en cuatro grupos (Tabla 1).<sup>31</sup>

**Tabla 1:** Clasificación de severidad de obstrucción de EPOC<sup>16</sup>

<b>Grupo</b>	<b>Severidad</b>	<b>FEV1 post broncodilatador</b>
GOLD 1	Leve	≥ 80%
GOLD 2	Moderado	50% - 80%
GOLD 3	Severo	30% - 50%
GOLD 4	Muy severo	< 30%

### **2.1.5. Fenotipos.**

Se considera fenotipo a la combinación de características, físicas o clínicas, que se dan como consecuencia de las interacciones entre factores genéticos y epigenéticos.<sup>38</sup> En la EPOC, las características clínicas, radiológicas y epidemiológicas que se presentan en los pacientes con EPOC son muy variables, por lo que esta enfermedad tiene una alta heterogeneidad cuando se trata del diagnóstico y su manejo.

Se ha encontrado que la frecuencia de la sintomatología, el número de exacerbaciones y la tolerancia al ejercicio se puede distribuir de manera uniforme con respecto a la severidad de la enfermedad, por lo que no se debe utilizar de manera aislada los criterios espirométricos para determinar el curso clínico y terapéutico de un paciente.<sup>2</sup>

Se han tratado de establecer múltiples modelos para clasificar la EPOC según los fenotipos que los pacientes pueden presentar. Los parámetros para establecer los fenotipos suelen ser amplios, contemplando variantes genéticas, tisulares, orgánicas, hasta grupos estratificados con base a su interacción con el ambiente. El manejo también varía con respecto según el paciente se encuentre estable o curse con una exacerbación, debido a que tanto la clínica como los biomarcadores usados para definir la mejor conducta son diferentes, un paciente puede presentar un fenotipo cuando se encuentra estable y otro cuando se exagera.<sup>39</sup>

En el año 2021 se actualizó la clasificación de fenotipos descritos por la Guía Española de la EPOC (GesEPOC), debido a que se ha encontrado nueva evidencia que demuestra que el uso de ciertos biomarcadores es más útil para determinar el curso terapéutico que las



características clínicas. Los fenotipos de interés terapéutico son: no agudizador, agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico o neutrofilico.<sup>40</sup>

#### ***2.1.5.1. Fenotipo no agudizador***

En este fenotipo, los pacientes que presentan un episodio de exacerbación en el último año, sin la necesidad de requerir hospitalización. El manejo terapéutico de estos pacientes consta del uso de terapia dual con broncodilatadores inhalados (LABA/LAMA). Anteriormente se aplicaban en conjunto con corticoides inhalados, pero se ha encontrado que retirar el medicamento del esquema no hubo cambios con respecto a la frecuencia de de las exacerbaciones.<sup>40,41</sup>

#### ***2.1.5.2. Fenotipo agudizador eosinofílico***

Los fenotipos agudizadores se refieren a aquellos pacientes que han presentado dos o más exacerbaciones en el último año, o una lo suficientemente severas como para requerir la necesidad de hospitalización. Los pacientes con este fenotipo agudizador se caracterizan principalmente por presentar un conteo de eosinófilos en sangre  $> 300$  eosinófilos/mm<sup>3</sup>.<sup>40</sup>

Este fenotipo presenta una mejor respuesta clínica al uso de corticoides inhalados (CI) para el manejo y prevención de exacerbaciones.<sup>42</sup> La terapia doble de CI y LABA es la primera recomendación para disminuir el riesgo de exacerbaciones.<sup>43</sup> Sin embargo, la terapia triple con LABA, LAMA y CI mostró mayor reducción en la frecuencia de las exacerbaciones y el requerimiento de atención hospitalaria en comparación a la terapia dual anteriormente mencionada.<sup>44</sup>

#### ***2.1.5.3. Fenotipo agudizador no eosinofílico***

Los pacientes dentro de esta clasificación se definen bajo los criterios de fenotipo agudizador, pero se caracterizan por presentar un conteo de eosinófilos en sangre  $< 300$  eosinófilos/mm<sup>3</sup>.<sup>40</sup> La terapia dual de LABA/LAMA ha demostrado menor riesgo de exacerbaciones, menor sintomatología y mejor calidad de vida en comparación al uso aislado de estos medicamentos cuando se ha utilizado en estos pacientes.<sup>45</sup>

El uso de CI en este grupo no presenta mayor beneficio y su empleo dependerá del conteo de eosinófilos: si el paciente presenta  $< 100$  células/mm<sup>3</sup> la respuesta es mínima, por lo que no se recomienda su uso para evitar el riesgo de efectos adversos<sup>46</sup>; si el paciente presenta un conteo entre 100-300 células/mm<sup>3</sup>, la adición de CI al tratamiento suele mejorar el cuadro del paciente, pero se debe valorar al mismo para predecir si la respuesta al tratamiento será la adecuada.<sup>44,47</sup>

## **2.2. Exacerbadores frecuentes.**

Se ha logrado identificar a ciertos pacientes con EPOC que tienen una mayor predisposición a sufrir de exacerbaciones agudas, independiente de la severidad de la enfermedad, a estos pacientes se los conoce como fenotipo exacerbador frecuente, debido a la mayor cantidad de eventos que estos sufren en comparación a la mayoría de los pacientes.<sup>2,3</sup>

De acuerdo a las Guías GOLD y la GEsPOC, dos de las guías más relevantes para el manejo de los pacientes con EPOC, se define que un paciente es un exacerbador frecuente cuando el paciente ha reportado dos o más exacerbaciones en el último año, independiente de la severidad, o una que requiera atención hospitalaria.<sup>16,40</sup> Las exacerbaciones en sí son un problema de salud considerable entre los pacientes con EPOC, por lo que identificar los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos es primordial para manejar la patología acorde a la clínica y, en lo posible, prevenir la aparición de exacerbaciones a través del monitoreo de pacientes.

### **2.2.1 Fisiopatología**

Los fenómenos fisiopatológicos que caracterizan a este fenotipo son variados como resultado de la heterogeneidad de la EPOC. Dentro de estos se encuentran: aumento de la inflamación local y sistémica, susceptibilidad a infecciones, factores mecánicos y genéticos, entre otros.

En un episodio de exacerbación aislado se activa una cascada inflamatoria, incluyendo reactantes de fase aguda, que contribuyen a empeorar el daño local y aumentar la inflamación subyacente propia de la enfermedad.<sup>48</sup> En los exacerbadores frecuentes hay

mayor inflamación local, con mayor concentración de citocinas como IL-6 en esputo y PCR en suero; esta pronunciada inflamación está presente aún cuando el paciente se encuentra estable, y avanza rápidamente con el tiempo. Además, la inflamación se mantiene persistente durante los periodos de remisión de las exacerbaciones, lo cual podría explicar la rápida reincidencia de estos episodios.<sup>49,50</sup>

Se ha observado que los exacerbadores frecuentes tienen mayor susceptibilidad para infecciones, tanto víricas como bacterianas. En el estudio realizado por Hurst, identificó que las infecciones de vías respiratorias altas se presentaron en mayor número en aquellos pacientes con historia de exacerbaciones frecuentes<sup>51</sup>. Por otro lado, se encontró que los pacientes en donde se detectó la presencia de virus respiratorios reportaron mayor frecuencia de exacerbaciones previas.<sup>52</sup> Una posible explicación puede ser que los pacientes con EPOC han mostrado una elevada expresión de la proteína transmembrana ICAM-1, la cual es un receptor para los rinovirus en las células epiteliales respiratorias, que induce la activación de células inflamatorias locales.<sup>53</sup> Sin embargo, al haber estudios como el de Greenberg que no han logrado encontrar una relación establecida entre la frecuencia de infecciones virales y la frecuencia de las exacerbaciones<sup>54</sup>, por lo que es necesario realizar estudios más rigurosos para poder esclarecer esta relación.

Las infecciones virales pueden predisponer a infecciones bacterianas, causando limitación funcional y mayor estancia hospitalaria<sup>55</sup>. No obstante, las infecciones bacterianas presentan un riesgo para exacerbaciones frecuentes por sí solas.

Se ha encontrado que la infección causada por ciertas bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Moraxella catarrhalis* se asocian con la aparición de exacerbaciones y aumento de la inflamación local<sup>56</sup>. La colonización de bacterias que no son parte del microbioma normal de las vías respiratorias bajas también podría contribuir al aumento de inflamación local, como consecuencia del sobrecrecimiento de bacterias patógenas, pero es necesario realizar más estudios longitudinales para corroborar si la colonización de bacterias es causa de mayor inflamación local o si la inflamación local propia de la enfermedad es la que predispone a mayor colonización de bacterias.

## 3. Capítulo 3

### 3.1. Diseño de Investigación.

#### 3.1.1. Lugar de Investigación.

Este estudio fue llevado a cabo en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, ubicado en el sur de la ciudad de Guayaquil; es un centro hospitalario de tercer nivel regional, por lo que a él acudieron una cantidad importante de pacientes con patologías respiratorias.

#### 3.1.2. Diseño.

Este estudio fue retrospectivo, longitudinal, de tipo observacional y analítico, de caso y controles y de enfoque cuantitativo.

#### 3.1.3. Operalización de variables.

Descripción	Definición	Dimensión	Indicador	Instrumento de medición	Nivel de medición	Estadística
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	40-50 51-60 61-70 71-80 81-90 Mas de 90	Historia clínica	Ordinal	Frecuencia, porcentaje, regresión logística
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Masculino Femenino	Historia clínica	Nominal	Frecuencia, porcentaje, exacta de Fisher

Descripción	Definición	Dimensión	Indicador	Instrumento de medición	Nivel de medición	Estadística
Índice paquete/año	El número de paquetes al año usado como criterio estándar para poder estimar el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al tabaquismo	El número de paquetes al año usado como criterio estándar para poder estimar el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al tabaquismo en pacientes con EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo	<10 10-20 21-40 >40	Historia clínica	Ordinal	Frecuencia, porcentaje, chi cuadrado
FEV1 post-BD	Cantidad máxima de aire que el sujeto puede expulsar a la fuerza durante el primer segundo después de la inhalación máxima posterior al uso de broncodilatadores.	Cantidad máxima de aire que los pacientes con EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo pueden expulsar a la fuerza durante el primer segundo después de la inhalación máxima	≥80 50-79 30-49 <30	Historia clínica	Ordinal	Frecuencia, porcentaje, chi cuadrado

Descripción	Definición	Dimensión	Indicador	Instrumento de medición	Nivel de medición	Estadística
Exacerbaciones en el último año	Cambio en la disnea, tos y/o expectoración es basales del paciente más allá de la variabilidad diaria, suficiente como para justificar un cambio de tratamiento reportado en el último año calendario	Cambio en la disnea, tos y/o expectoración es basales del paciente más allá de la variabilidad diaria, suficiente como para justificar un cambio de tratamiento reportado en el último año calendario en los pacientes con EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo	$\leq 1$ $\geq 2$	Historia clínica	Ordinal	Frecuencia, porcentaje, chi cuadrado
Índice Neutrófilo/Linfocito	El cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.	El cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos de los pacientes con EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo	-	Historia clínica	Numérico	Mediana, RIC, suma de rangos de Wilcoxon

Descripción	Definición	Dimensión	Indicador	Instrumento de medición	Nivel de medición	Estadística
Eosinófilos, conteo	Tipo de célula granulada del grupo de los leucocitos con enzimas que se liberan durante las infecciones, las reacciones alérgicas y el asma representado por el conteo en base al porcentaje de eosinófilos	Tipo de célula granulada del grupo de los leucocitos con enzimas que se liberan durante las infecciones, las reacciones alérgicas y el asma representado por el conteo en base al porcentaje de eosinófilos en pacientes con EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo	< 300 células/mm <sup>3</sup> ≥ 300 células/mm <sup>3</sup>	Historia clínica	Ordinal	Frecuencia, porcentaje, chi cuadrado
Índice Eosinófilo/Basófilo	El cociente entre el número absoluto de eosinófilos y el número absoluto de basófilos.	El cociente entre el número absoluto de eosinófilos y el número absoluto de basófilos de los pacientes con EPOC en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo	-	Historia clínica	Numérico	Mediana, RIC, suma de rangos de Wilcoxon

## 3.2. Población y muestra.

### 3.2.1. Población.

La población de pacientes comprendió todos aquellos pacientes adultos que cumplieron con el diagnóstico de EPOC según las Guías GOLD.

### **3.2.2. Muestra.**

Pacientes adultos con diagnóstico definitivo de EPOC según las Guías GOLD que acudieron al área de Neumología del hospital Dr. Teodoro Maldonado entre el periodo de Enero 2015 a Diciembre 2019.

### **3.2.3. Criterios de inclusión.**

- Pacientes 40 años o más.
- Pacientes con diagnóstico de EPOC que cumpla con los criterios espirométricos según las Guías GOLD en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- Pacientes con historia clínica completa.

### **3.2.4. Criterios de exclusión.**

- Pacientes con patologías crónicas de tipo cardiovascular
- Patologías respiratorias crónicas que no sean EPOC

## **3.3. Métodos e instrumentos.**

### **3.3.1. Procedimiento.**

Se solicitó los permisos correspondientes al departamento de investigación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo posterior a la aprobación. Se procedió a identificar los códigos CIE-10 relacionados en aquellos pacientes que acudieron a la consulta externa del área de Neumología. Se procedió a la revisión de los pacientes y a descartar a aquellas historias clínicas que no estaban relacionadas con EPOC o que cumplían criterios de exclusión. Para identificar al fenotipo de exacerbador frecuente, se revisó cada historia durante un año previo. Se procedió a captar los datos en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1).

### **3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.**

- **Tutor de tesis:** Dra. Mireya Rodas
- **Estudiante/Investigador:** José María Durán



Año 2022	Meses							
Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración de ficha técnica y anteproyecto	■	■	■					
Sustentación del anteproyecto			■					
Entrega de ficha técnica y anteproyecto			■	■				
Revisión del anteproyecto				■				
Aprobación de parte del consejo académico				■				
Ajustes del anteproyecto					■	■		
Solicitud actualizada de base de datos al Hospital Teodoro Maldonado Carbo						■		
Obtención de acceso a base de datos						■		
Recolección de los datos						■	■	
Tabulación y análisis de los datos							■	
Entrega del borrador final								■
Entrega de correcciones finales de la tesis								■

### 3.3.3. Recursos materiales.

- Laptop
- Hoja de recolección de datos
- Programa estadístico R versión 4.1.0
- Base de datos provista por el Hospital
- Biblioteca virtual UEES

### **3.3.4. Análisis de datos.**

Los datos necesarios que se usaron para evaluar las variables de este estudio (Tabla 2) se tabularon en una hoja de cálculos de Google Drive. Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se usó la mediana y el rango intercuartil para observar su distribución. Para las variables cualitativas, se usó frecuencia y porcentaje. Se estableció la relación entre las variables independientes a estudiar y la frecuencia de exacerbaciones mediante la prueba de chi cuadrado de independencia y el test exacto de Fisher para las variables categóricas, en tanto que, para las variables cuantitativas, al no tener una distribución normal, se empleó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

### **3.4. Aspectos éticos y legales**

La presente investigación fue un estudio retrospectivo, analítico de corte longitudinal en la cual no se realizó ningún tipo de intervención. Se obtuvo datos a través de las historias clínicas de las pacientes que acudieron al Hospital Dr. Teodoro Maldonado, por lo cual no comprometió las normas éticas. Se respetaron los datos de los pacientes y no se reveló su identidad.

Se solicitó aprobación del tema de tesis al Consejo Directivo de la facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Se consultó previamente con el director y el jefe de área de Neumología del hospital Dr. Teodoro Maldonado para la realización de la presente investigación. Esta misma fue aprobada por las autoridades previamente mencionadas a través de una carta de aprobación detallando los procedimientos que se iban a llevar a cabo para el desarrollo de este trabajo, las cuales se encuentran adjuntas en los Anexos.

Además, el siguiente trabajo se rigió bajo las pautas 1, 3, 4, 9, 11, 12 y 24 que son decretadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.<sup>57</sup>

## 4. Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados.

### 4.1. Análisis de resultados.

Los datos obtenidos para este estudio fueron recolectados en un lapso de tres meses, donde al final de este periodo se logró captar 296 pacientes. Bajo los criterios de exclusión se descartaron 145 pacientes (49.0%), posterior a lo cual quedaron 151 pacientes dentro del estudio (Gráfico 1).

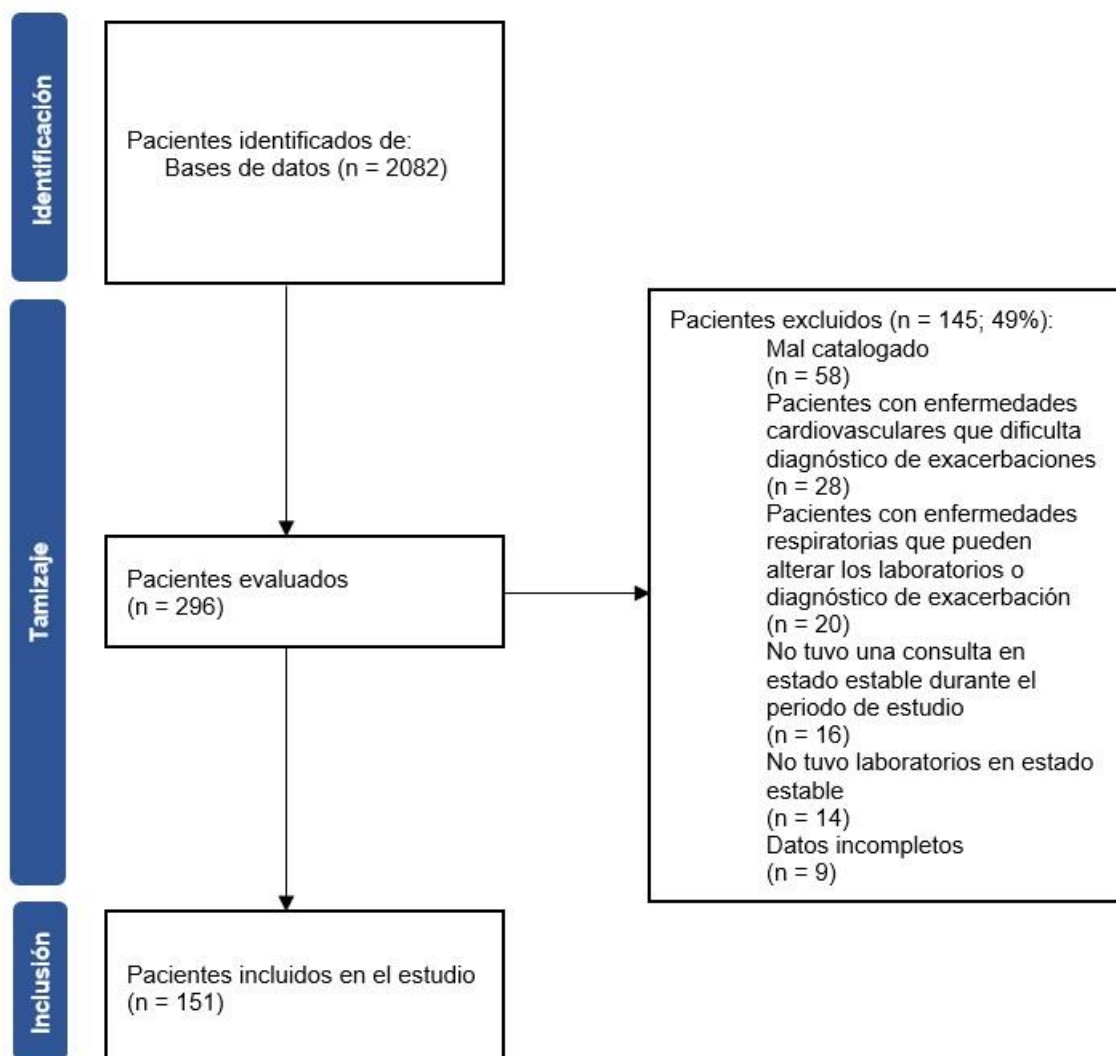


Gráfico 1. Flujograma de captación de pacientes.

**Tabla 2:** Características generales de los pacientes.

<b>Característica</b>	<b>N = 151<sup>1</sup></b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
Femenino	34 (23)
Masculino	117 (77)
<b>Edad, n (%)</b>	
40-50	4 (2.6)
51-60	20 (13)
61-70	36 (24)
71-80	48 (32)
81-90	38 (25)
Más de 90	5 (3.3)
<b>Índice paquete/año, n (%)</b>	
<10	30 (20)
10-20	22 (15)
21-40	63 (42)
>40	36 (24)
<b>Escala de gravedad de la EPOC (GOLD, 2022), n (%)</b>	
Leve	39 (26)
Moderado	64 (42)
Grave	29 (19)
Muy grave	19 (13)
<b>Eosinófilos, conteo, n (%)</b>	
< 300 células/mm <sup>3</sup>	91 (60)
≥ 300 células/mm <sup>3</sup>	60 (40)
<b>Índice neutrófilo/linfocito, Mediana (RIQ)</b>	1.14 (0.69, 1.78)
<b>Índice eosinófilo/basófilo, Mediana (RIQ)</b>	10 (5, 21)
<b>Tipo de exacerbador, n (%)</b>	
No frecuente	106 (70)
Frecuente	45 (30)

<sup>1</sup>Fuente: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Elaboración: propia

Los pacientes incluidos dentro de este estudio fueron en su mayoría de sexo masculino (77%), de edad entre los 71 a 80 años (32%) y con un IPA entre 21 a 40 (42%). Clínicamente, 22 de los pacientes (42%) tenían una EPOC moderada según las Guías GOLD 2022. En relación con los parámetros de laboratorio, 91 pacientes (60%) tuvieron un conteo de eosinófilos menor a 300 células/mm<sup>3</sup> y la mediana del INL e IEB fue de 1.14 y 10, respectivamente. Con respecto a la frecuencia de exacerbaciones, se encontraron más exacerbadores no frecuentes (n = 106, 70%) que frecuentes (n = 45, 30%) (Tabla 2).

**Tabla 3:** Características sociodemográficas de los pacientes, agrupado según la frecuencia de exacerbaciones

Característica	No frecuente, n = 106 <sup>1</sup>	Frecuente, n = 45 <sup>1</sup>
<b>Sexo, n (%)</b>		
Femenino	20 (19)	14 (31)
Masculino	86 (81)	31 (69)
<b>Edad, n (%)</b>		
40-50	3 (2.8)	1 (2.2)
51-60	13 (12)	7 (16)
61-70	24 (23)	12 (27)
71-80	33 (31)	15 (33)
81-90	30 (28)	8 (18)
Más de 90	3 (2.8)	2 (4.4)
<b>Índice paquete/año, n (%)</b>		
<10	23 (22)	7 (16)
10-20	16 (15)	6 (13)
21-40	44 (42)	19 (42)
>40	23 (22)	13 (29)

<sup>1</sup>Fuente: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo  
Elaboración: propia

La Tabla 3 contiene las variables sociodemográficas de los pacientes, agrupadas por la frecuencia de exacerbaciones. Se observa que la distribución del sexo de los pacientes es similar en ambos grupos. El sexo masculino es el predominante, habiendo mayor porcentaje en el grupo de exacerbadores no frecuentes (81%) con respecto al de frecuentes (69%).

La edad de los pacientes presenta un comportamiento donde los pacientes son más frecuentes conforme están más cerca del grupo más frecuente, el cual fue entre 71 y 80 años tanto en los exacerbadores frecuentes (33%) como en los no frecuentes (31%). En ninguno de los grupos la frecuencia de pacientes exacerbadores frecuentes superó a los exacerbadores no frecuentes. Con respecto al índice paquete año (IPA) de los pacientes, se observó que la mayoría de los pacientes tenían un IPA entre 21 a 40 en ambos grupos (42% en el grupo de los exacerbadores no frecuentes vs. 42% en el grupo de los exacerbadores frecuentes).

**Tabla 4:** Características clínicas de los pacientes, agrupado según la frecuencia de exacerbaciones

Característica	No frecuente, n = 106 <sup>1</sup>	Frecuente, n = 45 <sup>1</sup>
<b>Escala de gravedad de la EPOC (GOLD, 2022), n (%)</b>		
Leve	25 (24)	14 (31)
Moderado	49 (46)	15 (33)
Severo	20 (19)	9 (20)
Muy severo	12 (11)	7 (16)

<sup>1</sup>Fuente: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Elaboración: propia

Al observar la distribución de la gravedad de la EPOC cruzado con la frecuencia de exacerbaciones (Tabla 4), se pudo contemplar que el grupo de pacientes moderados fue el que tuvo mayor prevalencia con respecto a los otros estadios en ambos grupos, teniendo un mayor porcentaje en el grupo de exacerbadores no frecuentes (46%) con respecto al de exacerbadores frecuentes (33%).

**Tabla 5:** Parámetros de laboratorio de los pacientes, agrupado según la frecuencia de exacerbaciones

Característica	No frecuente, n = 106 <sup>1</sup>	Frecuente, n = 45 <sup>1</sup>
<b>Eosinófilos, conteo, n (%)</b>		
< 300 células/mm <sup>3</sup>	71 (67)	20 (44)
≥ 300 células/mm <sup>3</sup>	35 (33)	25 (56)
<b>Índice neutrófilo/linfocito, Mediana (RIQ)</b>	1.14 (0.69, 1.74)	1.13 (0.60, 1.82)
<b>Índice eosinófilo/basófilo, Mediana (RIQ)</b>	9 (4, 22)	13 (8, 20)

<sup>1</sup>Fuente: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Elaboración: propia

Los parámetros de laboratorio contemplados dentro de esta investigación fueron: conteo de eosinófilos, índice neutrófilo/linfocito (INL) e índice eosinófilo/basófilo (IEB). Al agruparlos según su frecuencia de exacerbaciones (Tabla 5), se observa que el conteo de eosinófilos mayor a 300 células tiene una mayor frecuencia en aquellos pacientes que son exacerbadores frecuentes (56%) en comparación a aquellos exacerbadores no frecuentes (33%). Los valores de INL eran similares en ambos grupos (1.14 en exacerbadores no frecuentes vs. 1.13 en exacerbadores frecuentes). El IEB fue más alto en el grupo de los exacerbadores frecuentes (13 en exacerbadores frecuentes vs. 9 en exacerbadores no

frecuentes); sin embargo, la distribución en ambos casos era similar (RIQ = 8-20 en exacerbadores frecuentes vs. RIQ = 4-22).

**Tabla 6:** Asociación de las variables con respecto a la frecuencia de exacerbaciones

Variable	p-valor <sup>1</sup>
Edad	0.786 <sup>a</sup>
Sexo	0.151 <sup>b</sup>
Índice paquete/año	0.716 <sup>b</sup>
Eosinófilos, conteo	0.016 <sup>b</sup>
Escala de gravedad de la EPOC (GOLD, 2022)	0.493 <sup>b</sup>
Índice neutrófilo/linfocito	0.731 <sup>c</sup>
Índice eosinófilo/basófilo	0.129 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Exacta de Fisher

<sup>b</sup>Chi cuadrado de independencia

<sup>c</sup>Suma de rangos de Wilcoxon

<sup>1</sup>Fuente: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Elaboración: propia

Posterior a analizarse la distribución de cada variable con respecto a la frecuencia de exacerbaciones, se establecieron pruebas estadísticas para valorar si existía alguna asociación (Tabla 6), de las cuales sólo el conteo de eosinófilos mostró tener significancia estadística ( $p = 0.016$ ).

## 4.2. Discusión de resultados.

Esta investigación tuvo como objetivo evaluar si existía la asociación entre determinadas características de los pacientes y la frecuencia de exacerbaciones de EPOC. El conteo de eosinófilos fue la única variable que mostró estar relacionada con la frecuencia de

exacerbaciones, donde se observó mayor frecuencia de casos de exacerbadores frecuentes si el conteo de eosinófilos era igual o mayor a 300 células/mm<sup>3</sup>.

La asociación del conteo de eosinófilos con la frecuencia de exacerbaciones ha sido descrita en varios trabajos. El estudio Copenhagen demostró un conteo de eosinófilos igual o mayor a 340 células/mm<sup>3</sup> se asociaba a una mayor frecuencia de exacerbaciones y exacerbaciones severas.<sup>58</sup> Siva et. al. refieren que la causa de esto puede ser que un conteo de eosinófilos elevado en sangre refleja inflamación eosinofílica de la vía aérea. Este estado inflamatorio predispone a que, cuando ocurren eventos desencadenantes de exacerbaciones, se presenten con mayor severidad.<sup>59</sup> Incluso existen publicaciones como la de Hospers et. al. en la que se evidencia un aumento de mortalidad en pacientes con EPOC cuyas exacerbaciones fueron ataques asmáticos acompañados de eosinofilia.<sup>60</sup>

Este estudio no encontró una asociación entre la severidad de la EPOC y la frecuencia de las exacerbaciones. Esto mantiene la hipótesis descrita por Hurst et. al. de la existencia de exacerbadores frecuentes que no se relacionan con la severidad de la enfermedad.<sup>3</sup> En el estudio realizado en el 2016 por Margüello et. al. se encontró que el número de exacerbaciones en el año previo fue una variable más importante para predecir si un paciente es exacerbador frecuente en comparación con la severidad de la EPOC.<sup>61</sup>

En la literatura se ha investigado y demostrado la utilidad que representa el INL con respecto a las exacerbaciones en pacientes con EPOC. Esta variable presenta una función predictora para exacerbaciones activas,<sup>62</sup> sirve como predictor de hospitalización debido a cuadros de exacerbaciones<sup>63</sup> y de igual manera sirve como marcador de inflamación durante estos cuadros.<sup>64</sup> En la actual investigación se trató de determinar si también se podría utilizar el INL durante la etapa estable de los pacientes para predecir la frecuencia de exacerbaciones. Sin embargo, no se logró obtener la suficiente evidencia significativa.

En este estudio tampoco se logró establecer una relación significativa entre el IEB y la frecuencia de exacerbaciones. No hay mucha literatura que describa la utilidad de este marcador. Nuñez et.al. realizaron un estudio prospectivo en el 2020 para valorar diferentes



exámenes rutinarios de laboratorio como predictores de exacerbaciones de EPOC, donde el IEB mostró una relación inversamente proporcional a la frecuencia de exacerbaciones.<sup>65</sup>

## **5. Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones.**

### **5.1. Conclusiones.**

Las exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC representan un gran problema para este grupo de pacientes tanto en lo que respecta a su calidad de vida como económicamente. Es por esta razón que este estudio se enfocó en determinar si existen factores preexistentes del paciente que pudieran tener alguna relación con la frecuencia con la que pueden llegar a presentar exacerbaciones y así poder tener un mejor plan de acción para asegurar un buen manejo de la enfermedad.

Entre los factores estudiados se logró determinar que el conteo de eosinófilos puede servir como predictor de exacerbaciones frecuentes en pacientes estables. En la práctica esto se interpretaría como que los pacientes que presentan valores de 300 células/mm<sup>3</sup> o más están más predispuestos a presentar cuadros de exacerbaciones que aquellos pacientes que no presentan estos valores. De esta manera se trabajaría con el paciente para tratar de evitar situaciones que aumenten el riesgo de exacerbaciones y en caso de que sean situaciones inevitables estar listos para aplicar un manejo oportuno.

### **5.2. Recomendaciones.**

- Se recomienda replicar esta investigación a mayor escala y de manera prospectiva para mejor control de las variables.
- Se recomienda incrementar las variables estudiadas en caso de que existan otros más variables que influyan en las exacerbaciones de pacientes con EPOC.

- Se recomendaría hacer un estudio de seguimiento con los resultados para corroborar que el valor predictivo del conteo eosinófilos con respecto a la frecuencia de las exacerbaciones a largo plazo.

### **5.3. Limitaciones.**

Este estudio presentó varias limitaciones. Al inicio del mismo, se descartaron de pacientes ya que los códigos CIE-10 usados para el diagnóstico de estos pacientes era inespecíficos. Otra limitación fue que muchas veces los pacientes no tenían laboratorio durante la etapa estable, por lo cual se descartaron varios pacientes al inicio del estudio.

## Bibliografía

1. Vestbo, J. *et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *European Respiratory Journal* **31**, 869–873 (2008).
2. Agustí, A. *et al.* Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* **11**, 122 (2010).
3. Hurst, J. R. *et al.* Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* **363**, 1128–1138 (2010).
4. Meeraus, W. H. *et al.* Predicting Re-Exacerbation Timing and Understanding Prolonged Exacerbations: An Analysis of Patients with COPD in the ECLIPSE Cohort. *COPD* **16**, 225–244 (2021).
5. Kang, H. S. *et al.* The association between eosinophilic exacerbation and eosinophilic levels in stable COPD. *BMC Pulm Med* **21**, 74 (2021).
6. Xiong, W. *et al.* Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *COPD* **12**, 615–625 (2017).
7. Lee, H. *et al.* Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE* **11**, e0156511 (2016).
8. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (2021).
9. INEC. *Boletín Técnico: Registro Estadístico de Defunciones Generales*. 5–7 (2019).
10. INEC. *N°-01-2020-ECEH: Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios*. 14–15 (2020).
11. INEC. Encuesta de Estratificación del Nivel Socioeconómico. *Instituto Nacional de Estadística y Censos* <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/encuesta-de-estratificacion-del-nivel-socioeconomico/> (2010).
12. Ciapponi, A. *et al.* The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *COPD* **11**, (2014).
13. Anzueto, A. Impact of exacerbations on COPD. *European Respiratory Review* **19**, 113–118 (2010).
14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud 2013-2017. 38 (2017).

15. Universidad Espiritu Santo. Líneas de Investigación | Centro de Investigaciones | UEES. *UEES* <https://www.uees.edu.ec/investigacion/lineas-de-investigacion.php> (2014).
16. Alvar Agusti *et al.* *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf) (2022).
17. Varmaghani, M. *et al.* Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* **25**, 47–57 (2019).
18. Adeloje, D. *et al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* **5**, 020415 (2015).
19. Halbert, R. J. *et al.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **28**, 523–532 (2006).
20. Afonso, A. S. M., Verhamme, K. M. C., Sturkenboom, M. C. J. M. & Brusselle, G. G. O. COPD in the general population: Prevalence, incidence and survival. *Respiratory Medicine* **105**, 1872–1884 (2011).
21. Ntritsos, G. *et al.* Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **13**, 1507–1514 (2018).
22. Divo, M. J. *et al.* Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* **13**, (2018).
23. Eisner, M. D. *et al.* Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *Journal of Epidemiology & Community Health* **65**, 26–34 (2011).
24. Burney, P. *et al.* Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* **203**, 1353–1365 (2021).
25. Sullivan, S. D., Ramsey, S. D. & Lee, T. A. The Economic Burden of COPD. *Chest* **117**, 5S–9S (2000).
26. Zafari, Z., Li, S., Eakin, M. N., Bellanger, M. & Reed, R. M. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* **159**, 1400–1410 (2021).
27. Greene, C. M. *et al.*  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16051 (2016).
28. Conn, H., Kellerman, R. D. & Rakel, D. *Conn's Current Therapy*. (Elsevier, 2020).
29. Laniado-Laborín, R. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Parallel Epidemics of the 21st Century. *Int J Environ Res Public Health* **6**, 209–224 (2009).

30. Kelly, F. J. & Fussell, J. C. Air pollution and airway disease: Air pollution and airway disease. *Clinical & Experimental Allergy* **41**, 1059–1071 (2011).
31. Alvar Agusti, Maria Montes de Oca & Claus Vogelmeier. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2020).
32. Cherian, M. *et al.* Dyspnoea and Symptom Burden in Mild-Moderate COPD: the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *ERJ Open Research* (2021) doi:10.1183/23120541.00960-2020.
33. Seemungal, T. a. R. *et al.* Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* **157**, 1418–1422 (1998).
34. Sorge, R. & DeBlieux, P. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Primer for Emergency Physicians. *The Journal of Emergency Medicine* **59**, 643–659 (2020).
35. Gattinoni, L. *et al.* COVID-19 Does Not Lead to a 'Typical' Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **201**, 1299–1300 (2020).
36. Oliveira, A., Afreixo, V. & Marques, A. Enhancing our understanding of the time course of acute exacerbations of COPD managed on an outpatient basis. *COPD* **13**, 3759–3766 (2018).
37. European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The Global Impact of Respiratory Disease. **2**, 52 (2017).
38. Barker, B. L. & Brightling, C. E. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* **124**, 371–387 (2013).
39. Yousuf, A., McAuley, H., Elneima, O. & Brightling, C. E. The different phenotypes of COPD. *British Medical Bulletin* **137**, 82–97 (2021).
40. Miravittles, M. *et al.* Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol* **58**, 69–81 (2022).
41. Chapman, K. R. *et al.* Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* **198**, 329–339 (2018).
42. Bafadhel, M. *et al.* Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* **186**, 48–55 (2012).
43. Pavord, I. D. *et al.* Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* **71**, 118–125 (2016).

44. Lipson, D. A. *et al.* Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine* **378**, 1671–1680 (2018).
45. Mammen, M. J. *et al.* Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Annals ATS* **17**, 1133–1143 (2020).
46. Pavord, I. D., Lettis, S., Anzueto, A. & Barnes, N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* **4**, 731–741 (2016).
47. Pascoe, S. *et al.* Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *The Lancet Respiratory Medicine* **7**, 745–756 (2019).
48. Yu, Y. *et al.* *Th1/Th17 cytokine profiles are associated with disease severity and exacerbation frequency in COPD patients.* <https://www.researchsquare.com/article/rs-15769/v1> (2020) doi:10.21203/rs.3.rs-15769/v1.
49. Perera, W. R. *et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* **29**, 527–534 (2007).
50. Hurst, J. R. *et al.* Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 369–374 (2009).
51. Hurst, J. R., Donaldson, G. C., Wilkinson, T. M. A., Perera, W. R. & Wedzicha, J. A. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* **26**, 846–852 (2005).
52. Satia, I. *et al.* Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Plos One* **15**, (2020).
53. Rahman, S. K. *et al.* The Immunomodulatory CEA Cell Adhesion Molecule 6 (CEACAM6/CD66c) Is a Protein Receptor for the Influenza A Virus. *Viruses* **13**, (2021).
54. Greenberg, S. B., Allen, M., Wilson, J. & Atmar, R. L. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **162**, 167–173 (2000).
55. Mallia, P. *et al.* Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **186**, 1117–1124 (2012).

56. Garcha, D. S. *et al.* Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* **67**, 1075–1080 (2012).
57. WHO & CIOMS. *International ethical guidelines for health-related research involving humans.* (CIOMS, 2017).
58. Vedel-Krogh, S., Nielsen, S. F., Lange, P., Vestbo, J. & Nordestgaard, B. G. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* **193**, 965–974 (2016).
59. Siva, R. *et al.* Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* **29**, 906–913 (2007).
60. Hospers, J. J., Schouten, J. P., Weiss, S. T., Rijcken, B. & Postma, D. S. Asthma Attacks with Eosinophilia Predict Mortality from Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a General Population Sample. *Am J Respir Crit Care Med* **160**, 1869–1874 (1999).
61. Margüello, M. S. *et al.* Independent effect of prior exacerbation frequency and disease severity on the risk of future exacerbations of COPD: a retrospective cohort study. *npj Prim Care Resp Med* **26**, 1–7 (2016).
62. Taylan, M. *et al.* Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients: Alterations of the NLR. *The Clinical Respiratory Journal* **11**, 311–317 (2017).
63. Lee, S. J. *et al.* Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Korean J Intern Med* **31**, 891–898 (2016).
64. Kurtipek, E., Bekci, T. T., Kesli, R., Sami, S. S. & Terzi, Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc* **65**, 1283–1287 (2015).
65. Nuñez, A. *et al.* *<p>Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease</p>*. *COPD* **15**, 681–690 (2020).

# Anexos

## Anexo 1. Hoja de recolección de datos

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de revisión \_\_\_\_\_

Historia clínica \_\_\_\_\_ Cédula de identidad: \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ años Sexo: femenino \_\_\_ masculino \_\_\_\_\_

Índice Paquete/año: \_\_\_\_\_

**Espirometría:** FEV1/FVC \_\_\_\_\_ FVC \_\_\_\_\_ FEV1 \_\_\_\_\_ FEV1 post-BD \_\_\_\_\_

#### **Laboratorio:**

Leucocitos: (células/mm<sup>3</sup>) \_\_\_\_\_ Neutrófilos: células/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_\_

Eosinófilos: células/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_\_ Basófilos: (células/mm<sup>3</sup>) \_\_\_\_\_

Linfocitos: (células/mm<sup>3</sup>) \_\_\_\_\_ Índice Neutrófilo/Linfocito \_\_\_\_\_

Índice Eosinófilo/Basófilo \_\_\_\_\_

**Número de exacerbación en el último año:** \_\_\_\_\_



## Anexo 2. Carta de aprobación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2020-0225-FDQ  
Guayaquil, 3 de Agosto de 2022

**PARA: JOSÉ MARIA DURAN PÉREZ**  
Estudiante de Medicina  
Universidad Espíritu Santo

De mi consideración:

Por medio de la presente, informo a usted que ha sido resuelto factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de Titulación: **“FACTORES PREDISPONENTES PARA EXACERBACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO, PERIODO 2014-2019”** presentado por José María Durán Pérez, estudiante de la Universidad Espíritu Santo, en la carrera de Medicina, una vez que por medio del memorando N° ESS-HTMC-JUTNEU-2022-065-M de fecha 28 de Julio del presente, firmado por la Epsc. Sonia DeJanon Quevedo - Jefe Unidad de Neumología, hemos recibido el informe favorable de la misma.

Por lo antes expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Atentamente,



Mgs. Javier Carrillo Ubidia  
**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:  
- Solicitud

mm