UNIVERSIDAD **RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Valor del recuento eosinofílico como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente del Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”, 2019.

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Inmunología y Alergia

**AUTOR**

Gálvez Chirinos, Mariana Elisa

ORCID: 0009-0008-8134-365X

**ASESOR**

Pérez Vásquez, Renzo Eduardo

ORCID: 0009-0001-0082-2376

**Lima, Perú**

**2023**

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Gálvez Chirinos, Mariana Elisa

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 46437720

Datos de asesor

Pérez Vásquez, Renzo Eduardo

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 47469549

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Mateo Florián, Liliana Milagros

DNI: 06663978

Orcid: 0000-0002-7074-1264

SECRETARIO: Koo Chiok, Armando Cesar

DNI: 07621270

Orcid: 0000-0001-6180-836X

VOCAL: Aldave Becerra, Juan Carlos

DNI: 43418323

Orcid: 0000-0003-3548-0385

**Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.01.03

Código del Programa: 912469

**ANEXO N°1**

**DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD**

Yo MARIANA ELISA GÁLVEZ CHIRINOS, con código de estudiante N° 201712811, con DNI N°46437720, con domicilio en Av Los Tallanes L – 26 La Capullana, distrito Surco, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médica Cirujana de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

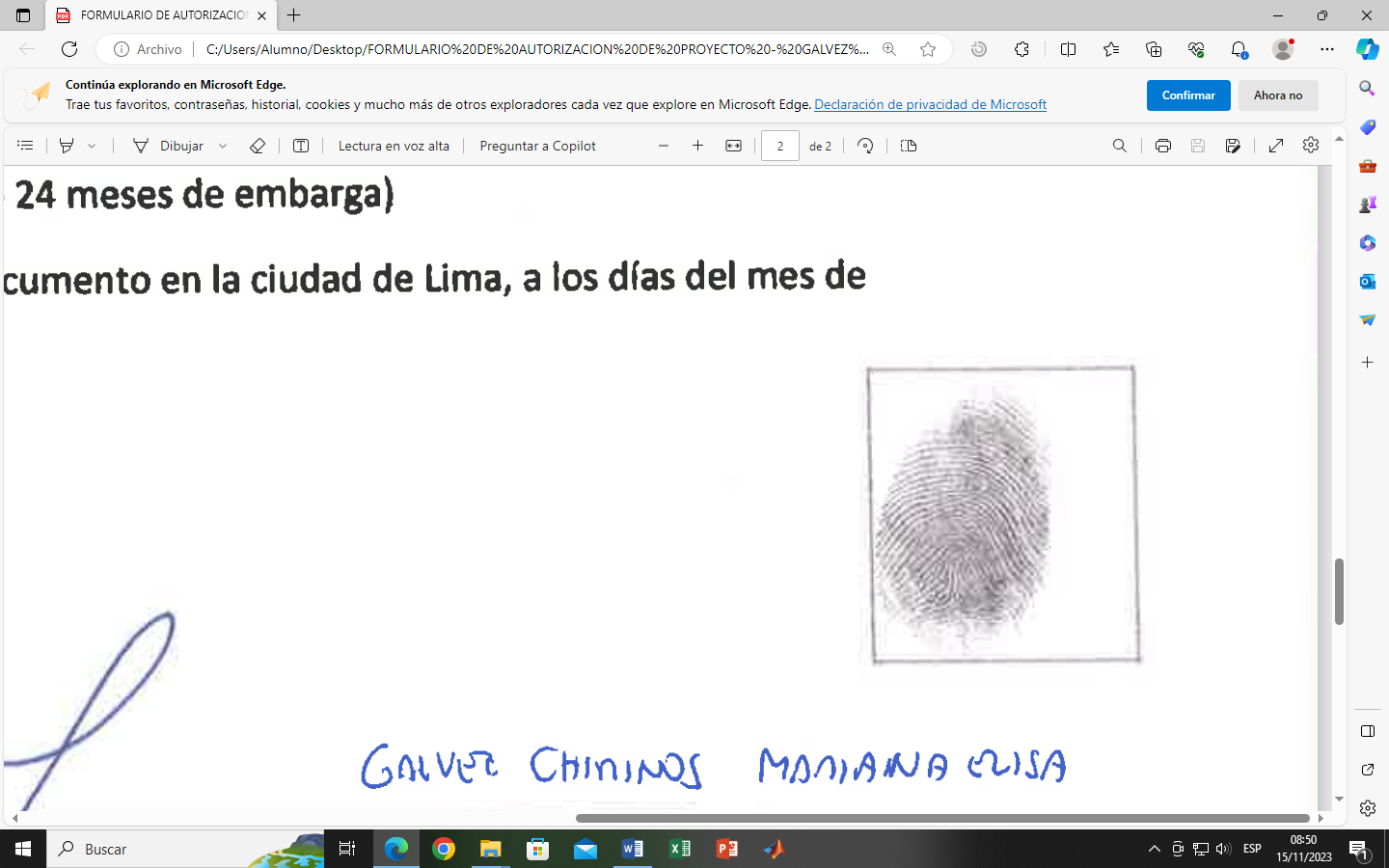
El presente Proyecto de Investigación titulado: “VALOR DEL RECUENTO EOSINOFÍLICO COMO PREDICTOR DE RESULTADOS ADVERSOS EN PACIENTES ADULTOS CON ASMA PERSISTENTE DEL HOSPITAL NACIONAL “GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN” , 2019” es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Pérez Vásquez Renzo Eduardo, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 9% de similitud final.

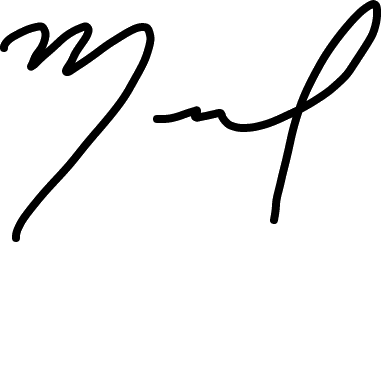
Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 13 de octubre de 2023

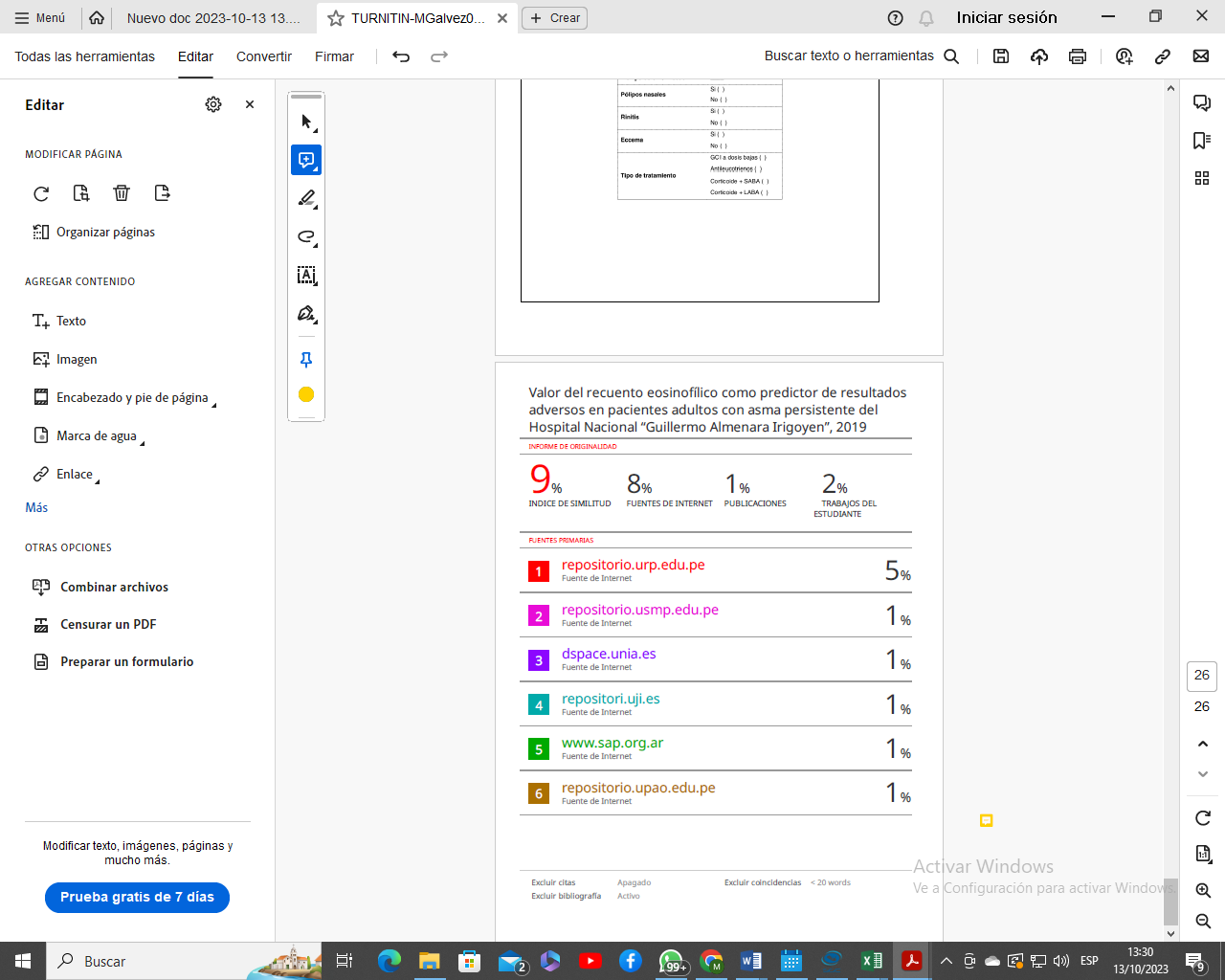




\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Mariana Elisa Gálvez Chirinos

DNI 46437720



|  |  |
| --- | --- |
| **ÍNDICE** | pág. |
| **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA** |  |
| * 1. Descripción de la realidad problemática | 4 |
| * 1. Formulación del problema | 5 |
| * 1. Objetivos | 5 |
| * 1. Justificación | 6 |
| * 1. Delimitaciones | 7 |
| * 1. Viabilidad | 7 |
| **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO** |  |
| * 1. Antecedentes de la investigación | 8 |
| * 1. Bases teóricas | 11 |
| * 1. Definiciones conceptuales | 14 |
| * 1. Hipótesis | 14 |
|  |  |
| **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA** |  |
| * 1. Tipo de estudio | 16 |
| * 1. Diseño de investigación | 16 |
| * 1. Población y muestra | 16 |
| * 1. Operacionalización de variables | 18 |
| * 1. Técnicas de recolección de datos. Instrumentos | 18 |
| * 1. Técnicas para el procesamiento de la información | 19 |
| * 1. Aspectos éticos | 19 |
| **CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA** |  |
| * 1. Recursos | 20 |
| * 1. Cronograma | 20 |
| * 1. Presupuesto | 21 |
| **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS** | 22 |
| **ANEXOS** |  |
| 1. Matriz de consistencia | 26 |
| 1. Operacionalización de variables | 27 |
| 1. Instrumentos de recolección de datos | 28 |
|  |  |
|  |  |

**CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

* 1. **Descripción de la realidad problemática**

Alrededor del mundo, se reporta 339 millones de casos de asma en la población en general (1). En el 2019 se registró un número significativo de 455 mil muertes por asma en todo el mundo siendo los países de ingresos medios y bajos los más afectados (2). La prevalencia de esta enfermedad en Estados Unidos es del 7.7% en adultos y llega hasta un 30% en Nueva Zelanda; en Latinoamérica, se estima una tasa media de 17% y en Perú la prevalencia es del 4.3% (3,4). Esta enfermedad genera un alto gasto económico, aumento de morbi-mortalidad y alteración de la calidad de vida sobre todo en países subdesarrollados.

El asma es un síndrome clínico heterogéneo caracterizado fisiopatológicamente por la inflamación de las vías respiratorias inferiores de forma crónica asociado a una obstrucción variable y reversible de estas. Clínicamente se manifiesta con tos, disnea y sibilancias espiratorias. Se puede clasificar en intermitente o persistente según las características de los síntomas y la espirometría. El asma persistente a su vez se clasifica en leve, moderada y grave, este último representa entre el 5% y el 10% de los casos. También se subdivide en asma alérgica y no alérgica. La primera es el tipo más frecuente y se da en 80% de los casos persistentes (5).

El diagnostico básicamente se confirma con la espirometría. Sin embargo, es necesario determinar el riesgo de severidad y exacerbaciones a futuro. Para ello, los últimos estudios han demostrado que el recuento sanguíneo de eosinófilos es un biomarcador útil que puede predecir a partir de un punto de corte mayor riesgo de exacerbaciones y severidad de la enfermedad. Se ha descrito que los eosinófilos liberan mediadores que estimulan a los mastocitos para liberar histamina lo que empeora el cuadro de asma y a su vez se relaciona con fibrosis de los bronquios en las fases tempranas del asma (6).

* 1. **Formulación del problema**

¿El recuento eosinofílico tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019?

* 1. **Objetivos**

**Objetivo general**

* Evaluar si el recuento eosinofílico tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019.

**Objetivos específicos**

* Determinar si el recuento eosinofílico es predictor de hospitalización en pacientes adultos con asma persistente.
* Determinar si el recuento eosinofílico es predictor de exacerbaciones severas en pacientes adultos con asma persistente.
* Determinar si el recuento eosinofílico es predictor de mal control en pacientes adultos con asma persistente.
* Determinar mediante análisis multivariado los factores predictores de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente.
  1. **Justificación**

Se entiende por asma a la inflamación crónica de las vías respiratorias inferiores y se manifiesta clínicamente con tos, disnea y sibilancias. El desarrollo de la enfermedad es variable y de causa multifactorial, existen diferentes fenotipos de asma en los cuales los mediadores patogénicos son heterogéneos. En general, el asma es mediado por inmunoglobulina E a lo cual se denomina asma alérgica. Este tipo de asma se presenta con mayor porcentaje en los casos de asma persistente. El asma prolongada induce la remodelación de los bronquios dando como resultado un cuadro irreversible caracterizado por una limitación del flujo aéreo y una hiperreactividad persistente.

El asma grave no controlada actualmente es un problema de salud pública que conlleva altos gastos económicos y que afecta la calidad de vida, aumenta el riesgo de exacerbaciones y mortalidad. Así mismo, en países en como el Perú la mortalidad se ha mantenido a diferencia de países de primer mundo en los cuales se ha observado una leve mejoría. Es por ello, que se necesita más investigaciones que estudien el pronóstico de asma en nuestra población.

Los eosinófilos en sangre es un biomarcador útil que ha demostrado predecir el riesgo de exacerbaciones y severidad del asma. El presente trabajo aporta información y evidencia para próximos estudios relacionados con la predicción de severidad del asma. Así mismo, el aporte practico de este trabajo se justifica debido a que este biomarcador es accesible y económico para el personal de salud quien lo utilizara como herramienta para predecir el pronóstico a futuro de los pacientes asmáticos en la atención primaria y hospitalaria.

* 1. **Delimitaciones**

La presente investigación no involucra la intervención de la muestra ni las variables en estudio, en consecuencia, se ejecutará con historias clínicas de pacientes atendidos desde enero a diciembre del 2019 en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”.

* 1. **Viabilidad**

Contando con la aprobación y aceptación del estudio por parte de la universidad, la viabilidad del estudio está asegurada; porque se dispone del tiempo y los recursos necesarios, así mismo con el apoyo del área de investigación del Hospital Almenara, se dispondrá del acceso al historial médico y reportes, que permitan obtener la información requerida.

**CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

* 1. **Antecedentes**

En Singapur, Yii et al (2019) en una investigación retrospectiva tuvo como objetivo dilucidar la relación entre un recuento puntual de eosinófilos sanguíneos con los índices de gravedad de la exacerbación y el riesgo de crisis posteriores. En el estudio, se incluyeron 376 pacientes que presentaron exacerbaciones potencialmente mortales. Se encontró que un recuento de eosinófilos mayor a 1.2 x 109 cel/L aumenta significativamente el riesgo de exacerbaciones recurrentes de asma (HR= 1.8; IC 95 %: 1.1 – 2.9, p= 0.02). Concluyeron que un recuento puntual de eosinófilos en sangre se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia respiratoria y predice el riesgo de crisis posteriores de asma (7).

En San Diego, Zeiger R et al (2017) en un estudio prospectivo determinaron la relación del recuento sanguíneo de eosinófilos con las exacerbaciones, la utilización y el costo en pacientes con asma grave no controlada. Se incluyeron 261 pacientes. El resultado demostró que un punto de corte de eosinofilia superior o igual a 400 células/mm3 fue un factor de riesgo para 2 o más exacerbaciones del asma (HR= 1.55, IC 95%: 1.02-2.35; p= 0,04) y para visitar al departamento de emergencias u hospitalización (HR= 2.29, IC 95%: 1.16-4.55, p= 0.02). Los autores concluyen que la eosinofilia fue un factor de riesgo independiente para 2 o más exacerbaciones o cualquier visita al departamento de emergencias u hospitalización por asma (8).

En Reino Unido, Price D et al (2015) realizaron una investigación con el objetivo de determinar la correlación entre el recuento de eosinófilos en sangre y los resultados anuales prospectivos del asma. De 130 248 pacientes con asma, 20 629 (16%) presentaron eosinofilia mayor a 400 000 cél/mm3. Durante el año de resultados, estos pacientes experimentaron exacerbaciones significativamente más graves (RR= 1.42, IC 95 %: 1.36-1.47) y eventos respiratorios agudos (RR= 1.28, 1.24-1.33), también tuvieron probabilidades significativamente menores de lograr el control general del asma (OR= 0.74, IC 95%: 0.72–0.77). En conclusión, una eosinofilia mayor 400 000 cél/mm3 experimentan crisis más graves y tienen un peor control de la enfermedad (9).

Buhl R, et al (2020) realizaron una investigación para determinar las capacidades predictivas y pronósticas de los biomarcadores tipo 2 para el asma grave. Este estudio longitudinal y prospectivo incluyó 465 individuos. Se evaluó la correlación de la periostina, eosinófilos en sangre, IgE y óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO). No se observaron diferencias en la cantidad de exacerbación durante 52 semanas entre los pacientes con periostina alta y baja (RR= 0.93, IC 95%: 0.67-1.28; p= 0.642); no obstante, se observó tasas de exacerbación más altas en pacientes con eosinófilos en sangre mayor o igual de 300 células/uL (RR= 1.11, 0.74-1.6) y FeNO ≥25 ppb (RR= 1.42, 0.96 -2.11). Los autores concluyeron que la eosinofilia combinada con un aumento de FeNO se asociaron potencialmente con mayores tasas de exacerbación (10).

En Corea, Pham et al (2022) publicaron un estudio que tenía como objetivo comparar el impacto de los niveles iniciales de eosinófilos en sangre (EOS-S) y eosinófilos en esputo (EOS-E) sobre la función pulmonar, el control del asma y la exacerbación en pacientes coreanos. Se incluyeron pacientes con asma con niveles basales de EOS-S (n= 4257) y EOS-E (n= 1049), 42% y 47% presentaron al menos una exacerbación, respectivamente. No se encontró asociación entre el grupo eosinofílico y el riesgo de exacerbaciones futuras (p= 0.45 y 0.52 para la clasificación EOS-S y EOS-E, respectivamente). Los autores concluyen que ni el EOS-S ni el EOS-E se asociaron con la exacerbación del asma (11).

* 1. **Bases teóricas**

El asma es un síndrome clínico heterogéneo que afecta a 339 millones de individuos en todo el mundo, la incidencia aumenta rápidamente en países con ingresos medios y bajos los cuales representan el 80% de muertes por asma en el mundo (12,13). La prevalencia en estadounidenses mayores de 18 años es de 7.7% y en Nueva Zelanda llega al 30%; en Sudamérica, se calcula una prevalencia media del 17% con variaciones entre países como México que presenta 5% y Costa Rica un 30% (4). En el Perú, se reporta una prevalencia de 4.3% de asma en adultos (3). En cuanto al grado de severidad, el asma intermitente y persistente leve representa la mayor parte de casos, siendo entre el 5 a 10% de casos asma persistente moderada y severa (14,15).

Existe una gran carga de morbi-mortalidad por asma, el 60% de los gastos en hospitalización y tratamiento se invierte en el manejo del asma persistente moderado a grave. Además, en países en vías de desarrollo la tasa de casos graves es mayor debido a un mal control de la enfermedad. Así mismo, en adultos que debutan con asma es mayor la probabilidad de presentar recurrencias y asma severo, también el sexo femenino se ha visto relacionado con la severidad de los síntomas (12,16,17). Se sabe que entre el 10% y el 15% de los pacientes desarrollan progresivamente una pérdida permanente del funcionamiento pulmonar, esto trae a consecuencia bajas laborales y mala calidad de vida en estos pacientes (18).

El asma se define como la inflamación crónica de las vías respiratorias inferiores que cursa fisiopatológicamente con hiperreactividad bronquial asociado a obstrucción variable y reversible del flujo aéreo; se manifiesta con sibilancias, disnea y tos (5). El cuadro clínico típico se da generalmente en respuesta a un desencadenante ambiental o a una infección respiratoria alta (17,19). No existe una causa específica del asma, sino que resulta de complejas interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales. Los antecedentes familiares de alergias aumentan el riesgo de asma; en gemelos monocigóticos, la concordancia con el asma es del 50% (20).

Existen diferentes factores ambientales que actúan como alérgenos, compuestos químicos del aire contaminado como el ozono, dióxido de azufre y el óxido de nitrógeno han sido implicados en el desarrollo del asma (12). Otros alérgenos comunes incluyen los ácaros del polvo, moho, mascotas con pelaje, cucarachas y el polen (21). La exposición al humo de tabaco, la exposición ocupacional a aerosoles nocivos y la rinitis alérgica tienen fuertes asociaciones con el desarrollo de asma en adolescentes y adultos; así mismo, los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo (22). Como factores desencadenantes se resalta las infecciones virales, la exposición al frio y alérgenos comunes (21).

El asma se divide en asma alérgico (mediado por inmunoglobulina E), no alérgico (desencadenado por infecciones virales u otras causas desconocidas), ocupacional, asma exacerbada por aspirina, asma potencialmente fatal, inducido por actividad física y variante de asma con tos. El asma alérgica es el tipo más frecuente y representa el 80% de los casos persistentes de asma (5). Los síntomas característicos del asma son las sibilancias, disnea y tos (23). El examen físico puede ser normal o anormal, las sibilancias asmáticas se auscultan con mayor intensidad en espiración, se puede detectar mucosa nasal pálida e inflamada de la rinitis alérgica asociada(21).

El asma se puede clasificar en intermitente o persistente, siendo este último leve, moderado o grave. El asma persistente se define clínicamente según la frecuencia y la gravedad de los síntomas del asma y la función respiratoria. Cuando es leve los síntomas diurnos se presenta más de dos veces por semana, pero no diariamente; y los síntomas nocturnos más de dos veces al mes, pero menos de una vez por semana. El asma moderadamente persistente tiene síntomas diurnos diarios y síntomas nocturnos de dos a más veces por semana. Los pacientes con asma persistente grave presentan síntomas continuos con mayor intensidad y despertares nocturnos frecuentes(5).

El componente principal de la patogenia del asma es la inflamación es mediada por citocinas (atopia). Esta inflamación es impulsada por los linfocitos Th2, que secretan interleucinas 4,5 y 13 que una vez liberadas se unen a sus receptores liberando histamina, prostaglandinas y leucotrienos estimulando la producción de IgE, mastocitos, basófilos y eosinófilos (19). El papel de los eosinófilos se ha estudiado ampliamente en el asma persistente, estos liberan mediadores como la proteína básica principal (MBP), que estimula a los mastocitos y promueve la liberación de acetilcolina induciendo broncoespasmo (7,24). Además, se ha descrito que los eosinófilos producen factor de crecimiento transformante (TGF)-β que puede contribuir a la fibrosis de las vías respiratorias (6).

Los eosinófilos contribuyan a la exacerbación del asma a través de la activación de citoquinas como IL-5 o factor estimulante de colonias de macrófagos o proteínas relacionadas con la infección por rinovirus como CXCL10, y la interacción con otras células como los neutrófilos (6). En modelos animales con asma grave se demostró que los complejos plaquetas-eosinófilos se habían trasladado al pulmón, a través de un proceso dependiente de la activación de la integrina β1 de eosinófilos mediado por selectina P plaquetaria mientras que las plaquetas aumentaron la adherencia de los eosinófilos al endotelio vascular in vitro. También se ha demostrado que los eosinófilos se asocian con una disminución de la función pulmonar (25).

El diagnostico se fundamenta en el cuadro clínico y se confirma con la espirometría, el cociente VEF1/CVF (capacidad vital forzada) menor a 80% representa un patrón obstructivo de las vías aéreas y la mejora del VEF1 mayor o igual al 12% o mayor a 200 ml después del uso de broncodilatadores indica que la obstrucción es reversible (26). Para evaluar la gravedad del asma persistente se usa el valor de VEF1: Si es del 80% se habla de un cuadro de asma persistente leve, entre 61 y 79% está el asma persistente moderado y menor o igual al 60% de asma persistente grave, junto a la clínica ya mencionada (5).

Las exacerbaciones o crisis asmáticas se caracterizan por ser de inicio agudo o subagudo, hay empeoramiento de los síntomas y el funcionamiento pulmonar. En una crisis leve - moderada el paciente se muestra agitado, taquipneico y taquicárdico con una saturación de oxígeno mayor al 90% y un flujo espiratorio pico (FEP) mayor al 50%; en el cuadro grave no puede hablar fluidamente, ya hace uso de músculos accesorios, la saturación de oxígeno y el FEP están disminuidos. El asma potencialmente fatal es un cuadro de alta mortalidad en el cual el paciente esta somnoliento y el tórax es silente (27).

Los factores pronósticos de severidad ayudan a predecir el riesgo de exacerbaciones y disminución de la función pulmonar a futuro (28,29). El recuento de eosinófilos en sangre de 300 células/mm3 o más no sólo es un factor de riesgo de exacerbación de asma, sino que también se asocia con hospitalización prolongada e intubación, así como a uso excesivo de β-2 agonistas de acción corta (8,9). Además, sirve para evaluar la respuesta a la terapia con corticoides inhalados, los eosinófilos en esputo que también ayudan a medir la gravedad del asma (25,29). La periostina sérica es un biomarcador de inflamación de tipo 2 que se relaciona con VEF1 disminuido; sin embargo, su uso aún no está estandarizado y puede alterar en otros cuadros como dermatitis atópica y esclerodermia (28,29).

* 1. **Definiciones conceptuales**
* **Asma:** inflamación crónica de las vías respiratorias inferiores que cursa fisiopatológicamente con hiperreactividad bronquial asociado a obstrucción variable y reversible del flujo aéreo(5).
* **Asma persistente:** Cuadro de asma caracterizado por síntomas respiratorios diurnos y nocturnos que de acuerdo con su frecuencia y a la medición objetiva de la función pulmonar puede ser de diferentes grados de severidad (5,29).
* **Pronóstico:** Predicción de riesgo de exacerbaciones, ingreso hospitalario, y severidad a futuro en pacientes con asma (31).
  1. **Hipótesis**

**H1:** el recuento eosinofílico si tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019.

**H0:** el recuento eosinofílico no tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019.

**CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

* 1. **Tipo de estudio**

Observacional, analítico de cohorte retrospectiva.

* 1. **Diseño de investigación**
* Observacional, ya que no se manipularán ninguna variable, y solo se registrará la información previa.
* Analítico, pues se busca la relación entre dos o más variables, utilizando estadística inferencial.
* Cohorte, pues se analiza durante un tiempo determinado de seguimiento a los dos grupos de exposición.
* Retrospectiva, porque el periodo de seguimiento se encuentra en el pasado.
  1. **Población y muestra**

**Población diana:** pacientes adultos con asma atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”.

**Población de estudio:** pacientes adultos con asma atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” entre enero y diciembre del 2019.

**Criterios de selección**

**Criterios de inclusión**

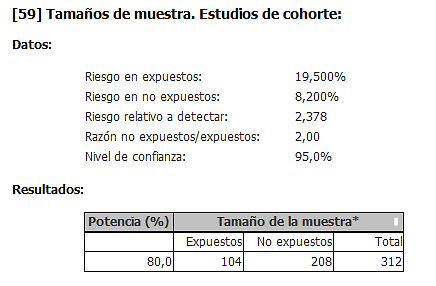
* **Cohorte 1:** pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma alérgica, clasificada como persistente leve, atendidos en el servicio de medicina interna N° 2: inmunología y alergia, con toma de hemograma en el que presenten recuento eosinofílico mayor o igual a 400 celulas/mm3, y con un control posterior a un año.
* **Cohorte 2:** pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma alérgica, clasificada como persistente leve, atendidos en el servicio de medicina interna N° 2: inmunología y alergia, con toma de hemograma en el que presenten recuento eosinofílico menor a 400 celulas/mm3, , y con un control posterior a un año

**Criterios de exclusión:**

* Quienes presenten patologías inmunosupresoras como cáncer, SIDA/VIH, o con uso de inmunosupresores por más de 3 meses o con enfermedades reumatológicas.
* Pacientes con EPOC, fibrosis quística, o alguna patología pulmonar intersticial, además se excluirán a quienes tengan diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis o esofagitis eosinofílica.
* Pacientes que se encuentren cursando de algún tipo de infección (respiratoria, sistémica, entre otros).
* Pacientes que no hayan presentado registro de seguimiento adecuado o que hayan presentado gestación durante dicho periodo de seguimiento.

**Tamaño muestral**

Se calculó en base a un estudio previo conducido por Zeiger R, et al (8), quienes reportaron una incidencia de hospitalización de 19.5% y 8.2% en pacientes con eosinófilos mayor y menor a 400 cel/mm3, esta información se ingresó al programa EPIDAT, y se calculó la muestra en el módulo del muestras para estudios de cohorte, considerando un ratio de 2 no expuestos por cada expuesto, confianza y potencia del 95% y 80%, respectivamente, obteniendo así un total de 312, es decir, 104 expuestos y 208 no expuestos, según:



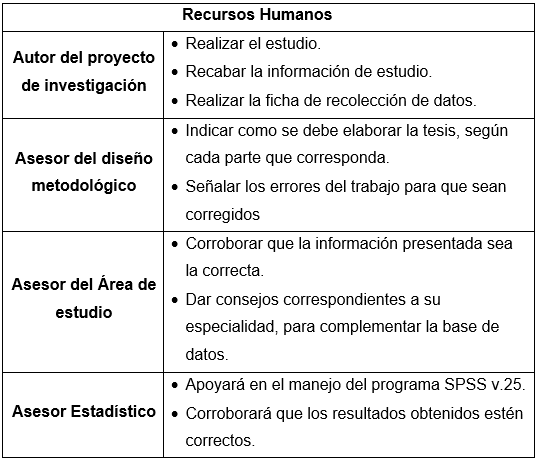
**Selección de la muestra**

Se realizará muestreo aleatorio simple.

* 1. **Operacionalización de variables (Anexo 02)**
* **Variable Dependiente:** resultados adversos del asma (hospitalización, exacerbación severa, mal control).
* **Variable independiente:** recuento eosinofílico.
  1. **Técnicas de recolección de datos**
* La **técnica** utilizada será la revisión documental de historias clínicas.
* El **instrumento**, será la ficha de recolección (Anexo 03), que reúne todas las variables de la investigación.
* **Procedimiento**:
* Se solicitará autorización al HNGAI, para la revisión de las historias clínicas, además de contar con la aprobación por parte del comité de investigación de la Universidad Ricardo Palma.
* Se solicitará la base de datos de todos los pacientes adultos con asma atendidos en el 2019.
* Se seleccionará al azar cada caso expuesto y no expuesto, hasta completar la muestra necesario, dicho proceso se hará en Excel 2019, mediante la función aleatorio.
* Se verificará que todos los pacientes cuenten con un hemograma un año antes de la revisión de su historial médico.
* Finalmente, se realizará una minuciosa revisión para determinar ingresos hospitalarios, ingresos a emergencia, revisando además historial dentro de otras especialidades para valorar la aparición de alguna comorbilidad o eventualidad.
* Los datos obtenidos serán trasladados a una base informática en Excel 2019®.
  1. **Técnicas para el procesamiento de la información**
* Se usará el programa STATA 17 que es de libre acceso.
* Para describir la información de los datos cuantitativos se hará uso de los promedios y desviación estándar, estos se analizarán mediante T de student, a fin de determinar diferencias entre dicha comparación, siendo significativo cuando el P valor este por debajo de 0,05.
* Para evaluar el riesgo predictivo se calculará el riesgo relativo de cada variable, con significancia evaluada por Chi-cuadrado de Pearson. Un riesgo relativo mayor a 1, significará que el recuento eosinofílico es predictor de riesgo.
* Finalmente, con las variables intervinientes se construirá un modelo de regresión lineal, para el análisis multivariado, obteniendo el riesgo relativo ajustado.
  1. **Aspectos éticos**
* La investigación no requerirá de consentimiento informado ya que se revisará información preexistente, sin embargo, es necesario proteger la información personal de cada paciente, por lo que se procederá a codificar en base a las sigas de sus nombres completos, esto permitirá respetar los principios de confidencial de la declaración de Helsinki (32) y ley general de salud (33).

**CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA**

* 1. **Recursos**



* 1. **Cronograma**
* **Duración:**
* Cinco (5) meses.
* **Fecha de inicio y fin**
* **Inicio del proyecto**: 01 junio del 2023
* **Fin del proyecto**: 30 octubre del 2023
* **Horas semanales dedicadas a la elaboración**

|  |  |
| --- | --- |
| **Investigadores** | **Horas/semana** |
| **Autor** | **12** |
| **Asesor** | **4** |

* **Cronograma de Gantt**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2023** | | | | |
| **ACTIVIDADES** | **Jun** | **Jul** | **Ago** | **Set** | **Oct** |
| 1. **Elección del Tema** | **X** |  |  |  |  |
| 1. **Búsqueda de antecedentes** | **X** |  |  |  |  |
| 1. **Elaboración de definiciones teóricas y marco conceptual** |  | **X** |  |  |  |
| 1. **Metodología** |  | **X** |  |  |  |
| 1. **Revisión del proyecto** |  |  | **X** | **X** |  |
| 1. **Corrección de errores** |  |  |  | **X** |  |
| 1. **Presentación final** |  |  |  |  | **X** |

* 1. **Presupuesto**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Partida** | **Nombre del recurso** | **Cantidad** | **Unidad (S/)** | **Costo total (S/)** |
| **2.3.1 5.12** | Papel bond A4 | 1 paquetes | 15.00 | 15.00 |
| Lapiceros | 10 | 2.00 | 20.00 |
| Corrector | 1 | 1.00 | 5.00 |
| **2.3.22.23** | Internet | 5 meses | 50.00 | 250.00 |
| **2.3.22.22** | Permisos | - | 100.00 | 100.00 |
|  | Historias | - | 200.00 | 200.00 |
| **2.3.27.499** | Estadística | - | 200.00 | 200.00 |
| **Total** | | | | **790.00** |

**Financiamiento:** en su totalidadcon recursos propios de la autora.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wang R, Murray CS, Fowler SJ, Simpson A, Durrington HJ. Asthma diagnosis: into the fourth dimension. Thorax. 2021; 76(6):624-31.
2. Organización Mundial de la Salud. Asma. Ginebra: OMS; 2023.
3. Ormeño A, Rivera Y, Llanco L. Panorama de la situación del asma en adultos en Perú. Revista Cubana de Medicina. 2022; 61.
4. Castro JLC, Delgado SNZ, Villafuerte KM. Prevalencia de asma y antecedente de COVID-19 en América Latina: Una revisión sistemática. Rev Científica Arbitr Multidiscip PENTACIENCIAS. 2022; 4(3):236-53.
5. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. Allergy Asthma Proc. 2019; 40(6): 385-8.
6. Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. Front Immunol. 2018; 9.
7. Yii ACA, Tay TR, Puah SH, Lim HF, Li A, Lau P, et al. Blood eosinophil count correlates with severity of respiratory failure in life-threatening asthma and predicts risk of subsequent exacerbations. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. 2019; 49(12): 1578-86.
8. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Chen W, Sadikova E, Suruki RY, et al. Blood Eosinophil Count and Outcomes in Severe Uncontrolled Asthma: A Prospective Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(1): 144-153.e8.
9. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med. 2015; 3(11): 849-58.
10. Buhl R, Korn S, Menzies-Gow A, Aubier M, Chapman KR, Canonica GW, et al. Prospective, Single-Arm, Longitudinal Study of Biomarkers in Real-World Patients with Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8(8): 2630-2639.e6.
11. Pham DD, Lee JH, Kim JY, An J, Song WJ, Kwon HS, et al. Different Impacts of Blood and Sputum Eosinophil Counts on Lung Function and Clinical Outcomes in Asthma: Findings from the COREA Cohort. Lung. 2022; 200(6): 697-706.
12. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Semin Immunopathol. 2020; 42(1): 5-15.
13. Parisi CAS, Zunino S, Las Heras M, Orazi L, Bustamante L, Juszkiewicz E, et al. Epidemiología del asma en adultos. Una visión introspectiva. Rev Alerg México. 2020; 67(4): 397-400.
14. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma. Chest. 2020; 157(3): 516-28.
15. Wenzel S. Evaluation of severe asthma in adolescents and adults. Waltham (MA): UpToDate; 2022.
16. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019; 7: 246.
17. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020. Allergol Int. 2020; 69(4): 519-48.
18. Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? Annu Rev Pathol Mech Dis. 2023; 18(1): 387-409.
19. Rodrigues AS, Sobrinho LA, Ferreira BD, Mota SM, Cardoso IC, Rahal MR, Melchiori BR, Rossi AL de L, Moreira LS, Miura FK. Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. REAMed. 2021; 1(2): e9129.
20. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. Respir Med. 2019; 149: 16-22.
21. Fanta CH, Lange N. Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate; 2023.
22. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma. Waltham (MA): UpToDate; 2023.
23. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. Med Clin North Am. 2019; 103(3): 435-52.
24. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. Cells. 2022; 11(17): 2764.
25. Erdogan T. Role of systemic immune-inflammation index in asthma and NSAID-exacerbated respiratory disease. Clin Respir J.2021; 15(4): 400-5.
26. Morales SSF, Orrego AMG, Bonilla DP. Actualización del asma. Rev Medica Sinerg. 2021; 6(10): e717-e717.
27. Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. Cleve Clin J Med. 31 de agosto de 2020;87(9):569-75.
28. Álvarez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. Open Respir Arch [Internet]. 2020; 2(3): 158-74.
29. Larenas D, Salas J, Del Río BE, Luna JA, Navarrete EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021; 68 Suppl 1: s1-s122.
30. Colas L, Hassoun D, Magnan A. Needs for Systems Approaches to Better Treat Individuals with Severe Asthma: Predicting Phenotypes and Responses to Treatments. Front Med. 2020; 7: 98.
31. Thomas JM, Fried TR. Defining the Scope of Prognosis: Primary Care Clinicians’ Perspectives on Predicting the Future Health of Older Adults. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2018; 55(5): 1269-1275.e1.
32. Ley general de salud. [online]. 2021. [citado el 3 de agosto de 2023]; 1(1): 27. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/leyn26842.pdf
33. Manzini, J. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta bioeth. [online]. 2019. [citado el 3 de agosto de 2023]; 6(2). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es

.

**ANEXOS**

**ANEXO 01. Matriz de consistencia**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PROBLEMA** | **OBJETIVO** | **HIPOTESIS** | **VARIABLES** | **DISEÑO** | **POBLACIÓN Y MUESTRA** | **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS** | **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS** |
| ¿El recuento eosinofílico tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019? | Evaluar si el recuento eosinofílico tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019. | El recuento eosinofílico si tiene valor como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” durante el 2019. | Variable dependiente:  -Resultados adversos del asma (hospitalización, exacerbación severa, mal control)  Variable Independiente:  -Recuento eosinofílico | Observacional, Analítico, de cohorte retrospectiva. | pacientes adultos con asma persistente atendidos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” entre julio y diciembre del 2019.  **Muestra**: 312 (104 expuestos y 208 no expuestos)  **Muestreo** aleatorio simple | **-Técnica**: Revisión documental  **-Instrumento**: Ficha de recolección de datos. | Promedios, desviación estándar,  %, frecuencias  Riesgo relativo  Regresión logística: RR ajustado |

**ANEXO 02. Operacionalización de las variables**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variable** | **Definición operacional** | **Tipo** | **Naturaleza** | **Escala** | **Indicador** | **Medición** |
| **Resultado adverso** |  | | | | | |
| * **Hospitalización por asma** | Presentar alguna hospitalización dentro del año de seguimiento, con diagnóstico principal de asma. | Dependiente | Cualitativo | Nominal  Dicotómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| * **Exacerbación severa** | Haber presentado alguna exacerbación persistente grave, que requirió tratamiento del escalón 5 o 6 (Según GEMA), según historia clínica. | Dependiente | Cualitativo | Nominal dicotómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| * **Mal control** | Paciente con ≥ 3 características de asma parcialmente controlada y al menos una exacerbación en cualquier semana (según GEMA). | Dependiente | Cualitativa | Nominal dicotómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| **Recuento eosinofílico** | Conteo total de eosinófilos a partir del hemograma tomado al iniciar la investigación. | Independiente | Cualitativa | Nominal dicotómica | Ficha de recolección | ≥400 cel=0  <400 cel =1 |
| **Obesidad** | Presentar un índice de masa superior a 30 kg/m2 con el peso al iniciar el estudio | Interviniente | Cualitativa | Nominal politómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| **Comorbilidad** | Presentar antecedente de alguna patología crónica. | Interviniente | Cualitativa | Nominal dicotómica | Ficha de recolección | Hipertensión arterial=1  Diabetes mellitus=2  Enfermedad renal= 3  Trastorno tiroideo=4 |
| **Edad** | Edad en años al momento de iniciado el estudio. | Interviniente | Cuantitativa | De razón | Ficha de recolección | Años=# |
| **Tiempo de enfermedad** | Años transcurridos desde el diagnóstico de asma hasta el estudio. | Interviniente | Cuantitativa | De razón | Ficha de recolección | Años=# |
| **Pólipos nasales** | Diagnóstico de poliposis nasal en historial médico | Interviniente | Cualitativa | Nominal politómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| **Rinitis** | Diagnóstico de rinitis aérgica en historial médico | Interviniente | Cualitativa | Nominal politómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| **Eccema** | Diagnóstico de dermatitis atópica en historial médico | Interviniente | Cualitativa | Nominal politómica | Ficha de recolección | Si=0  No=1 |
| **Tipo de tratamiento** | Registro de tratamiento utilizado para el control de síntomas. | Interviniente | Cualitativa | Nominal politómica | Ficha de recolección | Corticoide inhalado a dosis bajas=1  Antileucotrienos=2  Corticoide + SABA=3  Corticoide + LABA=4 |

**ANEXO 03. Hoja de recolección de datos**

“**Valor del recuento eosinofílico como predictor de resultados adversos en pacientes adultos con asma persistente del Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”, 2023”**

Datos: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/

|  |  |
| --- | --- |
| * **Hospitalización por asma** | Si ( )  No ( ) |
| * **Exacerbación severa** | Si ( )  No ( ) |
| * **Mal control** | Si ( )  No ( ) |
| **Recuento eosinofílico** | ≥400 cel ( )  <400 cel ( ) |
| **Obesidad** | Si ( )  No ( ) |
| **Comorbilidad** | Hipertensión arterial ( )  Diabetes mellitus ( )  Enfermedad renal ( )  Trastorno tiroideo ( ) |
| **Edad** | \_\_\_\_años |
| **Tiempo de enfermedad** | \_\_\_\_años |
| **Pólipos nasales** | Si ( )  No ( ) |
| **Rinitis** | Si ( )  No ( ) |
| **Eccema** | Si ( )  No ( ) |
| **Tipo de tratamiento** | GCI a dosis bajas ( )  Antileucotrienos ( )  Corticoide + SABA ( )  Corticoide + LABA ( ) |