



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEL AREA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCENTRADA

“RELACIÓN DEL ÍNDICE EOSINÓFILOS/NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC EN EL SERVICIO DE URGENCIAS”

R-2021-2108-077
CVU: 1176658

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:
Medicina de Urgencias.

Presenta:

Dr. Jesús Javier Juárez Martínez
Residente de Medicina de Urgencias del Hospital General de Zona no. 20 IMSS.

Asesor **Metodológico:**

MC. Jorge Ayón Aguilar.
Médico Urgenciólogo Adscrito al Hospital General Regional Número 36
Maestro en Ciencias Médicas e Investigación

Asesor Experto:

Dr. Norberto Martínez Luna.
Médico Urgenciólogo Adscrito al Hospital General de Zona Número 20

H. Puebla de Zaragoza, 2023



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEL AREA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCENTRADA

**“RELACIÓN DEL ÍNDICE EOSINÓFILOS/NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD A 30 DÍAS
EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS”**

R-2021-2108-077

**Tesis para obtener el diploma de especialidad en:
Medicina de Urgencias.**

Presenta:

Dr. Jesús Javier Juárez Martínez

Residente de Medicina de Urgencias del Hospital General de Zona no. 20 IMSS.

Asesor Metodológico:

MC. Jorge Ayón Aguilar.

Médico Urgenciólogo Adscrito al Hospital General Regional Número 36

Maestro en Ciencias Médicas e Investigación

Asesor Experto:

Dr. Norberto Martínez Luna.

Médico Urgenciólogo Adscrito al Hospital General de Zona Número 20



H. Puebla de Zaragoza, 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2108**,
H. GRAL. ZONA NUM. 20.

Registro COFEPRIS **19 CI 21 114 054**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 001 20201117**

FECHA **Sábado, 27 de noviembre de 2021**

Dr. JORGE AYON AGUILAR

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación del Índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-2108-077

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. SANTILLANA ARCE JOSE GERMAN
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108

Impresión:

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL PUEBLA
ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCENTRADA
SEDE: HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20
AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

ASESORES
INVESTIGADOR RESPONSABLE ANTE EL IMSS
Dr. Norberto Martínez Luna
Médico Urgenciólogo Adscrito al Hospital General Regional número 36

INVESTIGAR ASOCIADO
MC. Jorge Ayón Aguilar
Médico Urgenciólogo Adscrito al Hospital General Regional número 36
Maestro en Ciencias Médicas e Investigación

TESIS TITULADA
"Relación del Índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con
exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias"


REALIZADO POR EL MEDICO RESIDENTE:
Dr. Jesús Javier Juárez Martínez
Residente de Urgencias Médicas del Hospital General de Zona Número 20

ESPECIALIDAD EN:
Medicina de Urgencias

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y
AUTORIZADO CON EL NUMERO DE REGISTRO NACIONAL:
R-2021-2108-077

PROPORCIONADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO EN LÍNEA DE LA
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS)

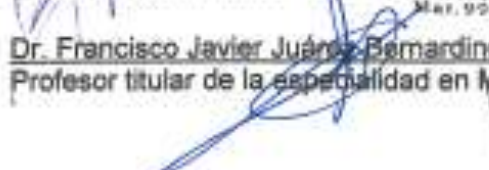
AUTORIZÓ SU IMPRESIÓN
ASESORES:


Dr. Norberto Martínez Luna
Nombre/Fecha/Firma.

Dr. Norberto Martínez Luna
MEDICINA DE URGENCIAS
Ced. No. 7474573


Dr. Jorge Ayón Aguilar
Nombre/Fecha/Firma.


Dr. Jorge Ayón Aguilar
COORDINADOR AUXILIAR
MÉDICO DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD
Ced. Prof. 3502282
Mat. 99223365


Dr. Francisco Javier Juárez Bernardini
Profesor titular de la especialidad en Medicina de Urgencias


Dr. Francisco Javier Juárez Bernardini
Especialidad en Medicina de Urgencias
Cedula de Especialidad 1207396
Matricula 98317490


Dr. Daniel Condeón Pérez
Coordinador de Educación e
Investigación Médica
HGS-20
Mat. 99223365



Hospital General de Zona No.20
"LA MARGARITA"
Coordinación Clínica de Educación
e Investigación en Salud

AGRADECIMIENTOS

A la vida y Dios que me dio la oportunidad de culminar esta importante etapa de mi preparación profesional.

A mi esposa e hijos, Miriam, Valeria y Sebastián porque sin su incondicional apoyo en los buenos y malos momentos, cuando sentía que no podía y veía muy largo el camino, estuvieron ahí física y mentalmente cuando más los necesite para darme ánimos, cariño y fuerzas para prepararme como especialista, porque sacrificaron mucho y se esforzaron por mí para ver culminada esta meta, este logro es de ustedes, los amo con el alma.

A mis padres, Jesús y Rufina, que les debo la vida y los valores humanos que me hacen como persona y ahora como Urgenciólogo, porque sus palabras alimentaban mi espíritu de ayudar al enfermo, por todos los años dándome la mejor herencia que un hijo pudiera tener, estudios y una carrera para salir adelante como ustedes lo hubieran querido para sí mismos.

A mi hermana, Diana, que siempre estuviste al pendiente de mí y mi familia en momentos de ausencia o enfermedad, hoy quiero decirte que me enorgullece ser tu hermano y que el ejemplo de éxito profesional que me has enseñado, ha sido muy importante para mí.

En agradecimiento especial quiero mencionar a mis suegros, Delfino y Rosy, y mis cuñados, Karla y Fernando que fueron parte importante de este gran logro que culmina con esta tesis.

Al instituto y sus médicos, especialmente a mis profesores y adscritos, que compartieron conmigo su sabiduría en las entregas de guardias, pases de visita o clases en aula para ser de mí un mejor médico y especialista, por permitirme compartir mis dudas e inquietudes, por darme confianza y también por corregirme, por enseñarme que la humildad y la empatía también son partes importantes de la formación de un médico.

A mi nueva familia, mis amigos, que son como hermanos: Alan Rodríguez, Fernanda Ordoñez, Fernando Genis, Oscar Cabrera, Marco Toquiantzi, Nora Sánchez y Karla Bozada, a quienes les debo su ejemplo de fortaleza, amistad y compañerismo, que salimos adelante y nunca dejamos que nadie se rindiera. Gracias por tres años de su vida conmigo, por extender su mano cuando la necesitaba, por todo lo que me enseñaron y por lo que me dejaron compartir con ustedes, Gracias.

CONTENIDO

RESUMEN	7
1. ANTECEDENTES GENERALES	8
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	11
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5. HIPÓTESIS	23
6. OBJETIVOS	23
7. MATERIAL Y MÉTODOS	24
7.1. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL	24
7.2. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO	24
7.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	25
8. ESTRATEGIA DE MUESTREO	26
8.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	26
8.2. TIPO DE MUESTREO.	26
9. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	27
10. ESTRATEGIA DE TRABAJO	32
11. RECOLECCIÓN DE DATOS	33
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
13. LOGÍSTICA	34
14. ASPECTOS ÉTICOS	35
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
16. RESULTADOS	41
17. DISCUSIÓN	47
18. CONCLUSIÓN	50
19. BIBLIOGRAFÍA	51
20. ANEXOS	54

RESUMEN

RELACIÓN DEL ÍNDICE EOSINÓFILOS/NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Autores: ¹MC. Jorge Ayón Aguilar, ²Dr. Norberto Martínez Luna, ³Dr. Jesús Javier Juárez Martínez. ¹Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud OOAD en Puebla. ²Médico Urgenciólogo adscrito al Hospital General de Zona número 36. ³Residente de Urgencias Médicas del Hospital General de Zona número 20.

Antecedentes: Existen biomarcadores a diferentes niveles celulares y subcelulares en EAEPOC (celular, genético, molecular, metabólico, sérico o proteínas transcriptómicas del esputo). Se considera a los neutrófilos y sus productos, mediadores claves de los cambios inflamatorios en las vías respiratorias de pacientes con EPOC, y se ha demostrado que pueden causar muchas de las características patológicas asociadas con la enfermedad. Los eosinófilos son células inmunoefectoras e inflamatorias claves. Tienen diversas funciones, con roles en la homeostasis y enfermedad en varios tejidos, incluidos los pulmones. Se incluye como un biomarcador prometedor para la definición y clasificación de AECOPD. Un tercio de todas las exacerbaciones están controladas por una respuesta inmunológica tipo 2 que proviene de los eosinófilos.

Objetivo: Se determinó la relación entre el índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de Urgencias del Hospital General Zona Núm. 20 "La Margarita".

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, unicéntrico, prospectivo, homodémico. Se llevó a cabo en el servicio de Urgencias en el Hospital General de Zona Número 20 "La Margarita" localizado en la ciudad de Puebla de Zaragoza, Puebla. Se incluyó hombres y mujeres de cualquier edad, que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de EPOC exacerbado por cualquier causa. Durante los 6 meses posteriores a que este estudio, fue aprobado por los Comités Locales de Ética e Investigación. El tipo de muestreo del presente estudio fue consecutivo no probabilístico. A todos los participantes se les tomó datos socio demográficos, y de laboratorio. Una vez obtenidos los datos necesarios de la historia clínica y de paraclínicos, se llenó hoja del Instrumento de Recolección de Datos. Posteriormente, a los días 30 días de recolección de datos se les dio el seguimiento a los pacientes vía telefónica, solicitando información sobre el estado de salud que presentaron en ese momento. Los resultados se expresaron con estadística descriptiva y análisis univariado e inferencial, primero mediante análisis bivariado por diferencia de medias y después mediante regresión lineal múltiple, con un nivel de significancia de 0.05.

Resultados: La muestra final que se contó para este estudio fue de 105 pacientes con diagnóstico de Exacerbación Aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica con un rango de edad 44-99 años, una edad promedio de 74.24 años, y mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino (56.2%). El tabaquismo como factor de riesgo de mayor impacto (Odds ratio 10.1) con representación del 93% del registro total de pacientes que si presentaron mortalidad. La clasificación de severidad de la gravedad de la exacerbación fue: 1 (1%) paciente con clasificación Leve, 32 (30.5%) pacientes con clasificación Moderada, y 72 pacientes (68.6%) clasificación Severa. Nuestro reporte fue de 34 (32.4%) pacientes con un IEN mayor a 0.07 y 71 (67.6%) pacientes un IEN inferior a 0.07 del total de pacientes validados en este estudio. La mortalidad a 30 días de haber ingresado al servicio de urgencias fue de 29 (27.6%) pacientes, de los cuales 26 (24.8%) pacientes reportaron un índice eosinófilos/neutrófilos mayor a 0.07 y 3 (2.9%) índice menor a 0.07 ($p < 0.000$, un Odds ratio de 8.5, y un IC 95%).

Conclusiones: Se demostró la importancia de obtener un índice eosinófilos/neutrófilos >0.07 al ingreso al servicio de urgencias mientras se presenta una exacerbación aguda de EPOC y la relación directa del riesgo de mortalidad a 30 días, ya que como se demostró de 29 pacientes que fallecieron, 26 reportaron IEN > 0.07 , así se confirma la relación de un IEN mayor a 0.07, y el riesgo incrementado (de hasta 8.5 veces) de fallecer en los pacientes con exacerbación aguda de EPOC.

1. ANTECEDENTES GENERALES.

La EPOC una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas por una exposición importante a gases nocivos. La limitación crónica del flujo aéreo que es característica de la EPOC y es producida por una combinación de enfermedad de vías aéreas pequeñas (por ejemplo, bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima (enfisema) ⁽¹⁾. En todo el mundo el factor de riesgo más común observado para la EPOC es fumar tabaco. Otros tipos de consumo de humo (pipa, puros, pipa de agua) y de uso de marihuana son también factores de riesgo para la enfermedad; así como la contaminación atmosférica ambiental en el exterior, laboral y de espacios interiores (consecuencia de la combustión de madera y de otros combustibles de biomasa) constituyen también factores de riesgo importantes para la EPOC. Teniendo como factores de riesgo: humo de tabaco, contaminación atmosférica en espacios interiores y exteriores, exposiciones laborales: polvos orgánicos e inorgánicos y productos químicos, factores genéticos: como el déficit hereditario grave de alfa 1-antitripsina (DAAT), edad y sexo (el envejecimiento y el sexo femenino), cualquier factor que afecte al crecimiento pulmonar durante la gestación y la infancia (bajo peso al nacer, infecciones respiratorias, etc.), posición socioeconómica, asma e hiperreactividad de las vías aéreas ⁽¹⁾. La obstrucción crónica del flujo de aire característica de esta enfermedad es el resultado de una inflamación crónica y ocurre como resultado de dos procesos distintos: remodelación y estrechamiento de pequeñas vías aéreas; la destrucción del parénquima pulmonar da como resultado la consiguiente pérdida de las uniones alveolares de estas vías respiratorias. Provocando un flujo pulmonar disminuido, mayor

resistencia al flujo y al cierre de pequeñas vías respiratorias en mayores volúmenes pulmonares durante la espiración, con el consiguiente atrapamiento de aire en el pulmón. El humo del cigarrillo activa los macrófagos, células dendríticas y células epiteliales de la vía aérea en respuesta a partículas tóxicas. Una vez activados, estas células liberan mediadores que reclutan y activan linfocitos T (CD8), linfocitos B, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, produciendo remodelación y fibrosis de las vías respiratorias pequeñas, bronquiolitis obstructiva, enfisema pulmonar e hipersecreción de moco ⁽²⁾. La presentación clínica puede variar ampliamente en la EPOC, aunque la mayoría de los pacientes tienen al menos 40 años de edad y tiene antecedentes significativos de tabaquismo o exposición al humo. Los síntomas más comunes en los pacientes con EPOC, son los siguientes ⁽³⁾: disnea (reportado por más del 70% y típicamente, peor con el esfuerzo), tos crónica (reportado por casi el 60% de los pacientes) y producción de moco (reportado por el 63% de los pacientes, y puede ser indicativo de bronquitis crónica si ocurre durante más de 3 meses en dos años consecutivos). Las guías GOLD definen la severidad de la exacerbación en base al tratamiento que requiera el paciente: leve: tratamiento solamente con broncodilatadores de acción corta, moderada: tratamiento con broncodilatadores de acción corta más antibiótico y/o cortico esteroide oral, severa: requiere de hospitalización y también puede estar asociado con insuficiencia respiratoria ⁽⁴⁾.

EXACERBACIÓN AGUDA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EAEPOC). La definición actual de las exacerbaciones utilizadas en el entorno clínico se divide en 2 grupos dependiendo de los síntomas o eventos clínicos del paciente: El primero de ellos es el evento, definido como la necesidad de un cambio en el manejo, como broncodilatadores, antimicrobianos sistémicos o tratamiento con esteroides o

ingreso hospitalario. El segundo grupo se basa en el empeoramiento de síntomas como aumento de disnea, tos y volumen de esputo o purulencia ⁽⁵⁾. La frecuencia promedio de exacerbaciones de EPOC reportadas en la literatura varía de 0.18 a 1.20 por paciente por año. Sin embargo, se cree que el 40-60% de las exacerbaciones no son reportadas. En el ámbito hospitalario, se estima que casi 1,5 millones de pacientes hacen una visita al servicio de urgencias cada año en los Estados Unidos, con aproximadamente 700,000 admitidos a hospital ⁽⁵⁾. Las exacerbaciones son causadas predominantemente por infecciones respiratorias bacterianas y virales, con 22 a 57% de las exacerbaciones de EPOC respectivamente ⁽⁵⁾. El organismo aislado más comúnmente es el rinovirus y el virus sincitial respiratorio ^(3,5). La presencia de bacterias patógenas se informa en aproximadamente 50% de los cultivos de esputo, más frecuentemente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* ⁽⁵⁾. La combinación de matriz extracelular expuesta, exceso moco, y la depuración mucociliar deteriorada proporciona un ambiente ideal para la adhesión y posterior crecimiento bacteriano, una mayor inflamación con remodelación de tejido pulmonar aumentando el daño tisular debido al reclutamiento de leucocitos y secreción de proteinasas ⁽⁵⁾. En el estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint) con 2,138 pacientes con una exacerbación hospitalizada en el año anterior al ingreso al estudio fueron 2.71 veces más propensos a experimentar una futura exacerbación severa durante el seguimiento de 3 años. Se ha demostrado que el pronóstico después de una exacerbación hospitalizada es una tasa del 50% de mortalidad a 4 años ⁽⁵⁾. Datos del mismo estudio, identificó un subgrupo de individuos, conocidos como "exacerbadores frecuentes", definidos como aquellos que tenían dos o más exacerbaciones anualmente.

Desde entonces, los "exacerbadores frecuentes" han sido aceptados como un fenotipo de EPOC e incorporados en la actual evaluación multidimensional GOLD de la EPOC ⁽⁵⁾.

2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

En el año 1998, National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group definió un biomarcador como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Existen biomarcadores a diferentes niveles celulares y subcelulares en EAEPOC (celular, genético, molecular, metabólico, sérico o proteínas transcriptómicas del esputo). Los biomarcadores proporcionan información antes, durante y después de la exacerbación. Esto podría guiar el tratamiento de pacientes con EPOC; disminución en el uso de medicamentos innecesarios y evitar sus efectos adversos. Los principales biomarcadores medidos son reactivos de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación eritrocitaria y fibrinógeno), citocinas (interleucinas: IL6, IL8 y TNF- α), moléculas de origen cardíaco (péptido natriurético cerebral), moléculas involucradas en formación de colágeno (metaloproteinasa de matriz -9) y moléculas involucradas en el procesamiento de ácidos grasos (adiponectina) ⁽⁶⁾. Celularmente, los neutrófilos son un componente esencial de la respuesta del huésped contra patógenos invasores, son considerados la primera línea de defensa en el sistema inmunológico innato contra las infecciones y constituyen aproximadamente el 70% de los leucocitos en la sangre periférica ⁽⁷⁾. Se producen en la médula ósea en grandes cantidades, aproximadamente 10^{11} células por día. Tres funciones antimicrobianas principales son reconocidas por los neutrófilos: fagocitosis, desgranulación y liberación de material nuclear en forma de trampas extracelulares de neutrófilos (NET por sus siglas en ingles).

También poseen una gran diversidad de respuestas funcionales: responden a múltiples señales y trabajan produciendo citocinas y otros mediadores que influyen y regulan la inflamación y el sistema inmunológico ⁽⁸⁾. Se considera a los neutrófilos y sus productos, mediadores claves de los cambios inflamatorios en las vías respiratorias de pacientes con EPOC, y se ha demostrado que pueden causar muchas de las características patológicas asociadas con la enfermedad, incluyendo enfisema e hipersecreción de moco. En la EPOC la función alterada de los macrófagos para eliminar los eosinófilos apoptóticos conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias intracelulares, y están asociados a un aumento en la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones ⁽⁹⁾. Los eosinófilos son células inmunoefectoras e inflamatorias claves. Tienen diversas funciones, con roles en la homeostasis y enfermedad en varios tejidos, incluidos los pulmones ⁽¹⁰⁾. La diversidad de los eosinófilos en humanos se ha descrito ya en la década de 1980. El proceso de inflamación pulmonar se caracteriza por la descripción de dos tipos distintos de eosinófilos en las vías respiratorias: eosinófilos ubicados en el parénquima pulmonar, conocido como Eosinófilos Residuales, involucrados en el mantenimiento del homeostasis inmune en los pulmones; y los eosinófilos que se encuentran en el área peribronquial y en líquido de lavado broncoalveolar conocidos como Eosinófilos Inflamatorios ⁽¹¹⁾. En condiciones normales, los eosinófilos permanecen inactivos en sangre; tras la exposición a mediadores proinflamatorios (IL3, IL5 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), pueden activarse parcialmente antes de llegar al sitio de inflamación. La IL5 es la principal citocina implicada en la inflamación mediada por eosinófilos, ya que promueve la diferenciación, la supervivencia, la activación de funciones efectoras de los eosinófilos. La migración de eosinófilos a los pulmones está controlada por factores quimiotácticos específicos. Una vez en los pulmones, las citocinas mediadoras de

inflamatorios (IL2, IL3, IL4, IL5, IL10, IL12, IL13, IL16, IL25), quimiocinas (CCL5, CCL11, CCL13) y factores de crecimiento (factor de necrosis tumoral [TNF], factor de crecimiento transformante [TGF] α / β), que son liberados por eosinófilos contribuyen a la inflamación sostenida y al daño tisular. Un ejemplo es la producción de matriz-metaloproteinasa-12 (MMP-12) que causa la destrucción de los tabiques alveolares y, en consecuencia, provocar enfisema ⁽¹²⁾. **Katarzyna, y cols. (2016)** desarrollaron un estudio prospectivo, transversal realizado entre 2012 y 2014, con el nombre **“Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease”** que involucró a 24 asmáticos y 33 pacientes con EPOC seleccionados del área respiratoria del Hospital Universitario de Varsovia, que analizo la neutrofilia y eosinofilia de la vía aérea y la inflamación sistémica como la caracterización fenotípica de pacientes con asma y EPOC. Todos los pacientes se encontraban en un estadio leve a moderado de la enfermedad y ninguno fue tratado con corticosteroides inhalados. Las concentraciones de mediadores de la inflamación se midieron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Los resultados se agruparon en un grupo de EPOC con dos subgrupos caracterizados por concentraciones bajas y altas en sangre de eosinófilos que demostró que en el grupo de EPOC con bajo estado de eosinófilos relacionado con atopía; y el fenotipo neutrofílico de EPOC que se asoció con más obstrucción severa de las vías respiratorias e hiperinsuflación ⁽¹³⁾. **Duman, y cols. (2015)** publicaron un estudio de cohorte observacional retrospectivo titulado: **“The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia”**, estudio que se realizó en el Hospital de Enseñanza e Investigación de Enfermedades del Tórax y Cirugía Torácica, en Estambul, Turquía, desde el 1 de enero de 2014 al 1 de noviembre

de 2014. Se incluyeron 1.704 pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC. Todos los pacientes con exacerbaciones fueron asentados desde el inicio de su hospitalización y se les dio seguimiento durante 6 meses después del alta. Como resultado describió que los pacientes se agruparon según los niveles de eosinófilos en sangre periférica en dos grupos: Grupo reportando $> 2\%$; Grupo 2, no eosinofílico, $<2\%$. Aproximadamente el 20% se clasificaron como eosinofílicos. En ambos grupos el sexo masculino representaba el 66.9% (234) y 65.1% (880), así como la edad promedio reportada en 70 años (61-80 mediana) y 71 años (63-78) respectivamente para cada grupo. La mortalidad a los seis meses fue similar en eosinófilos y grupos no eosinofílicos (14.2% y 15.2%, respectivamente) ⁽¹⁴⁾. **Xiong y cols. (2017)** realizaron el estudio caso-control, prospectivo, multicéntrico de grupos paralelos denominado **“Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test?”** realizado entre julio 2014 y julio 2016 en tres unidades hospitalarias: Hospital Gongli de Shanghai, Hospital Shanghai Punan y Hospital Renji de Shanghai. Un total de 409 pacientes se sometieron a la inscripción, durante un periodo de seguimiento de 24 meses. El estudio incluyó a pacientes que tenían 40 años, diagnóstico de EPOC y con gravedad de moderado a muy severo, con antecedentes de al menos una exacerbación documentada en los últimos 12 meses. Al finalizar el estudio, 368 casos de pacientes fueron elegibles. Los casos en estadios moderados, severos y muy severos fueron 86, 124 y 158, respectivamente. Los parámetros de relación neutrófilos/linfocitos y relación eosinófilos/basófilos se consideraron los biomarcadores subyacentes de la inflamación en el paciente con EPOC. Los resultados describieron que al final del estudio 96 pacientes murieron de EPOC. Entre todos los pacientes con EPOC fallecidos, los pacientes en estadios moderada, grave y muy grave fueron de 7, 33 y 56 respectivamente. La relación neutrófilos/linfocitos ≥ 3.3 es un predictor independiente de mortalidad y la

relación eosinófilos/basófilos ≥ 4.2 es un predictor independiente de mortalidad ⁽¹⁵⁾. **Yun, y cols. (2018)** analizaron los recuentos de eosinófilos en sangre y el riesgo de exacerbación en pacientes con EPOC de moderada a grave utilizando 2 estudios cohortes longitudinales multicéntricos. En este estudio se evaluó la relación entre el recuento de eosinófilos en sangre y el riesgo de exacerbación de la EPOC en 2 estudios de cohortes: COPDGene y estudio ECLIPSE. Se determinaron los recuentos de eosinófilos en sangre asociados con EAPOC en el estudio COPDGene y se validaron los hallazgos prospectivamente en el estudio ECLIPSE. Los resultados finales describieron que el riesgo de exacerbación de la EPOC aumentó con un mayor recuento de eosinófilos. La representación de la gravedad se detalló según el estudio de cohorte: COPDGene study GOLD B 899 pacientes (57.88%), GOLD C 475 pacientes (30.5%) y GOLD D 179 pacientes (11.5%), y ECLIPSE study: GOLD B 823 pacientes (43.43%), GOLD C 817 pacientes (43.11%) y GOLD D 255 pacientes (13.45%), no hubo registro de pacientes GOLD A. Un rango de recuento de eosinófilos de 300 células / ml o mayor mostró una tasa de incidencia ajustada para exacerbaciones de 1,32 en el estudio COPDGene. Se validó el límite de 300 células / ml o más para el riesgo prospectivo de exacerbación en el estudio ECLIPSE, con tasa de incidencia ajustada de 1,22 (IC del 95%, 1,06-1,41) utilizando datos de seguimiento a 3 años. Este análisis confirmó que el aumento del riesgo de exacerbación asociado con un recuento de eosinófilos de 300 células / mL o más fue impulsado por sujetos con antecedentes de exacerbaciones frecuentes tanto en el COPDGene como en el estudio ECLIPSE. Concluyendo así que los pacientes con EPOC de moderada a grave y recuento celular en sangre de 300 células / ml o más eosinófilos tuvieron un aumento exacerbaciones del riesgo en el estudio COPDGene, que fue validado prospectivamente en el estudio ECLIPSE ⁽¹⁶⁾. **Landis y cols. (2019)** realizaron

un estudio de cohorte retrospectivo con el nombre **“Association between blood eosinophils and exacerbation of COPD risk in patients with COPD in primary care”**, realizado en una unidad de primer contacto del Reino Unido llamada Clinical Practice Research Datalink, durante el periodo del 1 de enero 2004 y el 31 diciembre 2013 que incluyó un total de 17495 pacientes en el estudio. Los resultados finales concluyeron que la EAPOC aumentó con el aumento de los recuentos de eosinófilos, de 0,80 por año para los niveles de eosinófilos en sangre <100 células / μL , a 0,93 por año para 700 células / μL ⁽¹⁷⁾. **Chen y cols. (2019)** llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo de casos y controles llamado **“Independent factors associate with hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring intensive care unit admission: Focusing on the eosinophil-to-neutrophil ratio”**, realizado entre Enero de 2015 y Marzo de 2017 que se realizó en la UCI de 35 camas en el Departamento de Medicina Torácica del Hospital General de Veteranos de Taipei, un Centro médico terciario en el norte de Taiwán, con una población de 146 pacientes inscritos, 24 (16,4%) murieron durante la estancia de su hospitalización, mientras que 122 sobrevivieron. Se definió como la Exacerbación Eosinofílica un recuento de eosinófilos en sangre > 2%. La Exacerbación Neutrofílica se definió como recuento de leucocitos en sangre > 11000 / μL o neutrófilos > 65%. Cuando un caso se encontró con ambas, neutrofílica (recuento de leucocitos > 11000 / μL o neutrófilos > 65%) y recuento de eosinófilos en sangre > 2%, se clasificó como Exacerbación Eosinofílica. Se concluyó que la edad avanzada, PCR inicial > 7.5 mg/dl, ENR (Relación Eosinófilos/Neutrófilos) pico en los días 8 a 14 y complicaciones intrahospitalarias, se asociaron con la mortalidad hospitalaria en pacientes con AECOPD que requirieron ingreso en UCI. Pacientes con ambos biomarcadores, PCR inicial > 7,5 mg / dL y ENR pico $\times 10^2$ >0,224 en días 8-14 de

tratamiento, tenían un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria ⁽¹⁸⁾. **Zhang, y cols. (2020)** realizaron un estudio de tipo observacional, no intervencionista, **“Blood Eosinophilia and Its Stability in Hospitalized COPD Exacerbations are Associated with Lower Risk of All-Cause Mortality”**, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de EAPOC en el Hospital Beijing Chao-Yang, en Beijing, China; del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014, que incluyó 829 pacientes hospitalizados. Estos pacientes con EPOC fueron estratificados en dos grupos: no eosinofílico (n = 568) y eosinofílico (n = 261) de acuerdo con 150 células / μL utilizados como valor de corte de recuentos de eosinófilos en sangre. Comparado con el grupo no eosinofílico, el grupo eosinofílico tendió a tener un Índice de Comorbilidad Charlson más bajo, un tiempo más corto desde el inicio de los síntomas, una fracción de neutrófilos más baja. El tiempo de seguimiento fue de 46 meses, un total de 312 (37,6%) pacientes con EPOC murieron durante este tiempo de seguimiento. Se demostró que el recuento de eosinófilo en sangre ≥ 150 células / μL se asoció con menor riesgo de mortalidad por todas las causas. El 31.5% de los pacientes hospitalizados por EAPOC habían aumentado el recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células / μL . Estos pacientes presentaban menos comorbilidades, menor recuento de neutrófilos, menor tiempo de aparición de síntomas y duración de la estancia. En cuanto a tabaquismo, su presencia fue registrada en mismos rubros, exacerbación eosinofílica y no eosinofílica, representado por un 76.2% (199 pacientes) y 74.5 % (423 pacientes) respectivamente. El estudio concluyó que la eosinofilia sanguínea se puede utilizar como biomarcador en las exacerbaciones de la EPOC hospitalizadas para predecir el riesgo de mortalidad por todas las causas ⁽¹⁹⁾. **Jabarkhil, y cols (2020)** realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro, nombrado **“Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis”**, en todos los pacientes ingresados por una

exacerbación de la EPOC en un hospital universitario público, el Hospital Universitario de Bispebjerg, en Copenhague, Dinamarca, entre los periodos de 1 de enero 2010 al 31 diciembre 2011. Se incluyeron un total de 811 pacientes. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de EPOC (por lo que no se utilizaron criterios de espirometría para reconfirmar el diagnóstico de EPOC), eran mayores de 40 años y tenían un cuadro clínico presentación de exacerbación aguda de la EPOC. Definieron el valor de corte de eosinófilos en sangre periférica por encima o por debajo de $0,30 \times 10^9$ células / L. Con $\geq 0.30 \times 10^9$ /L de células eosinófilos de sangre se definieron como una exacerbación eosinofílica, y los pacientes con eosinófilos de sangre $<0,30 \times 10^9$ células / L como una no exacerbación eosinofílica. El 41% eran hombres con una mediana de edad de 72 años. No hubo diferencias significativas en la distribución de edad, sexo, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV 1), uso de oxígeno a largo plazo, o comorbilidades de pacientes con EPOC con niveles elevados de eosinófilos en comparación con los que presentaron niveles bajos de eosinófilos. De los 811 paciente registrados, 41 pacientes murieron durante el ingreso inicial y la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo no eosinofílicos que el grupo eosinofílico (6% vs 1%, $p = 0.04$). El 13,2% tuvo una exacerbación eosinofílica. El grupo eosinofílico tenía menos necesidad de ventilación no invasiva, estancia hospitalaria más corta y menor mortalidad, en comparación con el grupo no eosinofílico. La mortalidad a tres años fue alta en ambos grupos, aunque menor en el grupo eosinofílico (40% frente a 54%, $p = 0,006$). En ambos grupos se mostraron riesgos similares de readmisión (índice de tasa de incidencia [95], 0,99 [0,73-1,36]) ⁽²⁰⁾. **Loneragan, y cols (2020)** realizaron el estudio publicado **“Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD”**, un registro de pacientes con EPOC en el este de Escocia utilizando la base de datos de TARDIS (Tayside Allergic and Respiratory Disease

Information System). La TARDIS estaba vinculada a bases de datos regionales de prescripción y bases de datos de hospitalizaciones y muertes a nivel nacional. Se obtuvieron 178,120 recuentos de neutrófilos de 7220 personas con diagnóstico de EPOC durante los periodos estables de la enfermedad. La mediana del Recuento de Neutrófilos en Sangre (RNS) fue de 5200 células / μL (IQR 4000-7000 celdas / μL). La tasa de mortalidad fue del 34% de los pacientes con RNS elevado, definido como 6000-15000 células / μL . La mortalidad al inicio del estudio fue un 80% más altos (14.0 / 100 personas-año frente a 7.8 / 100 py, $P < 0,001$) que aquellos con RNS en el rango normal (2000-6000 células / μL). Las personas con RNS elevado tenían más probabilidades de clasificarse como GOLD D (46% v 33% $P < 0,001$), tener más exacerbaciones (media 2,3 v 1,3 / año, $P < 0,001$) y más probabilidades de tener exacerbaciones graves (13% frente a 5%, $P < 0,001$) en el año siguiente ⁽²¹⁾. **Yakar y cols (2020)** realizaron un estudio prospectivo de nombre **“A new predictor to determine the exacerbation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: eosinophil/neutrophil ratio”**, entre julio de 2017 y diciembre 2017 del Departamento de Enfermedades Torácicas del Hospital de Formación e Investigación de Göztepe, Turquía, que incluyó un total de 206 pacientes con EPOC, divididos en dos grupos: grupo eosinofílico y grupo no eosinofílico, reportando 127 y 79 pacientes respectivamente (se definió eosinofilia al resultado $> 2\%$ del porcentaje de eosinófilos en sangre del hemograma), 114 pacientes de género masculino y 13 pacientes de género femenino en el primer grupo y 68 pacientes de género masculino y 11 pacientes del género femenino en el segundo grupo, con una edad promedio de 61.3 (+/- 10.1) años en el grupo eosinofílico y 62.8 (+/- 10.0) años en el grupo no eosinofílico. Obteniendo los siguientes resultados, recuento celular de eosinófilos (cel/uL): 299 +/- 190 (3.74% +/- 2.12%) en el grupo eosinofílico y 91 +/- 60 (1.04% +/- 0.61%) en el grupo no eosinofílico;

recuento celular de neutrófilos (cel/uL): 4570 +/- 1550 (56.6% +/- 8.2%) en el grupo eosinofílico y 5200 +/- 1875 (64.1% +/- 9.5%) en el grupo no eosinofílico. El grupo eosinofílico reportó un Índice eosinófilos / neutrófilos con valor de 0.07 +/- 0.04 y en el grupo de no eosinofílico reportó 0.02 +/- 0.01. Las enfermedades comórbidas: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca crónica (ICC) fueron similares en ambos grupos reportando: HTA 16 y 11 pacientes (12.6% y 13.9%), DM 12 y 6 pacientes (9.5% y 7.6%), CI 20 y 6 pacientes (15.8 y 7.6%) para cada grupo. La mayor comorbilidad registrada fue el historial de tabaquismo: grupo eosinofílico sin historial 56 pacientes (44.1%), ex fumadores 49 pacientes (38.55%) y fumadores activos 22 (17.3%), en comparación con el grupo no eosinofílico sin historial 41 pacientes (51.9%), ex fumadores 22 pacientes (27.8%) y fumadores activos 16 (20.3%). La representación de la gravedad del cuadro respiratorio se dividió en grupo eosinofílico: GOLD A 62 pacientes (48.8%), GOLD B 37 pacientes (29.1%), GOLD C 8 pacientes (6.3%) y GOLD D 19 pacientes (14.9%), y el grupo no eosinofílico: GOLD A 47 pacientes (59.5%), GOLD B 26 pacientes (33.3%), GOLD C 2 pacientes (2.4%) y GOLD D 4 pacientes (4.8%). Las exacerbaciones en el último año fueron significativamente mayores en el grupo eosinofílico (0.76 ± 0.11) en comparación con el grupo no eosinofílico (0.50 ± 0.10) ⁽²²⁾.

3. JUSTIFICACIÓN.

Hoy en día contamos con distintos tipos de marcadores que nos sirven de forma diagnóstica, para el seguimiento hospitalario, pronóstica y de tratamiento, ampliamente reconocidos como proteína C reactiva, albúmina sérica, velocidad de sedimentación globular, ferritina, factor de necrosis tumoral, interleucina -1, interleucina -6, etc. Este estudio se basó en la importancia de biomarcadores accesibles y de fácil realización que ayudaron a conocer el pronóstico a corto plazo de una de las patologías crónicas y frecuentes como lo es la exacerbación aguda de EPOC.

Basado en los datos epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de EPOC, como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, así como en los tiempos de estancia hospitalaria, se buscó identificar la relación de biomarcadores celulares como lo es el recuento celular de la línea leucocitaria, en específico la relación eosinófilos y neutrófilos durante la exacerbación y la mortalidad a corto plazo en pacientes del Hospital General Zona 20 IMSS.

Existen diversas fuentes bibliográficas que han utilizado los índices celulares como marcadores de inflamación, daño endotelial, pronóstico y recientemente, mortalidad asociada. Extrapolando su uso desde otras áreas, se buscó que el Índice Eosinófilos/Neutrófilos sea de utilidad en el pronóstico de la mortalidad, que apoyen la mejora de la atención y el tratamiento médico dejando bases del resultado para futuras estrategias de diagnóstico y tratamiento en nuestra población.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A pesar de los esfuerzos y la investigación de la atención médica en todo el mundo, las cifras de EPOC demuestran una tendencia en continuo aumento en la mortalidad. Un claro ejemplo sucedió en el servicio de urgencias del Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita” donde en el 2019 se atendieron cerca de 300 pacientes que ingresaron a esta unidad con el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), y que alrededor de una tercera parte requirió de ingreso a los servicios de hospitalización.

La presencia de biomarcadores sanguíneos como eosinófilos y neutrófilos en pacientes con diagnóstico de esta patología y su exacerbación aguda, se relacionó de forma directa durante la evolución, mortalidad, estancia prolongada, respuesta al tratamiento esteroideo, ingreso a UCIA, etc.

La cantidad de población atendida, las características clínicas y paraclínicas definidas por la bibliografía como exacerbación aguda de EPOC, así como las recientes publicaciones acerca de eosinófilos y neutrófilos, afectan simultáneamente los resultados hospitalarios e independientemente, predicen la mortalidad hospitalaria.

Pregunta del planteamiento del Problema.

¿Existe relación entre el índice eosinófilos/neutrófilos con mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias?

5. HIPÓTESIS.

Hipótesis Nula: La mortalidad a 30 días es independiente del índice eosinófilos/neutrófilos en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias.

Hipótesis Alterna: La mortalidad a 30 días depende del índice eosinófilos/neutrófilos en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias.

6. OBJETIVOS

Objetivo General.

- Se determinó la relación entre el índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de Urgencias del Hospital General Zona Núm. 20 “La Margarita”.

Objetivo Específico.

- Se registró las características sociodemográficas de los pacientes que presentan exacerbación aguda de EPOC.

- Se determinó el índice eosinófilos/neutrófilos en los pacientes que presentan exacerbación aguda de EPOC.

- Se concluyó la relación entre el índice de eosinófilos/neutrófilos y mortalidad de los pacientes con exacerbación aguda de EPOC a 30 días.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Por el objetivo general: Descriptivo.
- Por maniobra que realizará el investigado: Observacional.
- Por la temporalidad: Longitudinal.
- Por la conformación: Unicéntrico.
- Por la obtención de los datos: Prospectivo.
- Por número de centros a participar: Homodémico.

7.1 UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

La investigación se efectuó en el servicio de Urgencias en el Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita” localizado en la ciudad de Puebla de Zaragoza, Puebla, a partir de la autorización de este estudio y durante los 6 meses posteriores.

7.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.

Población de estudio: Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acudieron a los servicios de Urgencias del Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita” localizado en la ciudad de Puebla de Zaragoza, Puebla, durante el período que duro el presente estudio.

7.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a)- Criterios de Inclusión:

- Pacientes tanto del género hombre como mujer.
- Pacientes con diagnóstico de ingreso de EPOC exacerbado por cualquier causa y cualquier grado de severidad.
- Que requirió ingreso al servicio de Urgencias para tratamiento de su exacerbación de EPOC.
- Cualquier edad.
- Que aceptaron participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado.

b)- Criterios de exclusión

- Comorbilidades hematológicas (leucemias, linfomas, anemias), hepáticas, autoinmunes.
- Enfermedad renal crónica.

c)- Criterios de eliminación

- Pacientes que solicitaron su egreso voluntario del servicio.
- Datos incompletos en la hoja de recolección de datos.

8. ESTRATEGIA DE MUESTREO

8.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se calculó el tamaño de la muestra de 300 pacientes registrados con ingreso al servicio de urgencias del HGZ20 con diagnóstico de exacerbación aguda de EPOC en el 2019, obteniendo pacientes como muestra: 169.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

- Donde N es el total de la población correspondiente a 300 pacientes registrados en urgencias durante el año 2019.

- Z_{α} es igual a 1.96 (seguridad 95%).

- P que es la proporción esperada, en este caso 5% (0.05).

- q es 1- p (en este caso 1-0.05 (0.95)).

- d es la precisión (5%).

Tamaño de la muestra: 169 pacientes.

8.2. TIPO DE MUESTREO

El tipo de muestreo fue consecutivo no probabilístico.

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor o medida
Género	Características fenotípicas que diferencia a un hombre de una mujer.	Diferencias físicas entre hombres y mujeres que encontramos durante la exploración física.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Edad	Tiempo de vida de un ser vivo desde que nace hasta la fecha.	Número de años vividos hasta el día de su atención médica.	Cuantitativa	Razón	1. Años
Ocupación	Actividad que produce remuneración económica para subsistir.	Trabajo en el que se desempeña el paciente para obtener un sueldo.	Cualitativa	Nominal politómica	1. Empleado 2. Autoempleado 3. Ama de casa 4. Jubilado o pensionado 5. Desempleado
Comorbilidades	Existencia de enfermedades en el ser humano que pueden complicar la evolución de enfermedades agudas,	Diagnóstico de enfermedades previas que requieren tratamiento y control periódico y que pueden desencadenar una evolución tórpida de infecciones agudas en el paciente.	Cualitativa	Nominal politómica	1. Diabetes 2. Hipertensión 3. Asma 4. Enfermedades autoinmunes 5. Enfermedades cardíacas 6. Enfermedades neurológicas 7. Enfermedades hematológicas

					8. Enfermedades renales 9. Otras (hepáticas, pancreáticas, dérmicas, obesidad, etc)
Clasificación GOLD	Persona con EPOC y aumento agudo de los síntomas respiratorios que requieren terapia.	Paciente que, al interrogatorio y exploración física al momento de la atención, tenga síntomas que corresponden a clasificación GOLD para EAEPOC: Leve: tratado como paciente ambulatorio con mayor frecuencia con broncodilatadores de acción corta. Moderado: tratado como paciente ambulatorio con broncodilatadores de acción corta más antibióticos y/o corticoesteroides orales. Grave: requiere hospitalización o atención en la sala de emergencias.	Cualitativa	Ordinal	1. Leve. 2. Moderada. 3. Grave.

Tabaquismo	Adicción al consumo del tabaco en sus diversas presentaciones.	Paciente que al ingreso refiera consumo o contacto con humo de cigarro	Cualitativa	Nominal politómica	1. Activo actual 2. Pasivo actual 3. Activo abandonado 4. Pasivo abandonado 5. Negado
Broncodilatador	Medicamento que relajan los bronquios para facilitar el paso de aire en las enfermedades respiratorias obstructivas	Medicamento inhalado que se utiliza en el manejo de exacerbación aguda de EPOC	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Antibiótico	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, o de causar su muerte.	Medicamento inhalado que se utiliza en el manejo de exacerbación aguda de EPOC	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Corticoesteroide	Fármacos que son el equivalente artificial de hormonas producidas de forma natural por el organismo, propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras	Medicamento vía oral o intravenosa que se utiliza en el manejo de exacerbación aguda de EPOC	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Hospitalización	Ingreso de una persona enferma o herida en un	Manejo medico que se caracteriza por el	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si

	hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médico.	tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener su alta medica.			
Neutrófilos	Célula especializada del sistema inmunitario que se distingue de otras células blancas sanguíneas por su característica multilobulada en su núcleo que acuden a los puntos de inflamación.	Cantidad de células especializadas presente en los procesos infecciosos, perteneciente al grupo de células sanguíneas Leucocitos.	Cuantitativa	Razón	1. Cel/uL o %
Eosinófilos	Célula especializada del sistema inmunitario que se distingue de otras células blancas sanguíneas por núcleo bilobulado presente en infecciones parasitarias y procesos alérgicos.	Cantidad de células especializadas presente en los procesos inflamatorios, perteneciente al grupo de células sanguíneas Leucocitos.	Cuantitativa	Razón	1. Cel/uL o %
Índice Eosinófilo/Neutrófilo	Expresión numérica de la relación de dos cantidades o de distintos tipos de indicadores.	Relación entre la cantidad de número de células tipo eosinófilos y la cantidad de numero de	Cuantitativa	Nominal dicotómica	Mayor 0.07 Menor 0.07

		células tipo neutrófilos.			
Mortalidad 30 días.	Cualidad o estado mortal en un periodo de tiempo.	Tasa o número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado periodo en relación con el total de la población.	Cualitativa	Nominal dicotómica.	1. Si. 2. No

10. ESTRATEGIA DE TRABAJO

El presente estudio fue sometido a evaluación por parte de los Comités Locales de Ética e Investigación. Una vez autorizado, se realizó, durante los siguientes 6 meses, la siguiente estrategia de trabajo:

- Se incluyeron a todos los derechohabientes de cualquier edad, que acudieron o fueron referidos al servicio de urgencias del Hospital General de Zona Número 20, “La Margarita” con diagnóstico de EPOC exacerbado por cualquier causa, a quienes se les ingresó al servicio de Urgencias para tratamiento y se les practicó estudios de laboratorio.

- Se les atendió y se les invitó a ingresar al estudio, previa explicación clara y detallada.

- Al aceptar ingresar al estudio, se les dio a leer y firmar la Carta de Consentimiento Informado, tanto al paciente como a su acompañante responsable.

- Se les solicitaron datos personales tales como domicilio y número(s) telefónico(s), para el seguimiento a los 30 días.

- Una vez obtenidos los resultados de laboratorio, se realizó el Índice eosinófilos/neutrófilos de cada paciente.

- Con los datos obtenidos durante la historia clínica, nota de ingreso y los paraclínicos, se llenó la hoja del Instrumento de Recolección de Datos.

- Se delimitó la muestra de acuerdo a los criterios de selección.

- Posteriormente, a los días 30 días de recolección de datos se les dio el seguimiento a los pacientes vía telefónica, solicitando información sobre el estado de salud que presentan en ese momento.

- Una vez obtenidos los resultados se realizó análisis estadísticos, análisis de resultados y finalmente, discusión y conclusiones.

11. RECOLECCIÓN DE DATOS.

- Una vez terminado de recolectar los datos de todos los pacientes ingresados a nuestro estudio durante los 6 meses que duro el tiempo de reclutamiento de los mismos, se vació toda la información obtenida mediante el Instrumento de Recolección de Datos al programa estadístico SPSS v.25 y se realizó la estadística final.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Toda la información recolectada en las hojas del Instrumento de Recolección de Datos (Anexo 4), las características de los participantes y de los resultados se analizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión y de acuerdo con la distribución de los datos se vació en el programa estadístico SPSS v.25, donde se procesó toda la información.

Después de análisis univariado se realizó el análisis inferencial, que se llevó a cabo en dos etapas, primero mediante análisis bivariado por diferencia de medias y después mediante regresión lineal múltiple debido a que nuestras variables son cualitativas (mortalidad) y cuantitativa (índice eosinófilos/neutrófilos), con un nivel de significancia de 0.05, para determinar la relación existente entre nuestra variable dependiente (mortalidad) e independiente (índice eosinófilos/neutrófilos).

13. LOGÍSTICA

13.1. Recursos humanos

MC. Jorge Ayón Aguilar. Médico Especialista en Medicina de Urgencias adscrito al Hospital General de Zona número 36 y Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

Dr. Norberto Martínez Luna Médico Especialista en Medicina de Urgencias adscrito al Hospital General de Zona número 36.

Dr. Jesús Javier Juárez Martínez. Residente de Urgencias Médicas del Hospital General de Zona número 20.

13.2 Recursos materiales.

Se contó con las instalaciones de la unidad médica, material bibliográfico, biblioteca, equipo de cómputo, impresora, internet y paquete de análisis estadístico SPSS v.25.

13.3. Recursos financieros

Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los investigadores.

13.4. Factibilidad

La presente investigación es factible, dado que se cuenta con los insumos materiales (citometría hemática, radiografía) y humanos suficientes, así como la infraestructura necesaria donde se llevará a cabo la investigación (Hospital General de Zona número 20). Este estudio servirá como preámbulo a nuevas investigaciones y seguimiento de nuestra población derechohabiente.

14. ASPECTOS ÉTICOS

La bioética es el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y del cuidado de la salud, examinada a la luz de los valores y de los principios morales. El presente estudio está sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial; estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

El presente estudio observa los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada por la 18ª Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea general de la AMM, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea Somerset West, África, octubre 1996, 52ª asamblea de la AMM, Edimburgo, Escocia, octubre 2000; 53ª asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55ª asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59ª Asamblea General de la AMM, Seúl, octubre 2008. La cual es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos y establece que el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas y los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. Asimismo, se apega a las normas éticas propuestas en el reglamento de la Ley General de Salud en

Materia de Investigación para la Salud en su Título Primero (Disposiciones Generales) artículo 3º, apartado II, al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13º (en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16, donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: De acuerdo a este Reglamento, títulos del primero al sexto y noveno de 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Atención a la Salud. En el Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. El presente estudio se considera que es una investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL que se definen en el artículo 65 de este Reglamento. En el Artículo 18: El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del

sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

DECLARACIÓN DE HELSINKI: Con base en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para la investigación en salud en seres humanos con última revisión en Escocia, octubre 2000. En su Artículo 100: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación;

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

CÓDIGO DE NUREMBERG: El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

INFORME DE BELMONT: Es importante distinguir entre investigación biomédica y del comportamiento, por una parte y, por la otra, la práctica de una terapia aceptada; ella para saber qué actividades deben sufrir revisión para protección de los sujetos humanos de investigación. La distinción entre investigación y práctica se desdibuja en parte porque a menudo ambas se dan juntas (como en la investigación diseñada para evaluar una terapia) y también, porque con frecuencia se llama "experimental" a un alejamiento notable de la práctica estándar, sin haber definido cuidadosamente los términos "experimental" e "investigación".

Finalmente, en esta investigación todos los individuos serán tratados como personas autónomas, se les detallarán las características del estudio informándoles que ha sido registrado y aprobado ante el CNIC y que su decisión de participar será libre y voluntaria, señalando que pueden retirarse del estudio en el momento que lo deseen, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad; en caso de aceptar participar en este estudio, se manejarán sus datos con estricta confidencialidad, exponiéndoles que su participación permitirá la obtención de nuevo conocimiento en beneficio de ellos mismos y de otros pacientes y que, en el transcurso del estudio, podrán solicitar información actualizada sobre el mismo. Cumpliendo así con

los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y Códigos y Normas Nacionales e Internacionales vigentes para las buenas prácticas de la investigación clínica.

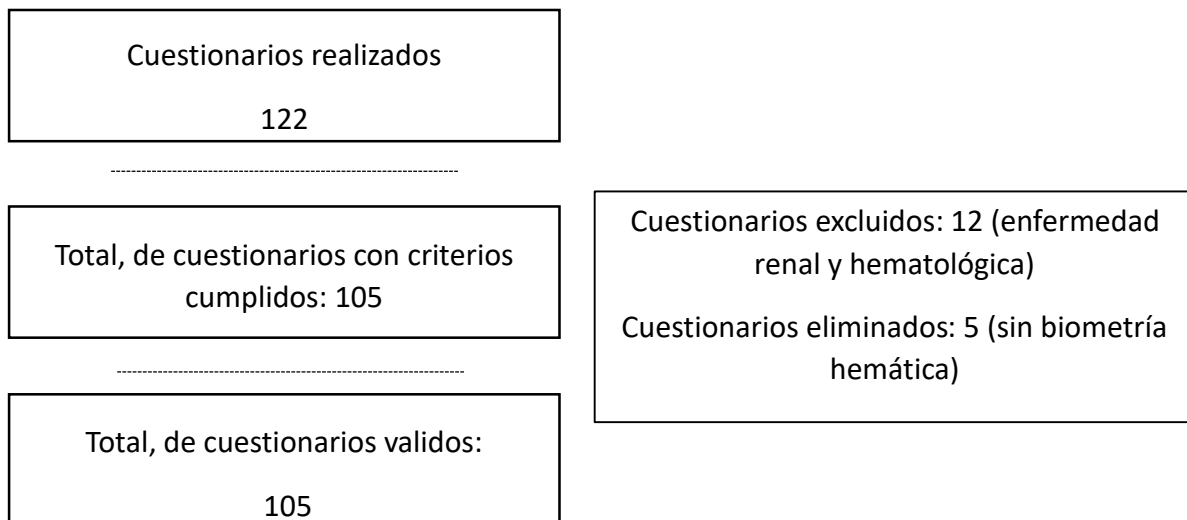
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“RELACIÓN DEL ÍNDICE EOSINÓFILOS/NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC EN EL SERVICIO DE URGENCIAS”

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
Actividades	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Redacción del protocolo	X					
Aprobación del protocolo		X				
Recolección de información			X	X	X	
Análisis de datos					X	
Escrito final y publicación						X

16. RESULTADOS

Se contó con un total de 122 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de Exacerbación Aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Hospital General de Zona número 20 IMSS La Margarita ubicado en la ciudad de Puebla, México; durante el periodo comprendido de enero a diciembre 2021, a los cuales se les aplicó encuesta para recolección de datos previo consentimiento informado, de donde se excluyeron 12 y se eliminaron 5 encuestas según criterios de eliminación y exclusión, quedando una muestra final de 105 pacientes con cuestionarios válidos (**Cuadro I**).



Cuadro I.

GÉNERO

En relación con los participantes según su género se observó una distribución homogénea de los cuales 46 (43.8%) eran mujeres y 59 (56.2%) hombres (Gráfico I).

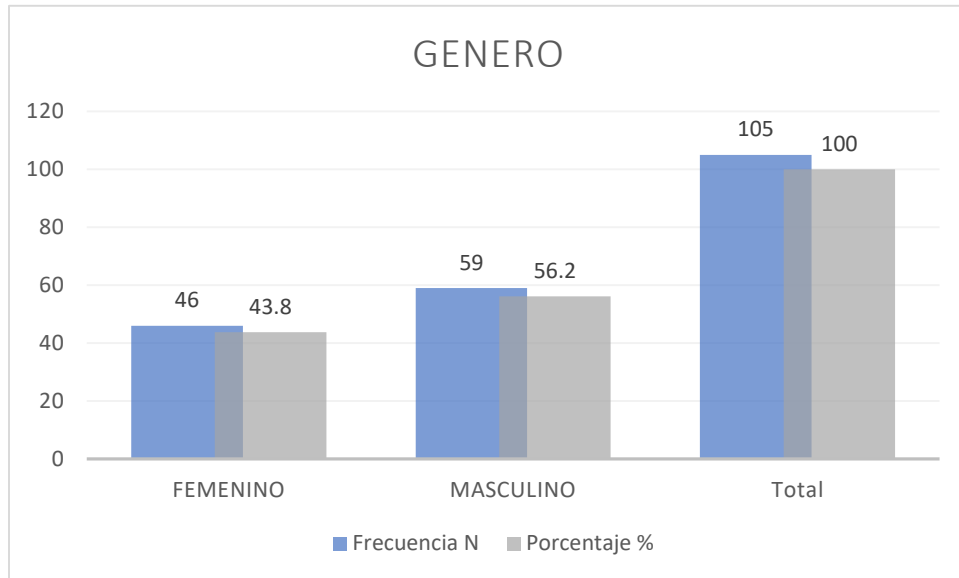


Gráfico I

EDAD

Se encontró que los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de Exacerbación Aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica fue una edad promedio de 74.24 años con una desviación estándar de ± 8.5 , con una mediana de 75 años y una moda de 75 años. Contaron con un rango de edad entre 44 y 99 años, con más de la mitad de pacientes ingresados al estudio entre los 70 y 79 años (50.5%) describiendo los rangos de edad en la Tabla I.

RANGO	N	Porcentaje %
54-59	6	5.7
60-69	21	20.0
70-79	53	50.5
80-89	21	20.0
90-99	4	3.8
Total	105	100 %

Tabla I

COMORBILIDADES

En cuanto a las enfermedades crónico degenerativas se encontró que la Hipertensión Arterial es la patología más asociada reportando un total de 64 pacientes, así como cardiopatías y diabetes tipo 2 (49 y 46 pacientes respectivamente). Otras enfermedades crónicas como enfermedades de la tiroides, reumopatías, enfermedad urológica y de vías urinarias y ginecológicas que por su frecuencia se englobaron en el rubro de Otras (Gráfico II)

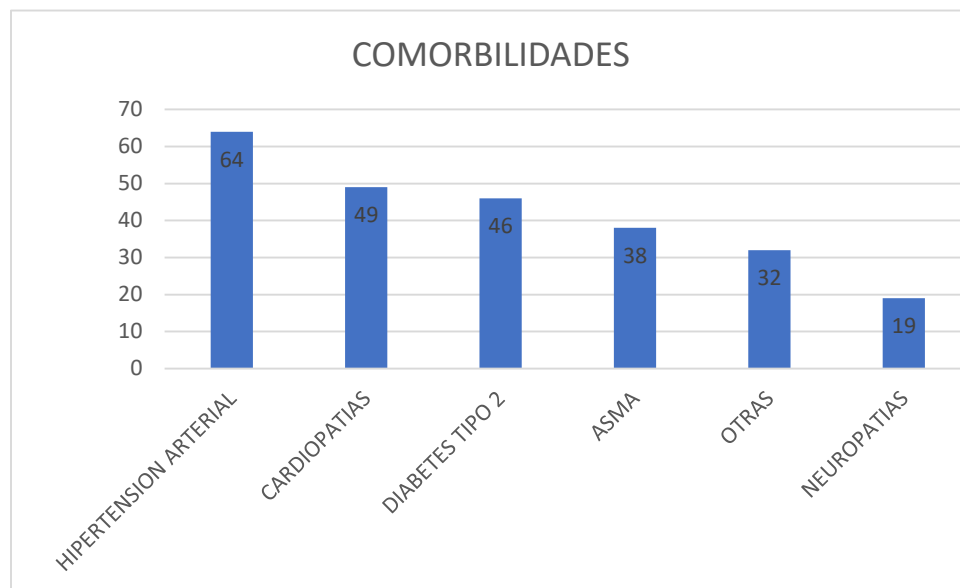


Gráfico II

En cuanto a la mortalidad a 30 días y la relación de las comorbilidades registrada en este estudio en ninguna de ellas la mortalidad supero el 50% en cada rubro, por lo que cada prueba de relación descriptiva realizada no alcanzó significancia estadística para cada una de ellas, detallando el resultado en el Gráfico III y Tabla II.

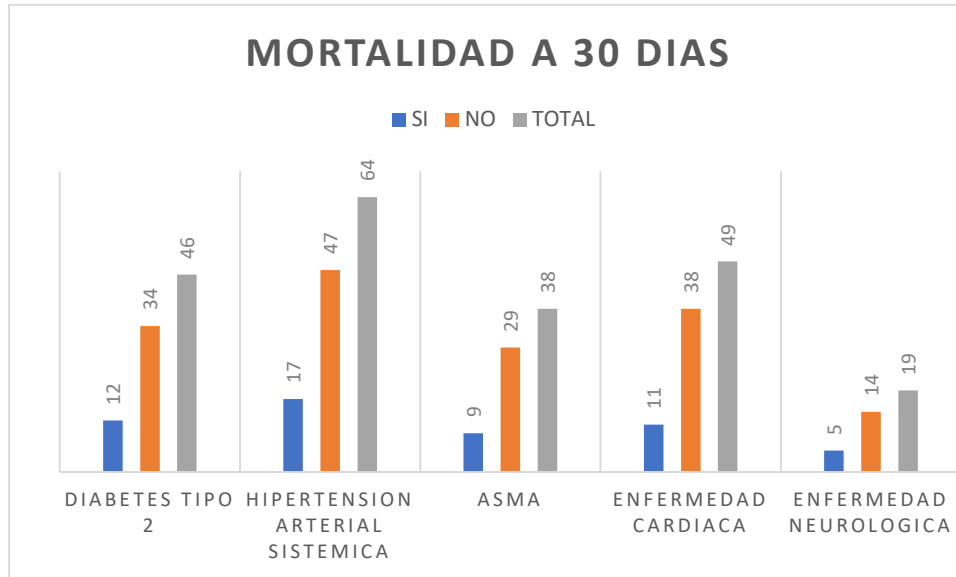


Gráfico III

	SI	NO	TOTAL	Sig bilateral
DIABETES TIPO 2	12	34	46	0.757
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	17	47	64	0.762
ASMA	9	29	38	0.461
ENFERMEDAD CARDIACA	11	38	49	1.228
ENFERMEDAD NEUROLOGICA	5	14	19	0.888

Tabla II

GRAVEDAD

La severidad del cuadro de los pacientes reportado en este estudio en el servicio de urgencias del Hospital General Zona 20 fue clasificada según las directivas de la guía internacional GOLD2017 ⁽²³⁾ (Anexo I), reportando 1 (1%) paciente con clasificación Leve que amerito el uso de broncodilatadores de acción corta, 32 (30.5%) pacientes con clasificación Moderada que requirieron del uso de broncodilatadores y una combinación de esteroide y/o antimicrobiano, y 72 pacientes (68.6%) que a pesar del manejo médico

iniciado a su ingreso requirieron de hospitalización por lo que se clasificaron Severa (Gráfico IV y Tabla III).

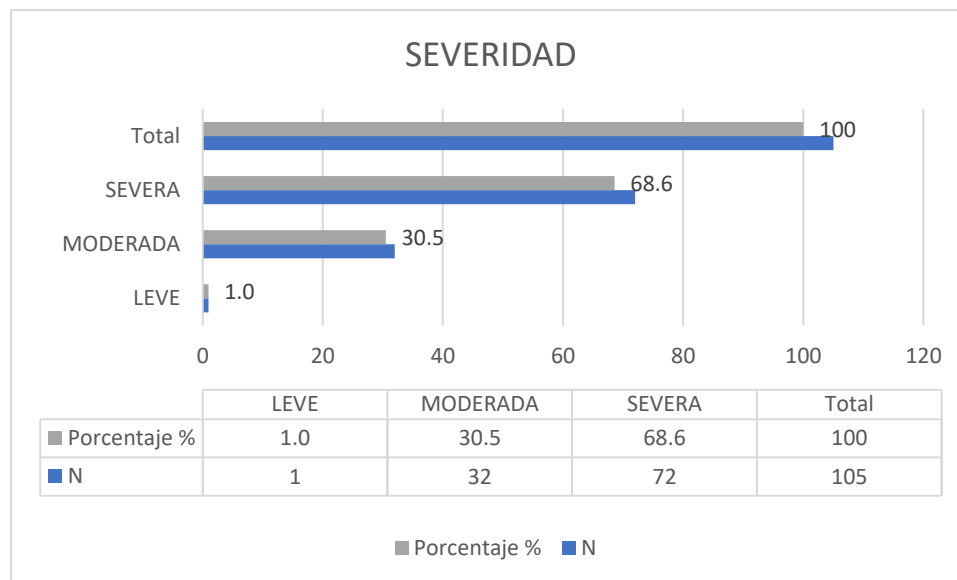


Gráfico IV y Tabla III

TABAQUISMO

De los factores de riesgo más significativo en este estudio se encontró la relación y el impacto que genero el tabaquismo como antecedente de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias y la mortalidad a 30 días. De un total de 29 (27.6%) pacientes que registraron mortalidad, 27 (25.7%) pacientes presentaban antecedente de tabaquismo y solo 2 (1.9%) no tenían el antecedente. El análisis inferencial de asociación entre la relación de la mortalidad a 30 días y antecedente de tabaquismo en pacientes con exacerbación aguda de EPOC fue significativo $p < 0.000$, con un Odds ratio de 10.108, IC 95%.

			TABAQUISMO		Total
			SI	NO	
MORTALIDAD A 30 DIAS	SI	Recuento	27	2	29
		% del total	25.7%	1.9%	27.6%
	NO	Recuento	7	69	76
		% del total	6.7%	65.7%	72.4%
Total		Recuento	34	71	105
		% del total	32.4%	67.6%	100.0%

Tabla IV

INDICE EOSINÓFILOS/NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD

Se aplicó índice de Eosinófilos/Neutrófilos al total de pacientes ingresados al estudio tomando como medida de corte 0.07⁽²²⁾ basado en la última literatura reportada. Se estudió una muestra de 105 pacientes, de los cuales se obtuvo 34 (32.4%) pacientes reportaron un índice eosinófilos/neutrófilos mayor a 0.07 y 71 (67.6%) pacientes un índice eosinófilos/neutrófilos menor a 0.07. La mortalidad a 30 días de haber ingresado al servicio de urgencias fue de 29 (27.6%) pacientes, de los cuales 26 (24.8%) pacientes reportaron un índice eosinófilos/neutrófilos mayor a 0.07 y 3 (2.9%) índice menor a 0.07 (Tabla III).

El análisis inferencial de asociación entre la relación de la mortalidad a 30 días y un índice eosinófilos/neutrófilos mayor a 0.07 en pacientes con exacerbación aguda de EPOC fue significativo $p < 0.000$, con un Odds ratio de 8.5, IC 95%.

			INDICE EOSINOFILOS/NEUTROFILOS		Total
			>0.07	<0.07	
MORTALIDAD A 30 DIAS	SI	Recuento	26	3	29
		% del total	24.8%	2.9%	27.6%
	NO	Recuento	8	68	76
		% del total	7.6%	64.8%	72.4%
Total		Recuento	34	71	105
		% del total	32.4%	67.6%	100.0%

Tabla V

17. DISCUSIÓN

En este estudio se determinó que existió un mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino (56.2%) y con edad promedio de 74.24 años (50.5%), coincidiendo con los resultados de Duman y cols en 2015 que reportó 1704 pacientes con exacerbación aguda de EPOC en dos grupos (eosinofílico y no eosinofílico) en donde el sexo masculino representó el 66.9% (n 234) y 65.1% (n 880), así como la edad promedio reportada en 70 años (61-80 mediana) y 71 años (63-78 mediana) respectivamente para cada grupo ⁽¹⁴⁾.

Respecto a comorbilidades reportadas, la hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica (CI) y diabetes mellitus (DM) fueron las tres patologías más comunes con 64, 49 y 46 pacientes respectivamente. Al comparar con los resultados de Chen y cols al definir exacerbación eosinofílica y neutrofílica en pacientes con EPOC en el año 2019 reportó: HTA con 74 pacientes (50.7%), Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 50 pacientes (35%), CI 44 pacientes (30.1%) y DM 41 pacientes (28.1%) en población asiática (Taiwán) como patologías comorbidas más comunes⁽¹⁸⁾. En comparación con Yakar y cols, en el año 2020 al determinar índice eosinófilos/neutrófilos en pacientes con exacerbación aguda eosinofílica y no eosinofílica reportaron las principales comorbilidades: HTA 16 y 11 pacientes (12.6% y 13.9%), DM 12 y 6 pacientes (9.5% y 7.6%), Cardiopatías con 20 y 6 pacientes (15.8 y 7.6%) para cada grupo ⁽²²⁾ coincidiendo con nuestro estudio.

El tabaquismo como el factor de riesgo modificable con mayor impacto en la mortalidad, con un Odds de 10, al haber registrado un mayor porcentaje de pacientes con mortalidad (29 pacientes) y antecedente positivo tabaquismo le correspondió a 93% (27 pacientes) del registro total de pacientes y que si presentaron mortalidad en este estudio. En comparación con Zhang y cols, que en el año 2020, China, reportaron la presencia de

diversas características demográficas incluyendo el tabaquismo en pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC, de 829 registros en el estudio el 75% (622) tenía el antecedente presente con un valor de $P = 0.584^{(19)}$. Así como Yakar y cols en el año 2020 realizaron un estudio en Turquía que predice las exacerbaciones de pacientes con EPOC basado en índice eosinófilos/neutrófilos, en donde el antecedente de tabaquismo correspondió a 109 (52%) ex fumadores y fumadores activos, y 97 (47%) sin antecedente de tabaquismo ⁽²²⁾. En comparación con nuestro estudio, la presencia de tabaquismo es un factor de riesgo de alto impacto presente en un 93% y que incrementa hasta 10 veces más el riesgo de mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC.

La severidad de la gravedad de la exacerbación fue basada en la Clasificación GOLD2017 (Anexo 1) y que en este estudio encontramos: 1 (1%) paciente con clasificación Leve, 32 (30.5%) pacientes con clasificación Moderada, y 72 pacientes (68.6%) clasificación Severa. A diferencia de Yun y cols ⁽¹⁶⁾ que en el año 2018 analizaron 2 estudios de cohorte longitudinales y multicéntricos: COPDGene study y ECLIPSE study para predecir riesgo de exacerbación EPOC con recuento eosinofílico incrementado, donde se clasificó con Leve 1722 pacientes (49.94%), moderada 1292 pacientes (37.47%) y severa 434 pacientes (12.58%); y con Yakar y cols ⁽²²⁾ que reportan gravedad leve 109 pacientes (52%), moderada 63 pacientes (30.7%), y severa 10 pacientes (4.8), haciendo la comparación, en nuestro estudio la gravedad se presentar en porcentajes de forma inversa.

Para nuestra población ingresada se aplicó la medición de la relación de eosinófilos y neutrófilos reportados en sangre periférica tomando como número de corte 0.07, para el cual se definió como Índice eosinófilos/neutrófilos (IEN). Esta definición se basó en el

estudio de Yakar y cols ⁽²²⁾ que en el año 2020 reporto un IEN con un punto de corte de 0.07 +/- 0.04 para predecir exacerbaciones de EPOC en su estudio (Sens: 93,7 %, Specif: 92,4 %, AUC= 0,97, $p < 0,001$). Nuestro reporte fue de 34 (32.4%) pacientes con un IEN mayor a 0.07 y 71 (67.6%) pacientes un IEN inferior a 0.07 del total de pacientes validados en este estudio. La mortalidad a 30 días de haber ingresado al servicio de urgencias fue de 29 (27.6%) pacientes, de los cuales 26 (24.8%) pacientes reportaron un índice eosinófilos/neutrófilos mayor a 0.07 y 3 (2.9%) índice menor a 0.07 ($p < 0.000$, un Odds ratio de 8.5, y un IC 95%).

18. CONCLUSIÓN

Al finalizar este estudio, se demostró la importancia de obtener un índice eosinófilos/neutrófilos >0.07 al ingreso al servicio de urgencias mientras se presenta una exacerbación aguda de EPOC y la relación directa del riesgo de mortalidad a 30 días, ya que como se demostró de 29 pacientes que fallecieron, 26 de ellos reportaron IEN > 0.07 , así se confirma la relación de un IEN mayor a 0.07, y el riesgo incrementado (de hasta 8.5 veces) de fallecer en los pacientes con exacerbación aguda de EPOC.

19. BIBLIOGRAFÍA.

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1-23. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
2. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, et al. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016;38:497-515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5.
3. Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Med Clin North Am* 2019;103:453-461. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.005.
4. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med* 2020;41:421-438. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
5. Anzueto A, Miravittles M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Need for Action. *Am J Med* 2018;131:15-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.003.
6. Montes de Oca M, Laucho-Contreras M. Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What Do We Need to Add?. *Med Sci*. 2018;1-18. doi: 10.3390/medsci6020050.
7. Liu T, Wang FP, Wang G, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J* 2017;130:730-736. doi: 10.4103/0366-6999.201608.
8. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol* 2018; 9:117. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
9. Jasper AE, McIver WJ, Sapey E, et al. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Res* 2019; 8:1-17. doi: 10.12688/f1000research.18411.1.
10. Ko F, Chan K, Ngai J, et al. Blood eosinophil count as a predictor of hospital length of stay in COPD exacerbations. *Respirology* 2020; 25:259-266. doi: 10.1111/resp.13660.
11. Mycroft K, Krenke R, Górska K. Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2565-2574. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.017.

12. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:335-349. doi: 10.2147/COPD.S152291.
13. Górska K, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, et al. Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2017;14:181-189. doi: 10.1080/15412555.2016.1260539.
14. Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2469-2478. doi:http://doi.org/10.2147/COPD.S90330.
15. Xiong W, Xu M, Zhao Y, et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:615-625. doi: 10.2147/COPD.S124041.
16. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:2037-2047. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.010.
17. Landis S, Pimenta J, Yang S, et al. Association between blood eosinophils and acute exacerbation of COPD risk in patients with COPD in primary care. *Respiratory Medicine*:X1 2019; 155: 26-28. doi: https://doi.org/10.1016/j.yrmex.2019.100011.
18. Chen PK, Hsiao YH, Pan SW, et al. Independent factors associate with hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring intensive care unit admission: Focusing on the eosinophil-to-neutrophil ratio. *PLoS One* 2019;14:1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0218932.
19. Zhang Y, Liang L, Zhang S, et al. Blood Eosinophilia and Its Stability in Hospitalized COPD Exacerbations are Associated with Lower Risk of All-Cause Mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1123-1134. doi: 10.2147/COPD.S245056.
20. Jabarkhil A, Moberg M, Janner J, et al. Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis. *Eur Clin Respir J* 2020;7:1757274. doi: 10.1080/20018525.2020.1757274.
21. Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir Res* 2020;21:166. doi: 10.1186/s12931-020-01436-7.

22. Yakar HÍ, Kanbay A. A new predictor to determine the exacerbation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: eosinophil/neutrophil ratio. *Tuberk Toraks*. 2020 Sep;68(3):260-267. English. doi: 10.5578/tt.69600.
23. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Guía de bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Barcelona, España: 2017. <https://goldcopd.org/>. Acceso Octubre 10, 2020.

20. ANEXOS

ANEXO 1 ⁽²³⁾.

Severidad de la exacerbación EPOC (GOLD 2017)	
Grado	Tratamiento
Leve	Broncodilatadores de acción corta
Moderado	Broncodilatadores de acción corta más antibiótico y/o corticoesteroide oral.
Severo	Hospitalización

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**
**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	RELACIÓN DEL ÍNDICE EOSINÓFILOS/NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC EN EL SERVICIO DE URGENCIAS
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	La investigación se llevará a cabo en el Hospital General de Zona Número 20, "La Margarita", una vez autorizado el protocolo.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Estimado derechohabiente, por este medio se le invita a participar en el presente estudio llamado: Relación del índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias. Este estudio tiene la finalidad de ver qué relación guarda el resultado de su muestra de sangre (citometría hemática) y su estado de salud en 30 días después de su resultado.
Procedimientos:	A su ingreso se le tomará una muestra de laboratorio como parte de los estudios de sangre que se solicitan cuando se interna en el servicio de urgencias, seguirá su atención conforme a su enfermedad de ingreso. Tomaremos los datos del resultado de laboratorio y le estaremos llamando en un periodo de 30 días para darle seguimiento y preguntar por su estado de salud.
Posibles riesgos y molestias:	Tendrá dolor cuando se le tomen las muestras de sangre, en el momento del piquete de la aguja; posteriormente, los datos que necesitamos, lo tomaremos de los resultados de laboratorio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Con su apoyo y participación Usted ayudará con una mejora en la calidad de la atención médica de los pacientes que padecen de enfermedad de los pulmones, incluyéndose Usted y su familia o personas conocidas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si Usted así lo desea, se le proporcionará una copia de los resultados obtenidos al finalizar el estudio, la cual deberá solicitarlos con nosotros. Para solicitar esta información, solo requerimos de datos personales como nombre. Es posible que su familiar o representado, en caso que lo amerite, continúe con su tratamiento en el área de hospitalización.
Participación o retiro:	Usted podrá solicitar retirarse del estudio en cualquier momento en que lo decida, teniendo la seguridad de que no habrá ningún tipo de repercusión en los servicios que le brinda el Instituto Mexicano del Seguro Social a Usted y a su familia.
Privacidad y confidencialidad:	Tenga Usted por seguro que mantendremos la confidencialidad y privacidad de sus datos que nos proporcionó. No daremos a conocer ni a publicar ningún dato personal si no es bajo su propia autorización.
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se revise mi laboratorio y/o expediente para este estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Jorge Ayón Aguilar / Médico Urgenciólogo ascrito al Hospital General Regional número 36 / Maestro en Ciencias de la Salud/ jayon_10@yahoo.com.mx Matricula: 99222553/ Teléfono Celular. 222 861 8944

Colaboradores:

Dr. Norberto Martínez Luna / Médico Urgenciólogo adscrito al Hospital General Regional número 36 / mamberml@hotmail.com / Matricula: 99228086 / Teléfono Celular:2225 634600

Dr. Jesús Javier Juárez Martínez / Residente de Urgencias Médicas del Hospital General de Zona número 20 / druarezmartinez@gmail.com Matricula: 97222981 / Teléfono Celular: 2228 094235.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Jesús Javier Juárez Martínez Matricula 97222981

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

ANEXO 3.

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Puebla, Puebla. 2020

A quien corresponda

P R E S E N T E:

Nosotros, MC. Jorge Ayón Aguilar, Dr. Norberto Martínez Luna, Dr. Jesús Javier Juárez Martínez, hacemos constar, en relación con el protocolo No. _____ titulado: Relación del índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias.

Nos comprometemos a resguardar y mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los datos, documentos, expediente, reportes estudios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a nuestro cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar los datos personales contenidos en los sistemas de información desarrollados en la ejecución de este.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (última actualización 2016), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

ANEXO 4.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.



"Relación del índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias"

Nombre:	Fecha:	Género: Hombre Mujer
NSS:	Edad:	
Teléfono:	Dirección:	
Ocupación:		Escolaridad:
Antecedentes Personales Patológicos (alergias, comorbilidades):		
Tabaquismo activo:	si	no
Tabaquismo pasivo	si	no
Tabaquismo activo abandonado	si	no
Tabaquismo pasivo abandonado	si	no
Requirió de broncodilatador de acción corta	si	no
Requirió de antibiótico	si	no
Requirió de esteroide oral	si	no
Requirió ingreso a hospitalización	si	no
Citometría hemática al ingreso:	si	no
Leucocitos al ingreso:	_____ Cel/uL	o _____ %
Neutrófilos al ingreso:	_____ Cel/uL	o _____ %
Eosinófilos al ingreso:	_____ Cel/uL	o _____ %
Mortalidad a 30 días:	si	no

ANEXO 5.

CARTA DE NO INCOVENIENTE.



GOBIERNO DE MÉXICO



IMSS



México 2021
Año de la Independencia

DIRECCIÓN DE VINCULACIÓN INSTITUCIONAL
Y EVALUACIÓN DE DELEGACIONES
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20 "LA MARGARITA"
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Of N° 2010200200/ENS/227/2021

Ciudad de Puebla, a 25 de febrero de 2021.

A quien corresponda:
Presente

Asunto: Carta de no inconveniente.

Por medio de la presente le envío un cordial saludo e informo a usted que no existe inconveniente para que la **C. MC. Dr. Jorge Ayón Aguilar**, Medico Urgenciólogo con matrícula 99222553, pueda ingresar al archivo clínico para recabar la información de los expedientes clínicos con fines de investigación, para el protocolo de investigación con título **"Relación del índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias"** contando con número de folio en trámite, respetando la privacidad y el resguardo de información del paciente.

Datos: Ficha de identificación, diagnóstico, laboratorios, expediente clínico e indicaciones médicas.

Objetivo: **"Valorar la relación del índice eosinófilos/neutrófilos y mortalidad a 30 días en pacientes con exacerbación aguda de EPOC en el servicio de urgencias"** en el HGZ 20 IMSS

Sin otro asunto en particular, se extiende la presente a solicitud del interesado.

Atentamente.
"Seguridad y Solidaridad Social"



DR. JOSÉ GERMAN SANTILLANA ARCE.
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 20 DE PUEBLA.

Av. Fidel Velázquez 4211, "La Margarita", Puebla, Puebla. C.P. 72560 www.imss.gob.mx

