



**RESPUESTA A CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON FENOTIPO
EPOC-Th-2 ENTRE ENERO –JUNIO DEL 2018 EN LA CIUDAD DE MONTERIA-
CORDOBA-COLOMBIA**

FABIO ESTEBAN PÉREZ BENAVIDES

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2018

**RESPUESTA A CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON FENOTIPO
EPOC-Th-2 ENTRE ENERO –JUNIO DEL 2018 EN LA CIUDAD DE MONTERIA-
CORDOBA-COLOMBIA**

**FABIO ESTEBAN PÉREZ BENAVIDES
MEDICINA INTERNA**

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Medicina Interna

TUTORES

**Dr. Tulio Enrique Lázaro Ramírez
MD. Esp Medicina Interna-Neumología**

**Dr. Enrique Carlos Ramos Clason
MD. M. Sc. Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Enero de 2018



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 10 de Enero de 2019

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“Respuesta a corticoides inhalados en pacientes con fenotipo EPOC-Th-2 entre enero –junio del 2018 en la ciudad de Montería, Colombia”**, realizado por el estudiante **“Fabio Esteban Pérez Benavides”**, para optar el título de **“Especialista en Medicina Interna”**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original.
- Dos (2) CD en el que se encuentran dos documentos: el primero es la versión digital del documento empastado y el segundo es el documento digital del proyecto de investigación.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticada por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

FABIO ESTEBAN PÉREZ BENAVIDES

CC: 12754435

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 10 Enero de 2019

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“RESPUESTA A CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON FENOTIPO EPOC-Th-2 ENTRE ENERO –JUNIO DEL 2018 EN LA CIUDAD DE MONTERIA-CORDOBA-COLOMBIA”**, realizado por el estudiante **Fabio Esteban Pérez Benavides**, para optar el título de **“Especialista en Medicina Interna”**, bajo la asesoría del **“Dr. Tulio Enrique Lázaro Ramírez”**, y asesoría metodológica del **“Dr. Enrique Carlos Ramos Clason”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

FABIO ESTEBAN PÉREZ BENAVIDES

CC: 12754435

Programa de Medicina Interna

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A Dios por permitir llegar a este momento tan especial de mi vida, a mis padres y amigos que a pesar de los tropiezos estuvieron firmes y contar con su apoyo en todas las situaciones que se presentaron durante este espacio de tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A los tutores que permitieron llegar a finalidad este proyecto de grado , a mis docentes que por este periodo de tiempo permitieron mi crecimiento personal y profesional, a mis padres por permitir cumplir este sueño, a la Dra Camila Betancur por su participación activa en la consecución de los datos del presente articulo

**RESPUESTA A CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON FENOTIPO
EPOC-Th-2 ENTRE ENERO –JUNIO DEL 2018 EN LA CIUDAD DE MONTERIA-
CORDOBA-COLOMBIA**

**RESPONSE TO INHALED CORTICOIDS IN PATIENTS WITH PHENOTYPE
EPOC-TH-2 BETWEEN JANUARY -JUNE OF 2018 IN THE CITY OF
MONTERIA-CORDOBA-COLOMBIA**

Pérez Benavides Fabio Esteban (1)

Lázaro Ramírez Tulio Enrique (2)

Ramos Clason Enrique Carlos (3)

(1) Médico. Residente III año Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional, Seccional Cartagena.

(2) Médico. Esp. Medicina Interna -Neumología. Neumólogo del instituto Neumológico de Córdoba, Profesor del Posgrado de Medicina Interna Universidad del Sinú Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional , Seccional Cartagena.

(3) Médico. M. Sc. Salud Pública. Coordinador de Investigaciones Posgrados Médico-Quirúrgicos. Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad obstructiva crónica (EPOC), es una patología prevalente, que se encuentra en una fase de clasificación por fenotipos, en la cual la respuesta inflamatorio de tipo Th-2 puede ser un enfoque terapéutico dirigido a la fisiopatología de la lesión

Objetivos: Evaluar la respuesta sintomática y la calidad de vida en los pacientes diagnosticados de EPOC con un fenotipo Th-2 alta a los corticoides inhalados en los pacientes del Instituto Neumológico de Córdoba diagnosticados durante un periodo de enero a junio del 2018

Métodos: El presente estudio es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, cuantitativo en una población de 51 pacientes, en los que se evalúa la respuesta sintomática y en calidad de vida con el uso de corticoides inhalados a través del Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test (CAT Examen de evaluación de la EPOC) en dos momentos antes del inicio de tratamiento y a 60 días del inicio del tratamiento con corticoides inhalados.

Resultados: Se encontró que los paciente clasificados con fenotipo EPOC-Th-2 tienen una respuesta al uso de corticoides inhalados en el 26,5% de pacientes y que esta es independiente al uso de otro tratamiento broncodilatador.

Conclusiones: la inflamación tipo Th-2 alta de las vías respiratorias en la EPOC es un biomarcador predictivo de la capacidad de respuesta de los corticosteroides durante la estabilidad clínica .

Palabras clave: (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC, Corticoides, Disnea, Tos . Exacerbaciones. **fuentes DeCS-BIREME)**

SUMMARY

Introduction: COPD is a prevalent pathology, which is in a phenotype classification phase, in which the Th-2 type inflammatory response may be a therapeutic approach aimed at the pathophysiology of the lesion

Objective: To evaluate the response to Inhaled corticosteroids in patients diagnosed with COPD with a high Th-2 phenotype in patients of the Pneumological Institute of Córdoba diagnosed during a period from January to June 2018

Methods: The present study is an observational, descriptive, longitudinal, quantitative study in a population of 51 patients, in which the response to inhaled steroids is evaluated through CAT at two moments before the start of treatment and at 60 days after the start of treatment with inhaled corticosteroids.

Results: It was found that patients classified with Th-2 COPD have a response to the use of inhaled corticosteroids in 26.5% of patients and that this is independent of the use of another bronchodilator treatment

Conclusions: High Th-2 inflammation of the airways in COPD is a predictive biomarker of the responsiveness of corticosteroids during clinical stability.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Corticosteroids, Dyspnea, Cough. Exacerbations, Phenotype **(source MeSH, NLM)**

INTRODUCCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es definida como una patología común, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios y limitación al flujo aéreo, que es causada por anormalidad de la vía aérea o a nivel alveolar secundario usualmente a una exposición de partículas nocivas o gases (1). En esta se han planteado diferentes hipótesis acerca de su fisiopatología, dentro de la que resalta la Holandesa que propone una etiología multifactorial haciendo énfasis en que el asma y la bronquitis crónica no son más que expresiones de una misma enfermedad, moduladas de forma distinta según los agentes externos, y unidas por el nexo común de la atopia y la hiperreactividad bronquial (2). A partir de esta corriente en el año 2012 la sociedad española clasifica al EPOC en varios fenotipos de presentación clínica de la enfermedad ampliando de esta manera la definición de EPOC (3). Se han descrito más de 10 fenotipos, pero los más aceptados por las sociedades de Neumología son: *EPOC-asma*, agudizador con enfisema, agudizador con bronquitis crónica, y no agudizador. En el año 2017, el estudio CHACOS, evaluó el fenotipo Th-2, identificando a pacientes con EPOC con respuesta inflamatoria tipo Th-2 alta, Cuadro 1 (3–5). También se han utilizado otras formas para clasificar la EPOC como la basada en el porcentaje de restricción de flujo aéreo utilizada por la guía iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Gold, por sus siglas en inglés), Cuadro 2 (1).

Por lo anterior algunas guías de manejo para la EPOC como la española enfocan el tratamiento considerado la clasificación por fenotipos (1,3). El tratamiento en pacientes con EPOC se centra en el uso de cambios en el estilo de vida, terapia farmacológica con broncodilatadores, y en últimos años se ha venido discutiendo la utilidad de los corticoides inhalados en pacientes con EPOC estable, teniendo claro el beneficio de estos en pacientes con el fenotipo EPOC-Asma, en pacientes con exacerbación y eosinofilia, y en pacientes exacerbadores bronquíticos o enfisematosos, encontrando una percepción subjetiva de mejoría de la disnea así como los parámetros ventilatorios de la capacidad vital y un efecto en la calidad de

vida, asociado a un riesgo menor de muerte u hospitalización por EPOC (4,5). Sin embargo en el fenotipo Th-2 no hay evidencia del manejo con corticoesteroides inhalados en pacientes estables, algunos autores postulan que el tratamiento con corticoides y terapia biológica podrían utilizarse en el tratamiento en pacientes con esta clasificación (7,8).

Cuadro 1. Identificación de pacientes con EPOC según tipo de respuesta inflamatoria de tipo Th-2

1	<i>EPOC-asma:</i> cumple criterios de EPOC y de asma según la guía de la iniciativa global para el asma actuales (GINA), o que presente rasgos considerados asmáticos (como tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV1 > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 cél/mm3.)
2	<i>Agudizador con enfisema:</i> se define como todo paciente con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes que presente en el año previo 2 o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave que precise ingreso hospitalario
3	<i>Agudizador con bronquitis crónica:</i> definido por la presencia de tos con expectoración al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos y debe cumplir las mismas características mencionadas en el exacerbador enfisematoso
4	<i>No agudizador:</i> se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización moderada el año previo.
5	EPOC con eosinofilia (COPD-e): pacientes con EPOC con unos eosinófilos $\geq 200 \mu\text{L}$ en sangre.
6	EPOC con Th-2-alta: pacientes con un FEV1 / FVC pos-broncodilatador ≤ 0.70 y un recuento de eosinófilos $300 \mu\text{L}$ en sangre o $\geq 3\%$ en esputo
7	EPOC con Th-2- baja: Pacientes con FEV1 / FVC pos-broncodilatador ≤ 0.70 y recuento de eosinófilos $300 \mu\text{L}$ en sangre y $\leq 3\%$ en esputo.

Cuadro 2. Clasificación del EPOC basada en el porcentaje de restricción de flujo aéreo

En pacientes con FEV1 /FVC post broncodilatadores < 0.70:	
- GOLD 1:	Leve FEV1 > 80% del valor de referencia
- GOLD 2:	Moderada 50% < FEV1 < 80% del valor de referencia
- GOLD 3:	Grave 30% < FEV1 < 50% del valor de referencia
- GOLD 4:	Muy grave FEV1 < 30% del valor de referencia

El instituto neumológico de Córdoba es una institución de 6 años de trayectoria que maneja un volumen 600 de pacientes por mes con patología neumológica incluyendo EPOC y desde hace 4 años viene utilizando la clasificación por fenotipos de esta patología, no existiendo hasta la fecha ningún estudio que muestre como ha sido la respuesta sintomática al tratamiento de los pacientes con EPOC según el fenotipo Th-2. Por lo anterior el objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta a los corticoides Inhalados en pacientes diagnosticados con EPOC y un fenotipo Th-2 alta en los pacientes del Instituto Neumológico de Córdoba diagnosticados durante el periodo de enero a junio del 2018.

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio tiene enfoque cuantitativo de tipo observacional, descriptivo, longitudinal, que tomó 51 pacientes como población de estudio que debían ser mayores de 18 años en cuya espirometría se encontrara un patrón obstructivo con una clasificación GOLD 2-3, y con un recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ml en sangre, que no vinieran recibiendo corticoides como terapia y además pacientes con fenotipo de solapamiento de EPOC-Asma, se excluyeron aquellos pacientes cuya patología pulmonar podría tener una etiología distinta como enfermedad autoinmune concomitante, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, antecedentes de tuberculosis pulmonar y aquellos que tuvieron una exacerbación en los últimos 3 meses dentro del periodo de investigación.

En todos los pacientes se les solicitó autorización para participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado (Anexo A), posterior a la cual se realizó una evaluación de la historia clínica, se realizaron los índices de BODEX y CODEX para evaluar pronóstico de mortalidad de los dos grupos y el COPD Assessment Test (CAT) para evaluar respuesta al manejo con corticoides inhalados (Anexo B) previo al inicio de corticoide y nueva evaluación dos meses después del tratamiento. Se tuvo en cuenta como respuesta favorable una disminución de dos puntos en el CAT final en relación con el basal. La disnea se

determinó por medio de la escala modificada de disnea (mMRC) (Anexo C) y la tos y exacerbaciones por las características clínicas referidas en la historia clínica y por el paciente evaluadas antes del inicio de la terapia y en control dos meses después del inicio del corticoide inhalado.

El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencia absolutas y relativas, en las cuantitativas medidas de tendencia central tipo promedio (\bar{X}) o mediana (Me), con sus respectivas medidas de dispersión desviación estándar (DE) y rango intercuartílico (RIC) según el cumplimiento de criterios de normalidad estimados por prueba de Shapiro Wilk. Las comparaciones entre los grupos de EPOC-Asma y EPOC Th-2 Alta se realizaron en variables cualitativas con el Chi² o el Test Exacto de Fisher según fuera necesario, por su parte en las variables cuantitativas se utilizó el t Student en variables con distribución normal y la prueba U de Mann Whitney en las no paramétricas, un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se evaluaron 51 pacientes, 30 pacientes en el grupo de EPOC con respuesta Th-2 alta y 22 con EPOC-ASMA, con un promedio de edad de 69 años (61 - 75) en los pacientes de fenotipo EPOC-ASMA, y de 70 años (63 - 79) en los pacientes de EPOC Th-2 ($P=0,5918$), el sexo masculino predominó en la población con EPOC-ASMA con un porcentaje del 66,7% mientras que el sexo femenino fue predominante en el EPOC Th-2 con un porcentaje del 60% con un p de 0,0608. La mediana del recuento de eosinófilos en el grupo de EPOC-ASMA fue de 159 células/mm³ (RIC: 140 - 240) y en el grupo de EPOC Th-2 fue de 320 células/mm³ (RIC: 300 - 400), $p < 0,0001$. El índice tabáquico en la población de EPOC-ASMA se estimó en promedio de 23,6 paquetes años $\pm 19,9$ y en los pacientes con EPOC Th-2 fue de 24,7 paquetes año $\pm 12,2$, $p=0,4481$, en cuanto la exposición de biomasa se encontró que el grupo EPOC-ASMA presentó un 38,1% vs el 53,3% del grupo de EPOC Th-2 alto, $p=0,2832$; al realizar la evaluación

de las espirometrías encontramos que presentaron un patrón mixto en el 90,5% y en el 93,3% respectivamente, $p=0,9998$, el VEF1 en el grupo EPOC-ASMA fue de $55,9 \pm 11,5$ y en EPOC Th-2 de $51,0 \pm 11,4$ con un p de $0,1366$. El índice de masa corporal en el grupo EPOC-ASMA fue de $24,9 \pm 3,8$ y en el grupo de EPOC Th-2 de $23,7 \pm 4,9$ con una p de $0,3328$. Se realizó también una identificación en cuanto a la sintomatología y exacerbaciones encontrando que la tos se presentó en el 42,9% de los pacientes con EPOC-ASMA y en el 60,0% de los pacientes EPOC Th-2 alto, las exacerbaciones fueron más frecuentes en el grupo EPOC Th-2 con 43,7% mientras que en el grupo EPOC-ASMA solo 14,3%, $p=0,0157$. La disnea predominó en el grupo EPOC-ASMA la disnea grado 1 con un 42,9% vs 16,7% del grupo de EPOC Th-2 con una p $0,0391$, no hubo diferencias significativas en el resto de categorías de severidad de la disnea, Tabla 1.

En cuanto al tratamiento broncodilatador el beta agonista más utilizado fue el formoterol con un 76,2% EPOC-ASMA y 73,3% EPOC Th-2 con un p de $0,9997$, sin embargo el uso de salbutamol se presentó más en grupo EPOC-ASMA con un porcentaje de 23,8% comparado con el 0% de los pacientes con EPOC Th-2 alto, $p=0,0086$; el antimuscarínico fue el bromuro de ipratropio con un 47,6% y 56,7% respectivamente, $p=0,5240$ y el tiopropio en el segundo lugar con 23,8% y 10%, $p=0,2489$. El corticoesteroide inhalado que más se utilizó fue la budesónida con un 71,4% EPOC-ASMA y 70% EPOC Th-2, $p=0,9122$. El índice BODEX fue de $2,1 \pm 1,7$ y el CODEX de $2,3 \pm 1,7$ para la población de EPOC-ASMA mientras que en los EPOC Th-2 el BODEX fue de $3,0 \pm 1,5$, $p=0,0441$, el CODEX también fue de $3,0 \pm 1,5$, no observándose diferencia significativa con los valores del grupo EPOC-ASMA. El análisis a la respuesta al tratamiento fue evaluado por CAT encontramos en la medición basal que en los paciente con EPOC-ASMA un promedio de CAT de $20,4 \pm 4,2$ y en los pacientes EPOC Th-2 de $21,4 \pm 5,7$, $p=0,4953$, las mediciones dos meses postratamiento con corticoesteroides mostraron un CAT de $16,5 \pm 4,6$ en EPOC-ASMA y de $20,5 \pm 6,4$ en EPOC Th-2, $p=0,0186$, la diferencia entre el CAT 1 y CAT 2 fue de $3,9 \pm 2,9$ en el grupo EPOC-ASMA y de $0,96 \pm 2,0$ en EPOC Th-2, $p=0,0009$. La cualificación del CAT mostró mejoría en el 66,7% del grupo

EPOC-Asma y de 26,5% de EPOC-Th-2, $p=0,0045$, por su parte en el 28,6% y 60% de los grupos con EPOC-Asma y EPOC Th-2 respectivamente el cuadro clínico permaneció igual, $p=0,0268$, Tabla 2.

Al comparar la respuesta al tratamiento en los pacientes con fenotipo EPOC Th-2, estratificando por el antecedente de exposición a biomasas Tabla 3, presencia de tos/flemas, disnea y exacerbaciones se encontró en los pacientes que refirieron tos/flemas unos promedios respectivos de CAT 1 y 2 de $23,3 \pm 5,8$ y $22,7 \pm 6,1$ mientras que en los que no refirieron el síntoma los promedios fueron de $18,5 \pm 4,2$ y $17,1 \pm 5,4$, $p<0,05$, sin embargo no se observaron diferencias en la cualificación de la respuesta al tratamiento, Tabla 3. De manera similar en los pacientes con antecedente de disnea se observaron puntajes significativamente mas altos comparados con los que no refirieron el síntoma, sin diferencias en la cualificación de respuesta al tratamiento. Pero al estratificar por la presencia de exacerbaciones los promedios de CAT 1 y 2 fueron de $24,1 \pm 4,7$ y $23,6 \pm 4,9$ en los positivos para el antecedente y de $19, \pm 5,5$ para CAT 1, $p=0,0017$ y de $7,7 \pm 6,4$, $p=0,0087$ mostrando además una frecuencia de empeoramiento del cuadro en el 28,6% de los que presentaron exacerbaciones y de frecuencia nula en los no exacerbados, $p=0,0365$, Tabla 3. El mismo análisis anterior estratificado por el uso de formoterol u otro agonista beta 2 o el uso de bromuro de ipratropio u otros antimuscarínicos inhalado no mostro ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto la respuesta al tratamiento en los pacientes con fenotipo EPOC Th-2, Tabla 4

DISCUSIÓN

La prevalencia de EPOC oscila entre el 5% y 15% de la población general (9–12). En Colombia, se ha reportado que la prevalencia de EPOC esta entre 2,7-4,2% (13,14), aunque estos datos no estan discriminados por fenotipos. El estudio FENOEPOC incluye pacientes con diagnóstico de EPOC en estabilidad clínica y determinó que el fenotipo mixto EPOC-ASMA tenia una prevalencia del 3,3%(15),

similar al encontrado en nuestra población de estudio, sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, no se discrimina a la población con fenotipo EPOC Th-2 alto. El estudio ADEPOCLE con 833 pacientes de la provincia de León en España, encontró prevalencias de síndrome de solapamiento EPOC-ASMA del 10,8% (8,8-13,3) con una tasa de exacerbaciones para este del 23% (16) prevalencia mucho mayor a la encontrada en el presente estudio.

Con respecto a la edad y el sexo, se encontró un predominio del sexo masculino, lo cual es similar a lo descrito en la población general con diagnóstico de EPOC por otros autores (8,11), sin embargo, en los estudio CHACOS en España y de Herrera y cols (referencia), en México, describieron un predominio de sexo femenino para la población con eosinofilia. El índice de masa corporal de nuestros pacientes se encontró dentro de los rangos de normalidad a diferencia de lo encontrado en población con eosinofilia con EPOC en rangos de sobrepeso (17). En cuanto al conteo de eosinófilos, la división de los estudios se realiza a partir de 200, en otros de 300 células / m³ encontrado que en el estudio CHACOS que hallaron un conteo mayor de 200 células/m³ en el 22% de los pacientes definidos con EPOC con eosinofilia, hallazgo similar al descrito en nuestro estudio (17,18).

Al comparar por factor de riesgo, el índice tabáquico en nuestro estudio tuvo una exposición menor a la reportada de en pacientes con EPOC y eosinofilia, estimada por otros estudios entre el $31,3 \pm 7,8$ y $51,8 \pm 28$ paquetes día (17,18). Por su parte, para la exposición a biomásas se han descrito frecuencias variables desde el 21,3% en los pacientes con síndrome de solapamiento de EPOC-ASMA (19), hasta de un 50% en pacientes con EPOC eosinofilia (19). En el presente estudio, encontramos una exposición a biomásas mayor del 30% en EPOC-ASMA y mayor del 50% en el fenotipo EPOC-Th-2 Alto. En un estudio realizado en Perú, en grupos con exposición al humo de biomásas y otro al humo de cigarrillo, se encontró que la proporción de presentación de los fenotipos clínicos de la EPOC, es similar a lo encontrado en nuestra población, en cuanto al consumo de cigarrillo (referencia de Perú). Sin embargo, la exposición a biomásas fue mayor en nuestra población con

respuesta inflamatoria Th-2. Este último dato resulta curioso ya que en la fisiopatología de este tipo de respuesta, los alérgenos son importantes para desencadenarla (15,16,20).

En cuanto a las características espirométricas, encontramos un patrón mixto en la gran mayoría de los pacientes que presentaron tanto el síndrome de solapamiento EPOC-ASMA como en los pacientes con EPOC Th-2 alto, hecho que puede generar dos interpretaciones; la primera es que el tipo de inflamación alérgica o Th-2 favorece la aparición de un patrón restrictivo secundario al compromiso intersticial que se puede presentar por reacciones inmunológicas como la que se presume en los pacientes con respuesta Th-2 alta, y como segunda alternativa, se explicaría por la presencia de trasudados a nivel alveolar (21), sin embargo se recomienda que el defecto restrictivo se confirme midiendo los volúmenes pulmonares ya que puede haber un número considerable de falsos positivos (22).

La tos está descrita en la mayoría de pacientes con EPOC, sin embargo, el porcentaje de este síntoma no se encuentra documentado en algún estudio en población con respuesta tipo Th-2 o EPOC con eosinofilia. En cuanto a las exacerbaciones, se encontró que el grupo con respuesta Th-2 tenía más exacerbaciones en relación con el grupo de EPOC-ASMA, pero que no eran frecuentes en la mayoría de la población estudiada hecho compatible con el estudio CHACOS (16). Relacionado a la evaluación de la disnea, se observó que los pacientes con EPOC eosinofilia presentaron un puntaje de mMRC de $1,5 \pm 2$, rango similar al previamente descrito en nuestra población (17). La severidad, determinada por GOLD en nuestro trabajo fueron descartados GOLD 1 y GOLD 4 ya que estos tienen ya definida una conducta terapéutica en relación con el uso de corticoides sin embargo el 34% de los pacientes con EPOC y eosinofilia quedaron clasificados en esta categoría en otros estudios(17).

En el presente estudio se observó una respuesta sintomática al tratamiento con esteroides tanto en pacientes con EPOC-Asma como en los pacientes con EPOC

Th-2 , hecho que se ha encontrado en otros estudios donde evaluaron número de eosinófilos y la respuesta a los corticoides inhalados(16,23,24). Por ejemplo, en el estudio POPE se tiene en cuenta la existencia de atopia en los diferentes fenotipos de la EPOC. En los pacientes clasificados como no exacerbadores se encontró una prevalencia de atopia del 6,1%, en los exacerbadores sin bronquitis crónica de 6,6%, en los exacerbadores con bronquitis crónica de 7,1% y en el solapamiento EPOC-ASMA en el 69.7% (23). Los pacientes con EPOC mas el componente de tipo alérgico, presentaron la mayor respuesta al tratamiento con corticosteroides en el estudio POPE, con el fin de poder determinar la respuesta en aquellos pacientes con EPOC fenotipo Th-2 alta, sin antecedentes alérgicos, en el presente estudio, se descartaron todos los pacientes con antecedente de atopia, encontrando que los pacientes con fenotipo Th-2 alta presentan una buena respuesta sintomática evaluada por CAT (donde se evalúan parámetros de disnea, tos, expectoración y calidad de vida) al uso de corticoides inhalados. En el estudio de Siddiqui y col (24), informaron y mostraron una reducción significativa en la tasa de exacerbación de 28% y una mejoría en la función pulmonar con Beclometasona/ Formoterol en comparación con el tratamiento con Formoterol (24), hecho similar al encontrado en el presente estudio.

Estudios previos han sugerido que el recuento de eosinófilos en sangre constituye un biomarcador potencialmente importante de respuesta al tratamiento con glucocorticoides (3,25). Estudios experimentales han reportado que el tipo de eosinófilo encontrado en los pacientes con EPOC, cumple unas funciones en la homeostasis del pulmón (25,27–33), y tienen características diferentes a los eosinófilos encontrados en sangre periférica (29,32) como la expresión de ciertos genes que condicionan las manifestaciones de la enfermedad (32–36). En el presente trabajo, se halló una respuesta sintomática superior al 26% al uso de corticoides inhalados en pacientes con inflamación Th-2 similar a lo encontrado en el estudio GLUCOD y en el estudio de Pascoe y col (38,39). Sin embargo, en una evaluación post hoc de este estudio, tanto los eosinófilos como los neutrófilos basales no predijeron cambios en la función pulmonar inducida por corticoides

inhalados durante un período de 6 a 30 meses (dato no evaluado en el presente trabajo) (40). En cuanto al factor de riesgo de exposición a biomásas y manejo con esteroides, no se encontraron estudios que comparen la respuesta entre los fenotipos, por el momento podemos decir de nuestra muestra que los pacientes con exposición a biomásas con una respuesta Th-2 tienen una respuesta similar en los expuestos y no expuestos. Igualmente la tos no presentó cambios significativos, hecho que puede estar en relación a la mayor cantidad de infecciones que presenta los pacientes con manejo crónico de corticoides inhalados como lo refiere la guía GOLD(1). En un análisis post-hoc de otros ensayos clínicos informaron que los efectos de corticoides inhalados la titulación de la terapia con corticosteroides según los recuentos de eosinófilos en el esputo reduce las tasas de exacerbación. (23,39,41,42) hecho que en nuestro estudio no se presentó ya que nuestros pacientes con fenotipo EPOC-Th-2 sin exacerbaciones respondieron mejor a la terapia con corticoides inhalados. Sin embargo los recuentos de eosinófilos en sangre podrían predecir la respuesta a los corticosteroides inhalados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedentes de exacerbaciones(44). Se ha descrito una asociación entre la inflamación eosinofílica en fase estable (44) y durante las agudizaciones (45), y los corticoides inhalados encontrando que estos son especialmente eficaces en reducir la frecuencia de agudizaciones en pacientes con EPOC y este tipo de inflamación(41). Estas agudizaciones no suelen cursar con expectoración purulenta, sino con síntomas de rinitis, sibilantes y tos con expectoración blanquecina, y son las que se pueden beneficiar más del tratamiento preventivo con corticoides inhalados (45,46).

Relacionado a la disnea, se observó que el tratamiento con esteroides inhalados tuvo un efecto favorable en aquellos con disnea leve, sin embargo, no se presentaron cambios en los casos de disnea moderada y severa, lo cual concuerda con lo reportado en el estudio GLUCOD (38). Además, el efecto del tratamiento de corticoides inhalados / agonistas beta 2 de acción larga (LABA) versus LABA en las exacerbaciones fue mayor en pacientes con mayores recuentos de eosinófilos en la sangre (1). En nuestros resultados no encontramos mejoría en las exacerbaciones

en nuestros pacientes. Sin embargo, estos hallazgos sugieren que los conteos de eosinófilos en sangre son 1) un biomarcador de riesgo de exacerbación en pacientes con antecedentes de exacerbaciones y 2) puede predecir los efectos de corticoides inhalados en la prevención de exacerbaciones (1). Aspecto no evaluado en nuestro estudio.

En cuanto a la utilización de antimuscarínicos asociados con el uso de corticoides inhalados, se presentó una respuesta sintomática la cual fue independiente a la combinación que se utilizaba. En estudios experimentales previos se ha descrito que el tratamiento con bromuro de tiopropio reduce significativamente la inflamación de las vías respiratorias y la producción de citoquinas Th-2 en el lavado broncoalveolar (47). Por otro lado, resultados provenientes del ensayo WISDOM y del FLAME, han mostrado que el beneficio de corticoides inhalados se observó principalmente en aquellos con los niveles más altos de eosinófilos en la sangre, favoreciendo al manejo con doble broncodilatador sobre la asociación de esteroide inhalado (48,49). Adicionalmente, en el metaanálisis de Cheng, donde reporta que la terapia de combinación de un corticoide inhalado más un LABA o corticoide inhalado más LABA + LAMA sugieren que la respuesta terapéutica a los corticoides inhalados puede estar influenciada por la utilización de los fármacos asociados es decir la utilización de LABA o LABA + LAMA (50).

Entre las potenciales limitaciones del presente estudio podemos mencionar: 1) se centra en evaluar la calidad de vida y no tener en cuenta hallazgo a nivel espirométrico o funcional, 2) no tener en cuenta las reacciones adversas que se presentaron durante el uso del manejo con los esteroides inhalados lo que por perfil de seguridad es una información importante al evaluar el inicio o no de este tipo de medicamentos. 3) la duración del estudio y la población evaluada, ya que el efecto terapéutico puede modificarse con el uso crónico y 4) que no se evaluó o se realizó desparasitación previa a pacientes posibilitando que el conteo de eosinófilos elevado sea secundario a ello.

CONCLUSIONES

En conjunto, estas observaciones sugieren que la inflamación tipo Th-2 eosinofílica de las vías respiratorias en la EPOC es un biomarcador predictivo de la capacidad de respuesta de los corticosteroides durante la estabilidad clínica hecho comprobado durante este estudio. Sin embargo la prevalencia de inflamación Th-2 en pacientes con EPOC es desconocida. No sabemos si los pacientes con esputo o eosinofilia sanguínea representan un fenotipo EPOC estable a lo largo del tiempo y aparte de la capacidad de respuesta a corticosteroides, se sabe poco sobre las otras características clínicas de este subconjunto de pacientes

La fenotipificación de los pacientes con EPOC abre caminos para direccionar manejos más específicos que bloqueen la respuesta inflamatoria, el fenotipo Th-2 es un paciente que responde de forma adecuada e independiente al manejo con corticoides inhalados, y esto permite inferir que hay la posibilidad de realizar tratamiento dirigidos como terapia biológica para este determinado fenotipo. Igualmente, la definición de fenotipos esta aun abierta, en busca de encontrar aquella clasificación que nos permitan guiar un tratamiento que impacte en la enfermedad.

Se requieren ensayos clínicos prospectivos para validar el uso de recuentos de eosinófilos en sangre para predecir los efectos de los corticosteroides inhalados, para determinar un límite umbral de eosinófilos en sangre que predice el riesgo de exacerbación futura en pacientes con EPOC un historial de exacerbación y para aclarar los valores de corte de eosinófilos en sangre que podrían usarse en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HÖGMAN M. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Trenchless Technol Roadshow.
2. Damia ADED. Bronquitis crónica y EPOC . ¿ Dos caras de una misma moneda ? Med Respir. 2009;3:59–67.
3. Cosío BG, De Llano LP, Viña AL, Torrego A, Lopez-Campos JL, Soriano JB, et al. Th-2 signature in chronic airway diseases: Towards the extinction of asthma-COPD overlap syndrome? Eur Respir J [Internet]. 2017;49(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02397-2016>
4. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Aguirero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2012;48(9):331–7.
5. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Tudoric N, et al. Fenotipos de pacientes con EPOC con antecedentes de tabaquismo en Europa Central y Oriental : el estudio POPE Introducción. 2018;49(5):1–12.
6. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;312(11):1114–21.
7. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-singer R. Inflamación eosinofílica en la EPOC : prevalencia y características clínicas. 2018;1–7.
8. Zbozinkova Z, Barczyk A, Miravittles M. Estudio de POPE : fundamento y metodología de un estudio para fenotipos de pacientes con EPOC en Europa Central y Oriental. 2018;1–19.
9. As B, Ma M, Wm V, Gillespie S, Burney P, Dm M, et al. International

variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population - based prevalence study . PubMed Commons. 2015;370(9589):1–2.

10. The D. The European Lung White Book Chronic obstructive pulmonary disease. 2013;148–59.
11. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol [Internet]. 2009;45(1):41–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289608000057>
12. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. Lancet. 2005;366(9500):1875–81.
13. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008;133(2):343–9.
14. Otero A, Quintero A, Pacheco G, Baez S, Triana D, Jaimes R. Carga de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia Jimena Bernal Pinilla Diciembre 2015 Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas Maestría en Administración de Salud. 2015;
15. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014;44(6):1697–700.
16. Semergen MDF. Medicina de Familia. SEMERGEN 212/3409 -. 2016;42:3409.
17. Pérez-de-Llano L, Cosio BG, Iglesias A, de las Cuevas N, Soler-Cataluña JJ, Izquierdo JL, et al. Asthma-COPD overlap is not a homogeneous disorder: Further supporting data. Respir Res. 2017;18(1):1–4.

18. Herrera-garcía JC, Sabino J, Castro M, Gengyny C. Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un Hospital de Tercer Nivel de Puebla. 2018;25–9.
19. PIZZICHINI E, PIZZICHINI MMM, GIBSON P, PARAMESWARAN K, GLEICH GJ, BERMAN L, et al. Sputum Eosinophilia Predicts Benefit from Prednisone in Smokers with Chronic Obstructive Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998;158(5):1511–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.158.5.9804028>
20. Carrión A. fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica(EPOC) por humo de cigarrillo y por exposición a humo de biomasas atendidos en el hospital regional docente trujillo. 2018;
21. Yi CA, Lee KS. Radiologic diagnosis of interstitial lung diseases. *J Korean Med Assoc.* 2009;52(1):14–21.
22. Dario L hospital universitario de la FSF de B. Uso e Interpretación de la Espirometria. 2016;7–18. Available from: <https://outlook.office.com/owa/?path=/attachmentlightbox>
23. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: Predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27(5):964–71.
24. Siddiqui SH, Guasconi A, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, Wedzicha JA. Eosinófilos sanguíneos : un biomarcador de respuesta a la Beclometasona / Formoterol extrafino en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 2018;192(4):523–5.
25. Filella X, Molina R, Ballesta A. Estructura y función de las citocinas. *Rev Médica Integr* [Internet]. 2002;39(2):47–88. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-las-citocinas-13026682>

26. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosio BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of asthma - COPD overlap: Consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49(5):10–2.
27. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279–95.
28. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: Changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013;13(1):9–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3341>
29. Shi HZ, Humbles A, Gerard C, Jin Z, Weller PF. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils. *J Clin Invest*. 2000;105(7):945–53.
30. Wegmann M. Targeting eosinophil biology in asthma therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(4):667–74.
31. Riches AC, Sharp JG, Thomas DB, Smith SV. Blood volume determination in the mouse. *J Physiol*. 1973;228(2):279–84.
32. Czeizel A. E. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org by CHRISTIAN OPITZ on March 22, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1832–5.
33. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199–204.
34. Ng FSP, Wong KY, Guan SP, Mustafa FB, Kajiji TS, Bist P, et al. Annexin-1-deficient mice exhibit spontaneous airway hyperresponsiveness and exacerbated allergen-specific antibody responses in a mouse model of

asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1793–803.

35. Oliver PM, Cao X, Worthen GS, Shi P, Briones N, MacLeod M, et al. Ndfip1 Protein Promotes the Function of Itch Ubiquitin Ligase to Prevent T Cell Activation and T Helper 2 Cell-Mediated Inflammation. *Immunity*. 2006;25(6):929–40.
36. Fainaru O, Woolf E, Lotem J, Yarmus M, Brenner O, Goldenberg D, et al. Runx3 regulates mouse TGF- β -mediated dendritic cell function and its absence results in airway inflammation. *EMBO J*. 2004;23(4):969–79.
37. Benarafa C, Priebe GP, Remold-O'Donnell E. The neutrophil serine protease inhibitor *serpinb1* preserves lung defense functions in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Exp Med* [Internet]. 2007;204(8):1901–9. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20070494>
38. Lapperre TS. *Annals of Internal Medicine* Article Effect of Fluticasone With and Without Salmeterol on Pulmonary Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013;
39. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Eosinófilos sanguíneos y corticosteroides inhalados / eficacia de agonistas β -2 de acción prolongada en la EPOC. 2018;71(2):118–25.
40. Hartjes FJ, Vonk JM, Faiz A, Hiemstra PS, Lapperre TS, Kerstjens HAM, et al. Predictive value of eosinophils and neutrophils on clinical effects of ICS in COPD. *Respirology*. 2018;1–9.
41. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(5):906–13.
42. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869–73.

43. McDonald CF. Eosinophil Biology in COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMe1710326. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1710326>
44. Londoño D, García O, Celis C, Giraldo M, Casas A, Torres C, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención , diagnóstico , tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en población adulta. *Acta Médica Colomb* [Internet]. 2014;39(2):5–48. Available from: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/2014/02S3-2014-00.pdf>
45. Bafadhel M, Mckenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Identificación de grupos biológicos y sus biomarcadores Abstracto De un vistazo Comentario Métodos. 2018;
46. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/longacting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118–25.
47. Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y, et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1266–75.
48. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(14):1285–94. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407154>
49. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance COPD Treatment: Data from the FLAME Trial Nicolas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1189–97.
50. Cheng S-L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with

COPD: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018;Volume 13:2775–84. Available from: <https://www.dovepress.com/blood-eosinophils-and-inhaled-corticosteroids-in-patients-with-copd-sy-peer-reviewed-article-COPD>

Tabla 1. Comparación de las características generales, clínicas y de severidad del EPOC

	EPOC-ASMA N=21 n (%)	EPOC-Th2 alto N=30 n (%)	Valor p
Edad Me (RIC)	69 (61 - 75)	70 (63 - 79)	0,5918
Sexo			
F	7 (33,3)	18 (60,0)	0,0608
M	14 (66,7)	12 (40,0)	
Características clínicas			
Eosinófilos Me (RIC)	159 (140 - 240)	320 (300 - 400)	<0,0001
Índice tabáquico $\bar{X} \pm DE$	23,6 \pm 19,9	24,7 \pm 12,2	0,4481
Exposición a biomasas	8 (38,1)	16 (53,3)	0,2832
Espirometría mixta	19 (90,5)	28 (93,3)	0,9998
VEF1 $\bar{X} \pm DE$	55,9 \pm 11,5	51,0 \pm 11,4	0,1366
IMC $\bar{X} \pm DE$	24,9 \pm 3,8	23,7 \pm 4,9	0,3328
Síntomas			
Tos/Flema	9 (42,9)	18 (60,0)	0,2273
Exacerbaciones			
0	18 (85,7)	16 (53,3)	0,0157
1	2 (9,5)	7 (23,3)	0,2767
≥ 2	1 (4,8)	7 (23,3)	0,1191
mMRC Disnea			
0	5 (23,8)	9 (30,0)	0,6258
1	9 (42,9)	5 (16,7)	0,0391
2	4 (19,1)	9 (30,0)	0,5179
3	2 (9,5)	7 (23,3)	0,2767
4	1 (4,8)	0 (0,0)	0,4117
Severidad EPOC (Gold)			
2	12 (57,1)	15 (50,0)	0,6149
3	9 (42,9)	15 (50,0)	

p<0,05 (significativa); p > 0,05 (no significativa); Características de la población de estudio por grupo fenotípico (Anexo C escala de disnea mMRC)

Tabla 2. Comparación del uso de fármacos, corticoides y respuesta al tratamiento

	EPOC-ASMA N=21 n (%)	EPOC-Th-2 alto N=30 n (%)	Valor p
LABAS/SABAS			
Formoterol	16 (76,2)	22 (73,3)	0,9997
Indacaterol	0 (0,0)	1 (3,3)	0,9996
Ninguno	2 (9,5)	5 (16,7)	0,6851
Oldoterol	2 (9,5)	0 (0,0)	0,1647
Salbutamol	5 (23,8)	0 (0,0)	0,0086
Salmeterol	0 (0,0)	2 (6,7)	0,5058
ASMA/ALMA			
Bicarenterol	0 (0,0)	1 (3,3)	0,9996
Glicopironio	0 (0,0)	2 (6,7)	0,5058
Ipratropio	10 (47,6)	17 (56,7)	0,5240
Ninguno	6 (28,6)	7 (23,3)	0,7449
Tiotropio	5 (23,8)	3 (10,0)	0,2489
Glucocorticoides			
Beclometasona	5 (23,8)	6 (20,0)	0,7441
Budesonida	15 (71,4)	21 (70,0)	0,9122
Fluticasona	0 (0,0)	3 (10,0)	0,2588
Mometasona	1 (4,8)	0 (0,0)	0,4117
Probabilidad de mortalidad			
Bodex $\bar{X} \pm DE$	2,1 \pm 1,7	3,0 \pm 1,5	0,0441
Codex $\bar{X} \pm DE$	2,3 \pm 1,7	3,0 \pm 1,5	0,1243
Respuesta al tratamiento			
Cat 1 $\bar{X} \pm DE$	20,4 \pm 4,2	21,4 \pm 5,7	0,4953
Cat 2 $\bar{X} \pm DE$	16,5 \pm 4,6	20,5 \pm 6,4	0,0186
Diferencia Cat2 – Cat 1	-3,9 \pm -2,9	-0,96 \pm -2,0	0,0009
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	1 (4,8)	4 (13,3)	0,3907
Igual	6 (28,6)	18 (60,0)	0,0268
Mejoría	14 (66,7)	8 (26,7)	0,0045

Tabla 3. Comparación de la respuesta al tratamiento estatificado por algunos antecedentes de exposición o síntomas respiratorios

	EPOC-Th-2 alto Exposición a Biomasas N=16	EPOC-Th-2alto Sin exposición a Biomasas N=14	Valor p
Cat 1	21,8 ± 5,2	21,0 ± 6,3	0,7030
Cat 2	21,0 ± 6,0	19,8 ± 7,0	0,6353
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	2 (12,5)	2 (14,3)	0,9999
Igual	10 (62,5)	8 (57,1)	0,9998
Mejoría	4 (25,0)	4 (28,6)	0,9997
	Tos/Flema N=18	Sin Tos/Flema N=12	Valor p
Cat 1	23,3 ± 5,8	18,5 ± 4,2	0,0219
Cat 2	22,7 ± 6,1	17,1 ± 5,4	0,0156
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	4 (22,2)	0 (0,0)	0,1297
Igual	11 (61,1)	7 (58,3)	0,9998
Mejoría	3 (16,7)	5 (41,7)	0,2098
	Disnea N=7	Sin Disnea N=23	Valor p
Cat 1	25,3 ± 3,9	20,3 ± 5,6	0,0379
Cat 2	25,6 ± 4,7	18,9 ± 6,1	0,0135
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	2 (28,6)	2 (8,7)	0,2245
Igual	5 (71,4)	13 (56,5)	0,9998
Mejoría	0 (0,0)	8 (34,8)	0,0749
	Exacerbaciones N=14	Sin Exacerbaciones N=16	Valor p
Cat 1	24,1 ± 4,7	19,1 ± 5,5	0,0117
Cat 2	23,6 ± 4,9	17,7 ± 6,4	0,0087
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	4 (28,6)	0 (0,0)	0,0365
Igual	8 (57,1)	10 (62,5)	0,9998
Mejoría	2 (14,3)	6 (37,5)	0,2255

Tabla 4. Comparación de la respuesta al tratamiento estatificado por el uso de Formoterol. Bromuro de Ipratropio y otro beta2, antimuscarínico o ningún otro fármaco

	EPOC-Th-2 alto Formoterol N=22	EPOC-Th-2 alto Otro B2 o ninguno N=8	Valor p
Cat 1	21,8 ± 6,3	20,5 ± 3,8	0,5961
Cat 2	20,7 ± 7,2	19,9 ± 3,6	0,7669
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	4 (18,2)	0 (0,0)	0,5504
Igual	11 (50,0)	7 (87,5)	0,0993
Mejoría	7 (31,8)	1 (12,5)	0,3910
	Ipratropio N=17	Otro ASMA o ninguno N=13	Valor p
Cat 1	21,0 ± 5,6	22,0 ± 6,0	0,6409
Cat 2	19,5 ± 6,8	21,7 ± 5,9	0,3701
Respuesta al tratamiento cualitativa			
Empeoró	1 (5,9)	3 (23,1)	0,2903
Igual	9 (52,9)	9 (69,2)	0,4650
Mejoría	7 (41,2)	1 (7,7)	0,0924

Anexo A

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Yo.....identificado con Cedula de Ciudadanía Numero N°de la ciudad

de..... he sido informado por el

Dr..... acerca de mi participación en el

estudio **USO DE CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON FENOTIPO EPOC-Th-2 ENTRE ENERO –JUNIO DEL 2018 EN LA CIUDAD DE MONTERIA-CORDOBA-COLOMBIA**, Me ha informado de los riesgos, ventajas y beneficios de participar en este estudio, así como sobre la posibilidad de no participar en el.

He realizado las preguntas que consideré oportunas, todas las cuales han sido absueltas y con repuestas que considero suficientes y aceptables.

Por lo tanto, en forma consciente y voluntaria doy mi consentimiento para que se me incluya en el estudio Si:No:

Teniendo pleno conocimiento de los posibles riesgos, complicaciones y beneficios que podrían desprenderse de dicho acto.

.....

Firma del paciente o responsable legal

CC

.....

Firma del profesional

CC

.....

Firma de un testigo

CC

REVOCATORIA

.....

Firma del paciente o responsable legal

ANEXO B:
CAT
Cuestionario Simplificado de Calidad de Vida

Nombre: _____ Edad: _____

Teléfono: _____ Dirección: _____

Este cuestionario le ayudara a usted y a su medico medir el impacto sobre su bienestar y calidad de vida que tiene la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva CrÃ³nica). La puntuaci3n de la prueba, puede ser utilizado por usted y su profesional de la salud para ayudar a mejorar el tratamiento de su EPOC y obtener mejores resultados.

Para cada pregunta, coloque una marca en el cuadro que mejor lo describe .
Asegurese de seleccionar solo una respuesta para cada pregunta.

Ejemplo

Estoy muy contento 0 1 2 3 4 5 Estoy muy triste

Cuestionario:

Yo nunca toso	0	1	2	3	4	5	Toso todo el tiempo
No tengo flema (moco en el pecho)	0	1	2	3	4	5	Tengo el pecho lleno de flema (moco)
No siento el pecho apretado	0	1	2	3	4	5	Siento el pecho apretado
No me falta el aliento al subir pendientes	0	1	2	3	4	5	Me falta el aliento al subir pendientes
No tengo limitaci3n para tareas del hogar	0	1	2	3	4	5	Estoy totalmente limitado para las tareas del hogar
No tengo problemas para salir de mi casa	0	1	2	3	4	5	No me siento seguro para salir casa
Duermo profundamente	0	1	2	3	4	5	Mi problema respiratorio me impide dormir
Tengo mucha energÃa	0	1	2	3	4	5	No tengo nada de energÃa

Calcular 31 Puntos

El CAT no es una prueba diagnóstica, es una prueba simple y confiable para medir el estado de salud relacionado con la EPOC. Es un cuestionario simplificado de calidad de vida. Su utilidad es el seguimiento a largo plazo. En el CAT una diferencia de 2 puntos o más puntos representara a una diferencia clinicamente significativa en el estado de salud. Complementa la información obtenida por la medición de la prueba de función pulmonar. La diferencia entre el estado estable y la exacerbación es un aumento de 5 puntos en la escala de 40 puntos Los puntajes mas altos significan mayor deterioro de la calidad de vida relacionado con la EPOC.

Señor/ra Usted siente alguna mejoría después del uso del Nombre del corticoide: _____ si _____ No _____

Agradecemos su colaboración en contestar este cuestionario.

Anexo C

Escala mMRC:

- 0: Sin disnea o con ejercicio muy intenso
- 1: Caminando rápido o subiendo una pendiente
- 2: Camina mas lento de lo normal se detiene
- 3: Se detiene a los 100 metros o a los pocos minutos
- 4: no sale de la casa o disnea al vestirse o desvestirse

Tomado y traducido de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.2018