



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA.

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**CORRELACION ENTRE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA
FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. JAIME MELLADO ABREGO.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. EN C. ENRIQUE ROJAS RAMOS.
DRA. NORMA E. MARTÍNEZ JIMÉNEZ.**

**NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
145.2007**

2007.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

ANTECEDENTES.

MATERIAL Y METODOS.

RESULTADOS.

DISCUSIÓN .

CONCLUSIÓN.

REFERENCIAS.

ANTECEDENTES.

Definición de EPOC.

La definición de la enfermedad ha evolucionado los últimos 50 años. A principios de los años 60 la definición de bronquitis crónica en la literatura inglesa era diferente a la que aparecía en la literatura americana. Entonces la definición prevalente estaba basada en sintomatología y semiología. Es decir, un abordaje eminentemente clínico.¹

Posteriormente apareció el concepto funcional y desde hace muchos años el FEV1 es la piedra angular de la definición. Esta decisión obligó a los clínicos, fisiólogos y anatomopatólogos a diseñar bases sólidas para hacer del FEV1 (siglas internacionales de: volumen espiratorio forzado en el primer segundo) una medición confiable.²

Así surgió el concepto de validez y reproducibilidad en la espirometría. A la fecha la relación FEV1/FVC menor del 70% es el criterio utilizado para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, el punto fijo de corte, olvida tomar en cuenta que hay una caída progresiva del FEV1/FVC con el envejecimiento y que éste puede variar con el género y con el origen étnico. Desde el punto de vista estadístico, el límite de la normalidad en uso es la percentil 5, y en el caso de la espirometría y del FEV 1/FVC, ese límite debe tomar en cuenta los factores habituales que modifican la función pulmonar: sexo, edad, talla y conformación étnica.

2-3

El concepto y definición de la EPOC ha sido muy controvertida y por ello se han utilizado múltiples definiciones para conceptualizar a la EPOC. Algunos autores incluían dentro de la definición los términos de bronquitis crónica y enfisema; otros abarcaban sobre todo aspectos funcionales y estructurales. Sin embargo, debido a que el término de bronquitis crónica, es un concepto clínico, no puede reflejar el impacto que tiene la limitación al flujo aéreo sobre la morbilidad o mortalidad.¹

Además, es importante entender que la tos y la producción de expectoración pueden preceder al desarrollo de la limitación al flujo aéreo, o en forma contraria, algunos pacientes pueden presentar la limitación al flujo aéreo sin tener tos o expectoración. Adicionalmente, los síntomas respiratorios son inespecíficos, presentes en diversas combinaciones en todas las enfermedades respiratorias.³

Un aspecto que resalta la iniciativa GOLD en su edición del 2006, es el entender que la EPOC debe verse como una enfermedad que puede ser prevenible, si se identifica al factor exposicional como el humo de tabaco y humo de biomasa y se evita; pero además que esta enfermedad es tratable. Por mucho tiempo se minimizó o se consideraba que un paciente que tenía EPOC, invariablemente progresaría hacia la insuficiencia respiratoria y por lo tanto no había mucho que hacer por él. Sin embargo, lejos de considerar a un paciente con EPOC como un sujeto desahuciado, los estándares para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC de la Sociedad

Americana de Tórax y la Sociedad Respiratoria Europea (ATS, ERS, siglas en ingles), en los que se basa el documento de GOLD 2006, han enfatizado que esta enfermedad es prevenible y tratable. Por mucho tiempo el conocimiento sobre la EPOC se enfocó exclusivamente al daño bronquial y pulmonar, lo que originó también que los tratamientos se enfocaran a mejorar o aliviar el daño pulmonar. Sin embargo, estudios recientes han permitido entender que la EPOC además del daño pulmonar, conlleva una serie de trastornos de otros órganos y sistemas, que obligan a catalogar a esta patología como una enfermedad multisistémica, con enfermedades concomitantes (comorbilidades) importantes que pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad. De hecho, la existencia de la EPOC puede incrementar el riesgo de presentar otras comorbilidades como cáncer pulmonar, infarto al miocardio, angina, osteoporosis, fracturas óseas, depresión, diabetes, trastornos del sueño, anemia y glaucoma. Estas comorbilidades pueden o no estar presentes, pero las que siempre acompañan a la EPOC son: infecciones respiratorias, pérdida de peso, anormalidades nutricionales y disfunción musculoesquelética. Por todo lo anterior, se ha buscado una definición que de una manera más precisa pueda reflejar el aspecto de prevención, el efecto multisistémico y el daño estructural y funcional.^{1, 4-6}

El consenso mexicano define a la EPOC como una “Enfermedad inflamatoria, prevenible y tratable con efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad de los individuos. Su componente pulmonar se caracteriza por limitación al flujo aéreo (obstrucción al paso del aire) que no es totalmente reversible y es usualmente progresiva. Esta limitación se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y la vía aérea cuyos factores de riesgo más importantes son la exposición a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del consumo de tabaco y exposición a biomasa”.⁷

La palabra inflamación que se ha introducido en esta definición es trascendental. Implica un origen inflamatorio de la enfermedad. Esta característica se puede observar en el reciente estudio de Hogg y cols en donde se puede apreciar que prácticamente todas las etapas de la enfermedad se acompañan de grados variables de inflamación y que ésta empeora a medida que la limitación al flujo aéreo empeora. Gan y cols en un meta-análisis encontraron que los pacientes con EPOC tienen niveles significativamente elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno, leucocitos y TNF α . Aunque ciertamente la inflamación sistémica podría ser consecuencia de la inflamación local pulmonar, también es posible el efecto opuesto. Es decir, que la inflamación que se observa en el parénquima y la vía aérea de los pacientes con EPOC, sea en realidad, consecuencia de la enfermedad sistémica. En este sentido la reducción de la mortalidad que se ha observado en los pacientes con EPOC que son tratados con esteroides inhalados, sugiere que puede estar directamente relacionado al efecto antiinflamatorio.⁸⁻¹⁰

Panorama epidemiológico e impacto económico actual.

La EPOC es una enfermedad sobresaliente por su morbi-mortalidad, sin embargo, permanece subdiagnosticada y poco reconocida como un problema de salud pública. La prevalencia calculada para México por el reporte de PLATINO y de acuerdo al criterio GOLD es de 7.8% en personas mayores de 40 años de edad. Como en otros estudios internacionales la prevalencia es mucho mayor en hombres (11% en hombres versus 5.6% en mujeres), se incrementa considerablemente de acuerdo a la edad (18.4% en personas > de 60 años versus 4.5% en personas de 50 a 59 años) y al número de paquetes fumados (15.7% en personas que han fumado > 10 paquetes/año versus 6.3% cuando se fuma < 10 paquetes/año). La prevalencia se reduce al 5.3% cuando se utiliza como criterio de obstrucción la percentil 5 de acuerdo a valores de referencia espirométrica locales para estudios después de broncodilatador. Usando el mismo criterio GOLD, pero dejando sólo los sujetos con estadio 2 o superior, es decir, pacientes con un grado mayor de obstrucción, la prevalencia es del 2.7%. Este grupo se ha considerado un mejor indicador de los sujetos que requerirán utilización de servicios médicos. De acuerdo a las estadísticas que reporta el INEGI, existe evidencia que la mortalidad en la EPOC ha ido incrementando. En personas mayores de 65 años de edad para el año 2005, se situó en el 5º lugar dentro de las 10 principales causas de mortalidad en personas mayores de 65 años. En cuanto a la morbilidad, no existen datos específicos en nuestro país. Sin embargo, existen evidencias de que también la morbilidad es muy importante. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), la EPOC ocupa el segundo lugar en visitas a urgencias y el 4º lugar como causa de egreso hospitalario. A pesar de todos estos datos, la EPOC permanece subdiagnosticada en nuestro país, no sólo en los estadios tempranos de la enfermedad, sino también en los tardíos. Este fenómeno es explicable si se toma en cuenta que el uso de la espirometría, el instrumento con el que se le diagnóstico de EPOC, es poco utilizado. La EPOC se ha considerado una enfermedad asociada al tabaco y de predominio en hombres. Sin embargo, en países en desarrollo como México, las mujeres también son muy afectadas, pero estas mujeres no se afectan por el uso del tabaco, como tradicionalmente se asocia esta enfermedad, sino en ellas, la exposición crónica a biomasa, origina la presencia del daño pulmonar. Cabe destacar que en nuestro país el consumo de leña en algunos estados continua siendo muy alto. La muestra censal sobre condiciones de vivienda y uso de leña del XII Censo General de Población del 2000, reveló que en más de la mitad de las viviendas rurales (56.9%) sus ocupantes utilizan la leña como combustible para cocinar. En términos de personas, aproximadamente equivale a 14.5 millones. Además la afección en salud por el uso de la leña puede ser muy grave si tomamos en cuenta que en el área rural, 4 de cada 10 viviendas cuentan con un solo cuarto. Esta muestra censal identificó a los estados del sur de la república, como los más expuestos. El estudio PLATINO reveló que en un 37.5% la población mayor de 40 años de edad utiliza biomasa para cocinar. En el INER cerca de un 30% de pacientes con EPOC, acuden por la exposición al humo de leña, y más del 88% son exclusivamente mujeres.¹¹⁻¹⁸

Sobrevida.

Existen muchos estudios internacionales que indican que los pacientes con EPOC tienen una esperanza de vida más reducida en comparación a sujetos de la misma edad, y que no cursan con EPOC. En México recientemente se concluyó un estudio de sobrevida de más de 8 años de seguimiento en pacientes con EPOC.¹⁸

En esta investigación se estudiaron las características clínicas y los factores asociados a la mortalidad de los pacientes afectados tanto por el tabaco, como por el humo de leña. Aunque la afección funcional es menos grave en las pacientes con EPOC secundario a la exposición a biomasa; la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la sobrevida están afectadas en forma similar, y los factores más importantes que influyen en la sobrevida son la función pulmonar (FEV1 predicho), la edad y el índice de masa corporal. En comparación con otros estudios internacionales los pacientes mueren en tiempos similares.¹² A los 3 años de hacer el diagnóstico, el 20% de ellos ya fallecieron, a los 6 años el 30% y a los 8 años un poco más del 40%. Recientes estudios sugieren que el curso de la EPOC podría modificarse con los nuevos tratamientos que existen, tanto con broncodilatadores de acción prolongada, como con la combinación de broncodilatadores y esteroides. Una publicación señala que aunque el cambio no es estadísticamente significativo, la combinación de salmeterol y fluticasona disminuye la mortalidad de los pacientes con EPOC 2.6% más en comparación de los que solamente placebo.

Estos datos epidemiológicos nos sugieren que en nuestro país la EPOC, es un problema de salud pública mucho más serio de lo que se ha estimado, requiriéndose mayores esfuerzos encaminados a la prevención, sobre todo para que los pacientes con EPOC dejen de fumar y las mujeres dejen de exponerse a la leña.¹⁹⁻²²

Impacto socio-económico de la EPOC.

Se ha estimado en Estados Unidos, que los costos económicos anuales de la enfermedad ascienden a más de \$24 mil millones de dólares. El promedio de las hospitalizaciones se ha incrementado notablemente en fechas recientes. En los Estados Unidos en el año 2000, hubo 8 millones de consultas médicas por EPOC, 1.5 millones de visitas al departamento de urgencias y 673,000 hospitalizaciones. En el año 2002, los costos directos de la enfermedad fueron 18 mil millones de dólares y los costos indirectos fueron 14 mil millones de dólares. Es importante destacar que existe una relación directa entre gravedad de la enfermedad y los costos. Los costos de atención de un paciente con EPOC son 2.5 veces más elevados que en aquellos que no tienen esta enfermedad.^{23, 24}

Adicionalmente, entre más joven se adquiere la enfermedad más son los años de esperanza de vida perdidos, llegando a tener hasta un 60% de esperanza de vida perdida si se tiene EPOC a la edad de 45 años. En cuanto al impacto económico de la EPOC en México, un estudio de costos de atención médica atribuibles al tabaco, realizado en el año 2001 en el IMSS,

específicamente la EPOC, arroja una cifra promedio de \$73,303.00 anuales por paciente. Pero ésta puede subir hasta \$139,978.00 cuando un paciente con EPOC requiere hospitalización por una exacerbación. Como en el resto del mundo, el costo de la EPOC en México varía de acuerdo al grado de severidad. Los pacientes que se hospitalizan son los que se encuentran en estadios más severos de la enfermedad. El departamento de costos en el INER utilizando una metodología similar a la que realizó el Instituto Nacional de Salud Pública, ha generado información sobre lo que gasta el Instituto en esta enfermedad en consulta externa, hospitalización y en terapia intensiva, independientemente de la gravedad de la enfermedad. El gasto por paciente en consulta externa es de \$2,100.00; el gasto en hospitalización por día es de \$2,290.00; en urgencias es de \$3,000.00 y en terapia intensiva si un sujeto tiene EPOC muy grave, el costo puede elevarse hasta más de \$400,000. En la clínica de EPOC se dan más de 2,500 consultas al año y se hospitalizan alrededor de 350 pacientes al año. Estos datos revelan que el costo de la EPOC para estos rubros asciende a más de 13 millones de pesos, sin tomar en cuenta los gastos que se generan en terapia intensiva.²⁵⁻²⁶

Patogénesis.

La inhalación crónica de los componentes del tabaco y la inflamación parecen ser el común denominador de las diferentes hipótesis que explican los mecanismos del enfisema. La hipótesis del desequilibrio proteasa-antiproteasas es la mejor conocida. No obstante no es la única. El papel del estrés oxidativo, la apoptosis, la senescencia, el envejecimiento y la combinación de todos ellos pueden desempeñar un papel importante. El cualquier caso, el incremento de neutrófilos y macrófagos y sus productos proteolíticos así como otras moléculas presentes, rebasan las defensas antiproteolíticas y ocurre la destrucción de las fibras elásticas del pulmón.²⁷⁻³³

Mediadores inflamatorios en la patogénesis de la EPOC.

Los mecanismos patogénicos de la EPOC empiezan a comprenderse mejor, actualmente se sabe que están involucradas diferentes células y mediadores inflamatorios los cuales interactúan para generar la reacción inflamatoria de la EPOC. Entre las células identificadas en el proceso se encuentran: Macrófagos alveolares, polimorfonucleares (PMN), linfocitos T (CD8 + citotóxico) y células epiteliales.³⁵

La patogénesis actual implica la activación del macrófago y la célula epitelial, por los productos tóxicos del cigarro, humo de leña o de irritantes inespecíficos. Esta activación a su vez provoca la liberación de diferentes mediadores inflamatorios que promueven la quimiotaxis y activación de linfocitos T y PMN, incrementando el proceso inflamatorio. Entre los mediadores inflamatorios involucrados se encuentran: Leucotrieno B4, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 8 y el factor quimiotáctico de neutrófilos entre otros. La activación de PMN y macrófagos provoca la liberación de diferentes proteasas las cuales, son responsables de la

destrucción de los bronquiolos y del parénquima pulmonar. En condiciones normales, estas proteasas, son inhibidas por la $\alpha 1$ antitripsina. En las personas que desarrollan EPOC (15% de los fumadores), hay una alteración o desequilibrio de este sistema llamado proteasa/antiproteasa, lo que propicia parte del daño que se le atribuye al tabaquismo.³⁵

En la última década el análisis de biopsias bronquiales y del parénquima pulmonar obtenidos de pacientes con EPOC comparados con el de pacientes fumadores con función pulmonar normal o pacientes no fumadores, han dado pie a considerar nuevamente un rol importante en las células estructurales e inflamatorias, así como sus señalizaciones y mediadores, contribuyendo a un mejor conocimiento de la patogénesis del EPOC. En las biopsias bronquiales se ha observado que existe una cascada de eventos que llevan a la progresión de una enfermedad moderada a una severa. Los linfocitos T particularmente las células CD 8+ y los macrófagos son las células inflamatorias en los pacientes fumadores con aparentes pulmones sanos y en pacientes con EPOC moderado, mientras que los neutrófilos activados son los predominantes en EPOC severo. El número de células CD4+, CD8+ y macrófagos que expresan el factor nuclear kappa B (NF-KB), STAT-4 e IFN gamma, así como las moléculas de adhesión tipo 1 están incrementadas en la enfermedad moderada. En contraste los neutrófilos activados (células MPO) y el incremento de inmunorreactividad a nitrotirosina se desarrolla en el EPOC severo. En especímenes de biopsia obtenidos durante las exacerbaciones algunos estudios han mostrado incremento en las células T y la infiltración por granulocitos.^{36, 37.}

La proteína C (PCR) fue descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis y debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C del estreptococo pneumonie. Esta proteína pertenece a la familia de las pentatrasinas, y sus unidades se asocian para formar una unidad pentamérica estable con un peso molecular de aproximadamente 118 KD. La PCR es un factor importante dentro de los elementos de la respuesta de fase aguda debido a la rapidez en que aumenta, es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en respuesta a la liberación de citocinas por parte de los leucocitos activados, llegando a concentraciones de hasta 100 o más su valor basal.³⁸

La determinación de PCR en su versión clásica ha sido usado como un efectivo estudio de discriminación para infecciones bacterianas ocultas o para evidenciar algún grado de daño tisular, especialmente en enfermedades autoinmunes, tuberculosis, cáncer, y ha tenido además otras aplicaciones, se le ha utilizado como elemento predictor de riesgo de muerte postinfarto y en el monitoreo de la terapia antimicrobiana en la endocarditis y como marcador de la recuperación post operatoria. Sin embargo, el rediseño de la determinación de PCR con una mejora sustancial en la sensibilidad mediante el uso de nuevos ensayos de inmunoanálisis y quimioluminiscencia sumado a la automatización del test, han permitido obtener una prueba determinada "ultrasensible".³⁸

Esto ha permitido una nueva orientación en el uso de la determinación de la PCR enfocándola en varios ámbitos, incluyendo la evaluación de riesgo cardiovascular o el pronóstico

en pancreatitis aguda. Debido a este nuevo enfoque inflamatorio del EPOC se ha tratado de buscar biomarcadores que incluyen tanto exhalados (como el óxido nítrico), células inflamatorias, (recuento de linfocitos T, neutrófilos, eosinófilos), mediadores de la inflamación (citocinas, proteasas). Típicamente los marcadores para predecir exacerbación, mortalidad y efecto de tratamiento se han basado en las pruebas de función pulmonar (FEV1 o relación FEV1/FVC), sin embargo y considerando que la inflamación se encuentra aún en etapas tempranas de la enfermedad o en etapas subclínicas es necesario encontrar un biomarcador que pudiera predecir la inflamación antes que existan síntomas en el paciente y con esto prevenir exacerbaciones y mortalidad. En reportes recientes se ha relacionado una asociación entre la función pulmonar y la PCR en pacientes aparentemente sanos, encontrándose que los pacientes no fumadores y los pacientes no fumadores presentan disminución de la FEV 1 en presencia de niveles elevados de PCR.^{38, 39}

En febrero de 2007 se publicó un artículo en el cual se buscó usar la PCR como predictor de pronóstico en el EPOC. Se trata de un estudio de cohorte con un seguimiento promedio de 8 años que involucro a 1302 pacientes pertenecientes al estudio acerca del corazón de la ciudad de Copenhague. Se midió la PCR al inicio del estudio y admisión por EPOC y muerte como punto finales. Al término del estudio 185 pacientes (14%) fueron hospitalizados por EPOC y 83 pacientes (6%) murieron por EPOC. La incidencia de hospitalización y de muerte se observó incrementada en pacientes con PCR por arriba de 3 mg/L versus niveles menores de 3 mg/L con una $p < 0.001$. Después de hacer ajuste por sexo, edad, FEV1 predicho, consumo de tabaco, y enfermedad isquémica cardiaca el riesgo de hospitalización y muerte se incrementó a 1.4 (95 % de intervalo de confianza, 1.0 – 2.0) y 2.2 (1.2 - 3.9) en individuos con PCR basal mayor de 3 mg/L versus < 3 mg/L. Se concluyó que la PCR es un predictor fuerte e independiente en el pronóstico de pacientes con EPOC.⁴⁰

Diagnóstico y clasificación de la EPOC.

El primer paso para considerar el diagnóstico de EPOC consiste en interrogar la exposición a uno o varios de los factores de riesgo conocidos para adquirir la EPOC (tabaco, humo de leña, exposición laboral a polvos, humos, gases o sustancias químicas). El tiempo e intensidad de la exposición a cualquiera de estos factores va a determinar que la enfermedad se presente y también su gravedad. En relación a la intensidad de la exposición al humo de tabaco, el haber fumado intensamente por lo menos una cajetilla al día por más de 10 años, hace a una persona susceptible de presentar la enfermedad. Si además de tener un factor de riesgo el paciente presenta síntomas como disnea, y/o tos con expectoración por más de 3 meses al año por dos o más años se debe sospechar el diagnóstico y sólo se confirma con los valores que se obtienen de una espirometría después de aplicar un broncodilatador.^{41, 42}

Espirometría.

Para hacer el diagnóstico de la EPOC, es indispensable realizar una espirometría y la característica funcional esencial en estos pacientes, es la obstrucción que no es totalmente reversible al flujo aéreo. El índice espirométrico más útil es el FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la relación FEV1/FVC que en caso de obstrucción se encuentran disminuidos.¹ Los resultados que se obtienen, son evaluados comparándolos con valores de referencia apropiados para las diferentes poblaciones y dependen de la edad, la talla, el peso, género y la raza.^{43, 44}

La relación FEV1/FVC < 70% del predicho, aún si el FEV1 es > 80% del predicho, es la medición más sensible para determinar que existe obstrucción bronquial y se considera un signo temprano de obstrucción al flujo aéreo; por lo tanto, es importante que al menos se realicen dos evaluaciones de espirometría anualmente.⁴¹

Estadio.	Características.
0: En riesgo.	<ul style="list-style-type: none">• Espirometría normal.• Síntomas crónicos (tos, producción de esputo).
I: EPOC leve.	<ul style="list-style-type: none">• FEV1/FVC < 70%• FEV1 80% del predicho• Con o sin síntomas crónicos (tos, producción de esputo).
II: EPOC moderado.	<ul style="list-style-type: none">• FEV1/FVC < 70%• 50% <FEV1 < 80% del predicho• Con o sin síntomas crónicos (tos, producción de esputo).
III: EPOC severo.	<ul style="list-style-type: none">• FEV1/FVC < 70%• 30% <FEV1 < 50% del predicho• Con o sin síntomas crónicos (tos, producción de esputo).
IV: EPOC muy severo.	<ul style="list-style-type: none">• FEV1/FVC < 70%• FEV1 < 30% del predicho o FEV1 < 50% del predicho mas falla respiratoria crónica.

Además de la sintomatología y espirometría existen otros estudios que pueden lograr conjuntar el diagnóstico de EPOC, como son la radiografía de tórax, oximetría de pulso,

gasometría arterial, pletismografía y difusión de monóxido de carbono y tomografía computada del tórax.⁴¹

Diagnóstico diferencial.

En el diagnóstico diferencial de EPOC, en primer lugar se debe considerar asma, que es la otra enfermedad que ocasiona un patrón funcional obstructivo y cerca de un 10% de pacientes pueden tener características clínicas tanto de asma como de EPOC, esto quiere decir que las dos entidades pueden co-existir.⁴⁵

En nuestro país donde la tuberculosis y EPOC son dos enfermedades altamente prevalentes se debe ser muy cauteloso para realizar un diagnóstico preciso, ya que la sintomatología puede ser muy similar.⁴⁶

Tratamiento de la EPOC.

Las intervenciones prioritarias se refieren a aquellas que de manera trascendental modifican la historia natural de la enfermedad y por lo tanto, tienen un impacto en la supervivencia de estos pacientes. Estas intervenciones son: 1) dejar de fumar y/o exponerse al humo de leña y 2) el uso de oxígeno suplementario en sujetos con hipoxemia. No se debe iniciar ningún tratamiento diferente si no se han revisado y satisfecho estas dos intervenciones.^{47, 48}

Las intervenciones convenientes se refieren a las formas de abordaje farmacológico que están actualmente disponibles en el mercado y que por convención basada en evidencia, proporcionan beneficios clínicos al paciente, sobre todo al disminuir la falta de aire. Las intervenciones recomendables son aquellas que se sugiere debe formar parte del tratamiento del paciente con EPOC, sin embargo, no están disponibles en todas partes ni en todos los centros hospitalarios. Las intervenciones cuestionables, son aquellas que no han probado de manera incontrovertible, ser de utilidad en todos los pacientes. Pueden causar ciertos beneficios aislados a los pacientes y podrían contribuir en forma desapercibida al bienestar integral de los pacientes con EPOC. Las intervenciones que ameritan discusiones personales y familiares son aquellas que para llevarse a cabo requieren no solamente la opinión del médico, sino también la del paciente y la de sus familiares.⁴⁷

Broncodilatadores.

Los broncodilatadores son los medicamentos más importantes en el manejo sintomático de la EPOC, mejoran la función pulmonar, la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.⁴⁸

Los fármacos comúnmente usados en el tratamiento de la EPOC, por orden de eficacia son: los anticolinérgicos de acción prolongada (ACAP), los β_2 -agonistas de acción prolongada (β_2 AP), combinación de acción prolongada, los de acción corta de ambos grupos, y su combinación fija, y las xantinas.⁴⁷

Anticolinérgicos.

Anticolinérgicos de acción corta

El bromuro de ipratropio es el representante de esta familia debido a que en los pacientes con EPOC, el tono colinérgico de la vía aérea se encuentra aumentado en forma proporcional a la severidad de la obstrucción, durante mucho tiempo fue el fármaco de elección, por su modo de acción al lograr disminuir el tono vagal.^{49,50}

Anticolinérgicos de acción prolongada (ACAP)

A diferencia del tiempo de acción limitado de 4 a 6 hrs. del bromuro de ipratropio, el tiotropio tiene un efecto prolongado de hasta 24 horas.⁸ El tiotropio ha probado ser el broncodilatador más efectivo en pacientes con EPOC por poseer la vida media más larga que cualquier broncodilatador y prácticamente sin efectos colaterales.⁵⁰

β2 Agonistas.

β2 Agonistas de acción corta

La vía de administración recomendada es de forma inhalada ya que el efecto que se logra es la misma que la vía oral y se evitan los efectos adversos que se presentan con la administración oral (temblor, ansiedad y taquicardia) Al igual que el bromuro de ipratropio su indicación actual es como medicamento de rescate en cualquier etapa de la enfermedad.⁵²

β2 Agonistas de acción prolongada (β2 AP).

Los β2AP que existen son el salmeterol y el formoterol. Su eficacia reside en su vida prolongada (la cual es de 12 horas) y que son más selectivos (estimulan predominantemente los receptores β2)21 que los β2 agonistas de acción corta.⁵³

Uso combinado α2AP Y ACAP.

Recientemente se han realizado algunos ensayos clínicos controlados para comprobar que la combinación de tiotropio más salmeterol/formoterol es otra estrategia útil de tratamiento en casos avanzados ya que produce mejoría adicional sobre el FEV1, FVC y CI por más de 12 hrs. El incremento pico en FEV1 es de hasta 390 mL. Existe un beneficio al combinar un B2AP y tiotropio, en términos de mejoría en la obstrucción, reducción de la hiperinflación en reposo y como consecuencia disminución en el uso de salbutamol de rescate a lo largo del intervalo de 24 hrs. entre las dosis.^{54,55}

Xantinas.

A pesar de los diferentes efectos logrados, su principal problema radica en su toxicidad, pues sus efectos terapéuticos se logran con dosis cercanas a la toxicidad. Los niveles séricos de aminofilina (8-12 µg/mL) deben ser medidos en forma periódica siempre que se prescriba. De esta forma se

podrán alcanzar concentraciones terapéuticas y evitar efectos colaterales indeseables. Sin embargo, se debe mantener en vigilancia clínica a pesar de tener niveles terapéuticos porque el paciente puede presentar efectos adversos.⁵⁶

Corticosteroides (CE).

El uso de CE para el tratamiento a largo plazo se encuentra limitado a condiciones muy específicas. En la actualidad no se ha establecido un parámetro clínico o funcional para determinar qué pacientes con EPOC se beneficiarán del tratamiento con CE. Sin embargo, se considera, que entre un 15 a 30% de los pacientes con EPOC responden al tratamiento con CE y por lo tanto se beneficiarían con su uso. Existe un grupo de autores que consideran que todo paciente con obstrucción crónica de las vías aéreas y con síntomas graves debe ser incluido en el grupo de tratamiento con CE, aún cuando no haya exacerbaciones, ni tampoco se demuestre reversibilidad significativa del FEV1. Otros pacientes en quienes deben recomendarse los esteroides son aquellos que ya se encuentran bajo tratamiento con broncodilatadores y sin embargo, se les puede demostrar deterioro clínico y funcional progresivo, como por ejemplo una disminución anual del FEV1 de 80 mL o más (caída acelerada).⁵⁷⁻⁵⁹

Corticosteroides inhalados (CEI).

Las guías GOLD en el renglón del tratamiento con CE en EPOC recomiendan el uso de CEI a largo plazo en 2 circunstancias: la primera ocurre cuando se demuestra que el paciente con EPOC tiene hiperreactividad (mejoría del FEV1 basal 12% o más); la segunda es en el paciente con EPOC grave y muy grave, y que presentan más de 1 exacerbación al año. También se recomendó administrar un curso de 6 semanas a 3 meses con CEI para identificar a los pacientes con EPOC que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado con este tipo de medicamentos. GOLD menciona que se debe usar el criterio de reversibilidad con un incremento del FEV1 de 200 mL y/o del 15% en comparación con el basal, para indicar que hay una respuesta al broncodilatador, y por lo tanto, un beneficio del uso del CEI. El tratamiento regular con CEI no modifica la caída anual del FEV1 en pacientes con EPOC. Sin embargo, su administración en forma sostenida ha demostrado reducir la frecuencia de exacerbaciones, acelerar su resolución, reducir las recaídas y mejorar el estado de salud. Más recientes evidencias y metaanálisis han mostrado que el uso sostenido de CEI disminuye la mortalidad de los pacientes con EPOC aunque también aclaran que se requieren más estudios prospectivos para confirmar estas observaciones. Por otro lado, la suspensión de los CEI del tratamiento puede conducir a exacerbaciones en algunos pacientes. El efecto benéfico de los CEI en pacientes con EPOC en condición estable, se observa a largo plazo, por lo cual se recomienda utilizarlos por periodos largos.⁶⁰⁻⁶⁵

Combinación de CEI Y α 2AP.

Recientes y numerosos estudios señalan que la combinación de CEI y α 2AP podrían tener un mejor impacto. La combinación de CEI y α 2AP propician beneficios en la calidad de vida, en síntomas respiratorios, en función pulmonar, en la disminución de exacerbaciones y de la medicación de rescate, y en un estudio de cohorte histórica se concluye que mejoran la sobrevida sustancialmente. Recientemente, se concluyó el primer ensayo clínico controlado que evaluó la mortalidad a 3 años de los pacientes con EPOC. Este estudio incluye a más de 6,000 sujetos, en donde se comparó la utilidad de la combinación de salmeterol/fluticasona (50/500 μ g), contra placebo, salmeterol y fluticasona en forma separada. Aunque no se encontró una reducción estadísticamente significativa ($p = 0.052$), con respecto al placebo; la disminución de la mortalidad de 2.6%, significa una reducción del riesgo de muerte del 17.5% en tres años. Esta información sugiere que la combinación de salmeterol/fluticasona puede ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes con EPOC, para impactar en la sobrevida, pero se requieren más estudios para confirmarlo.⁶⁵

Corticoesteroides sistémicos (CES).

Los CES orales o parenterales son recomendables en pacientes con una exacerbación que amerita hospitalización, ya que su uso acorta los días de estancia hospitalaria y la gravedad de la exacerbación. En pacientes estables no se recomiendan el uso de esteroides orales a largo plazo ya que no existen estudios prospectivos que demuestren beneficios claros del tratamiento. Además, basados en el hecho de una evidencia clara de importantes efectos colaterales (miopatía, inmunosupresión, por ejemplo) y pobre evidencia de beneficios, este tipo de tratamiento no es recomendable en pacientes con EPOC estable.⁶⁵

RESUMEN.

ANTECEDENTES:

Debido a un nuevo enfoque inflamatorio del EPOC se ha tratado de buscar biomarcadores que incluyen tanto exhalados (como el óxido nítrico), células inflamatorias, (recuento de linfocitos T, neutrófilos, eosinófilos), mediadores de la inflamación (citocinas, proteasas). Típicamente los marcadores para predecir exacerbación, mortalidad y efecto de tratamiento se han basado en las pruebas de función pulmonar (FEV1 o relación FEV1/FVC). En reportes recientes se ha relacionado una asociación entre la función pulmonar y la PCR en pacientes aparentemente sanos, encontrándose que los pacientes no fumadores y los pacientes no fumadores presentan disminución de la FEV 1 en presencia de niveles elevados de PCR.

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó un estudio transversal comparativo en serie de tiempos (antes y después), prospectivo, abierto en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE. Se reclutaron 50 pacientes con EPOC de acuerdo a los criterios de diagnóstico de GOLD 2006 y se dio seguimiento durante 6 meses: de Noviembre de 2007 a Junio de 2008. Los pacientes fueron de reciente ingreso (casos incidentes) a la consulta y previa firma de consentimiento bajo información; fueron sometidos a una evaluación clínica para valorar estado general y comorbilidades. El estudio fue diseñado bajo los principios éticos basados en la Asamblea general Edimburgo Escocia, octubre 2000 y la Guía de Buenas Prácticas Médicas. Al ingreso al estudio los pacientes se les hizo una determinación basal que consistió en: espirometría), así como realización de un electrocardiograma en reposo, biometría hemática, química sanguínea y proteína C reactiva de alta resolución con método de ELISA III. y se dio tratamiento de esteroide inhalado y broncodilatador inhalado El objetivo principal del estudio fue correlacionar el incremento PCR con la disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC. Al término del estudio los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS versión 11.0. Se realizó una comparación de cada uno de los grupos con la prueba de U de Mann-Whitney para buscar diferencias entre los dos grupos. Posteriormente se realizó una correlación con rho de Spearman entre los dos grupos y así mismo se aplicó una regresión logística entre ellos para conocer la predicción de la PCR, FEV1, FVC y relación FEV1/FVC

RESULTADOS.

De los 47 pacientes que culminaron el estudio 14 fueron hombres y 33 mujeres, con un promedio de edad de 57 años y una desviación estándar de 10. Ningún paciente fue necesario retirarlo del estudio y todos entraron para el análisis final. Todos los pacientes que ingresaron tuvieron valores FEV1/FVC por debajo del 70% del valor predicho y al término del estudio solo 4 pacientes se mantuvieron con relación por debajo del 70%. En cuanto a la interpretación de los electrocardiogramas en reposo de los 47 pacientes únicamente en 4 se obtuvieron resultados anómalos. La proteína C se mantuvo alta en las dos mediciones realizadas con una mediana de 3.6 mg/dl al inicio del estudio y 2.7 mg/dl al final del mismo. Al realizar el coeficiente de correlación de Pearson entre las variables se encontró que los coeficientes no fueron estadísticamente significativos entre la PCR y los valores de función respiratoria estudiados. Sin embargo se encontró una correlación significativa estadística entre los niveles bajos de PCR y disminución de la cantidad de neutrófilos totales (0.213 con una $p=0.05$)

CONCLUSIONES.

A pesar que no se logró demostrar en el estudio el objetivo general, se observó que existe una gran concordancia entre los valores de las pruebas de función respiratoria y la PCR. Sería necesario realizar un estudio que incluyera mas pacientes y por un seguimiento mayor para poder observar el efecto de la PCR y las pruebas de función respiratoria. Otra característica importante del estudio es la mejoría en las pruebas de funcionamiento pulmonar que prácticamente tuvieron todos los pacientes con el uso combinado de broncodilatador y esteroide inhalado. La búsqueda de biomarcadores tiene que seguirse realizando ya que pueden ser predictores buenos y de bajo costo que además influirían en los costos de atención a los pacientes y lo más importante se tendría un parámetro de mejor control de su enfermedad.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio transversal comparativo en serie de tiempos (antes y después), prospectivo, abierto en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE. Se reclutaron 50 pacientes con EPOC de acuerdo a los criterios de diagnóstico de GOLD 2006 y se dio seguimiento durante 6 meses: de Noviembre de 2007 a Junio de 2007.

Los pacientes fueron de reciente ingreso (casos incidentes) a la consulta del servicio de Inmunología Clínica y Alergia al cuales se les invito a participar en el estudio, y previa firma de consentimiento bajo información; fueron sometidos a una evaluación clínica para valorar estado general y comorbilidades. El estudio fue diseñado bajo los principios éticos basados en la Asamblea general Edimburgo Escocia, octubre 2000 y la Guía de Buenas Prácticas Medicas.

Al ingreso al estudio los pacientes se les hizo una determinación basal que consistió en: espirometría (FEV1, FVC y relación VEF1/FVC), así como realización de un electrocardiograma en reposo, biometría hemática completa, química sanguínea que incluyó glucosa, urea, BUN, creatinina, sodio, potasio, calcio, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, aminotransferasas, gamaglutamiltranspeptidasa y proteína C reactiva de alta resolución con método de ELISA III (estudio realizado en el departamento de bioquímica de la facultad de medicina de la UNAM). y se dio tratamiento de esteroide inhalado y broncodilatador inhalado durante el transcurso del estudio los pacientes fueron valorados una vez por mes y se les dio cita abierta a la consulta externa del servicio o cita a urgencias en caso de requerirlo. Los pacientes eran libres de renunciar al estudio en el momento que quisieran y esto no afectaría su atención en su atención médica

El objetivo principal del estudio fue correlacionar el incremento PCR con la disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC.

Los pacientes tenían que cumplir con los criterios de ingreso, exclusión y eliminación. Tres pacientes fueron excluidos del estudio debido a que se encontró alteración en la glucosa en ayuno y se confirmo diabetes mellitus.

Los 47 pacientes restantes concluyeron el estudio y se determino al termino de 6 meses nuevamente los estudios iniciales. Al término del estudio los datos fueron vaciados en una hoja de cálculo utilizando el programa Microsoft Excel y posteriormente fueron analizados utilizando el programa SPSS versión 11.0. Se realizo Sesgo y Curtosis para ver la normalidad de los grupos, los cuales tuvieron una distribución no normal, por lo que los datos se describirán en estadística no paramétrica. Se realizó una comparación de cada uno de los grupos con la prueba de U de Mann-Whitney para buscar diferencias entre los dos grupos. Posteriormente se realizó una correlación con rho de Spearman entre los dos grupos y así mismo se aplicó una regresión logística entre ellos para conocer la predicción de la PCR, FEV1, FVC y relación FEV1/FVC.

RESULTADOS.

De los 47 pacientes que culminaron el estudio 14 fueron hombres y 33 mujeres, con un promedio de edad de 57 años y una desviación estándar de 10.

Ningún paciente fue necesario retirarlo del estudio y todos entraron para el análisis final.

Todos los pacientes que ingresaron tuvieron valores FEV1/FVC por debajo del 70% del valor predicho y al término del estudio solo 4 pacientes se mantuvieron con relación por debajo del 70%. Grafica 1 y 2.

Dentro de los parámetros de laboratorio se encontró que los pacientes mantuvieron en promedio parámetros bioquímicos en nivel normal, a excepción de la glucosa, la cual se encontró en promedio de 104 mg/dl y 106 mg/dl al inicio y final del estudio.

En cuanto a la interpretación de los electrocardiogramas en reposo de los 47 pacientes únicamente en 4 se obtuvieron resultados anómalos, todos ellos por defectos de conducción, clínicamente no significativos y que al término del estudio se mantuvieron sin cambios en el trazo electrocardiográfico.

La proteína C se mantuvo alta en las dos mediciones realizadas con una mediana de 3.6 mg/dl al inicio del estudio y 2.7 mg/dl al final del mismo. Grafica 3

Al realizar la correlación de rho de Spearman entre las variables se encontró que los coeficientes no fueron estadísticamente significativos entre la PCR y los valores de función respiratoria estudiados. Tabla 1.

Sin embargo se encontró una correlación significativa estadística entre los niveles bajos de PCR y disminución de la cantidad de neutrófilos totales (0.213 con una $p=0.05$)

Tabla 1. Coeficientes de correlación de Serman en medición final entre PCR y pruebas de función respiratoria. Junio 2007.

		FEV1	FVC	FEV1/FVC	PCR	neutros
FEV1	Serman Correlation	1	.901(**)	.587(**)	-.157	-.027
	Sig. (1-tailed)		.000	.000	.066	.397
	N	94	94	94	94	94
FVC	Serman Correlation	.901(**)	1	.204(*)	-.160	.055
	Sig. (1-tailed)	.000		.024	.061	.300
	N	94	94	94	94	94
FEV1/FV C	Serman Correlation	.587(**)	.204(*)	1	-.042	-.152
	Sig. (1-tailed)	.000	.024		.343	.072
	N	94	94	94	94	94
PCR	Serman Correlation	-.157	-.160	-.042	1	.213(*)
	Sig. (1-tailed)	.066	.061	.343		.020
	N	94	94	94	94	94
neutros	Serman Correlation	-.027	.055	-.152	.213(*)	1
	Sig. (1-tailed)	.397	.300	.072	.020	
	N	94	94	94	94	94

** La correlación es significativa 0.01

* La correlación es significativa 0.05.

FRECUENCIAS ANTES.

N	Valido	fev1	fv	Fev/fvc	Cr	gluc	Na	K	Ca	alb	Bt	Fa	ast	alt	ggt	hb	hto	leuc	neutros	linfos	monos	eos	basof	PCR	
		Perdido	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Perdido	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Promedio	0,89	14,89	0,61	0,94	112,87	141,28	4,38	9,33	4,36	0,68	95,15	27,13	28,45	43,17	15,57	48,26	6869,57	4128,30	2040,00	326,81	354,89	29,15	5,12	
	Mediana	0,83	13,90	0,61	0,90	100,00	141,00	44,00	9,40	4,40	0,60	83,00	23,00	23,00	27,00	15,30	47,40	6500,00	4000,00	1910,00	300,00	310,00	20,00	3,60	
	Desviación estándar	0,23	0,41	0,08	0,16	50,85	2,76	0,33	0,37	0,24	0,28	41,24	20,75	22,97	84,06	1,49	5,10	1876,46	1419,16	636,90	214,29	263,25	27,25	6,77	
	Percentiles	25	0,71	0,13	0,54	0,80	89,00	139,00	4,10	9,00	4,20	0,50	72,00	17,00	16,00	21,00	14,50	44,70	5700,00	3150,00	1600,00	190,00	120,00	10,00	1,20
		50	0,83	13,90	0,61	0,90	100,00	141,00	4,40	9,40	4,40	0,60	83,00	23,00	23,00	27,00	15,30	47,40	6500,00	4000,00	1910,00	300,00	310,00	20,00	3,60
		75	0,99	17,00	0,69	10,00	119,00	143,00	4,70	9,60	4,50	0,80	100,00	31,00	34,00	44,00	16,20	50,70	7400,00	4690,00	2390,00	400,00	530,00	30,00	6,00

FRECUENCIAS DESPUÉS.

N	Valido	fev1	fv	fevfv	cr	gluc	Na	K	Ca	alb	bt	fa	ast	alt	ggt	hb	hto	leuc	neutros	linfos	monos	eos	basof	PCR	
		Perdido	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Perdido	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Promedio	1,67	2,20	0,76	0,90	107,57	141,26	4,37	9,18	4,13	0,66	96,36	26,62	25,91	40,57	151,12	460,46	6703,62	3990,21	2052,77	300,43	339,15	22,55	4,28	
	Mediana	1,66	2,00	0,78	0,80	95,00	141,00	4,30	9,20	4,10	0,60	81,00	22,00	19,00	28,00	151,00	456,00	6400,00	3840,00	1830,00	290,00	260,00	20,00	2,70	
	Desviación estándar	0,65	0,77	0,12	0,18	40,32	21,92	0,33	0,31	0,25	0,30	65,61	15,87	15,59	74,57	158,02	517,77	1667,22	1288,57	788,35	192,68	282,50	12,06	5,80	
	Percentiles	25	1,19	1,75	0,69	0,80	88,00	140,00	4,20	9,00	3,90	0,50	70,00	19,00	16,00	19,00	141,00	427,00	5500,00	3140,00	1540,00	170,00	140,00	10,00	1,10
		50	1,66	2,00	0,78	0,80	95,00	141,00	4,30	9,20	4,10	0,60	81,00	22,00	19,00	28,00	151,00	456,00	6400,00	3840,00	1830,00	290,00	260,00	20,00	2,70
		75	2,08	2,69	0,85	1,00	112,00	143,00	4,50	9,50	4,30	0,70	97,00	28,00	31,00	35,00	159,00	477,00	7700,00	4650,00	2390,00	380,00	480,00	30,00	6,40

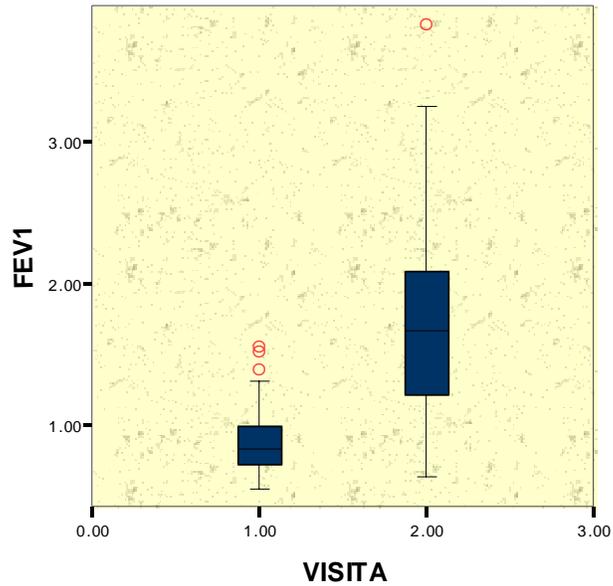


Gráfico 1. Medición de la VEF 1 antes y después de la intervención en visita inicial con promedio de 0.89 y mediana de 0.83, DE 0.23. Visita final con promedio de 1.67 y mediana de 1.66, DE 0.65

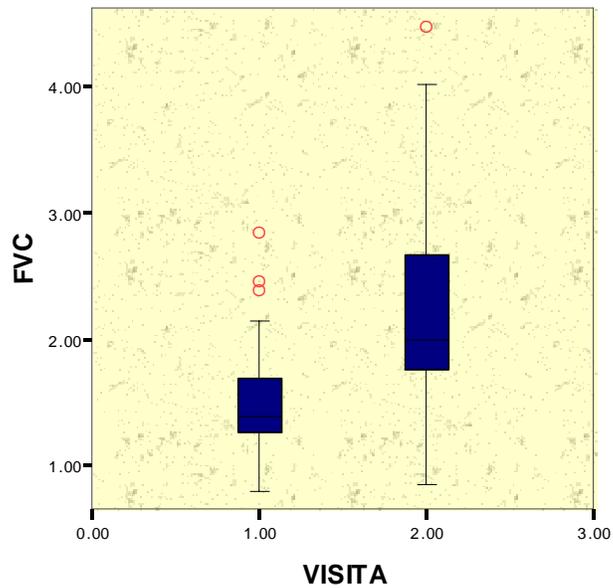


Gráfico 2. Medición de la FVC antes y después de la intervención, donde se aprecia la mejoría en los parámetros de manera importante (visita inicial con promedio de 1.48 y mediana de 1.39 (DE 0.41) y en visita final con promedio de 2.20 y mediana de 2.0 (DE 0.77)

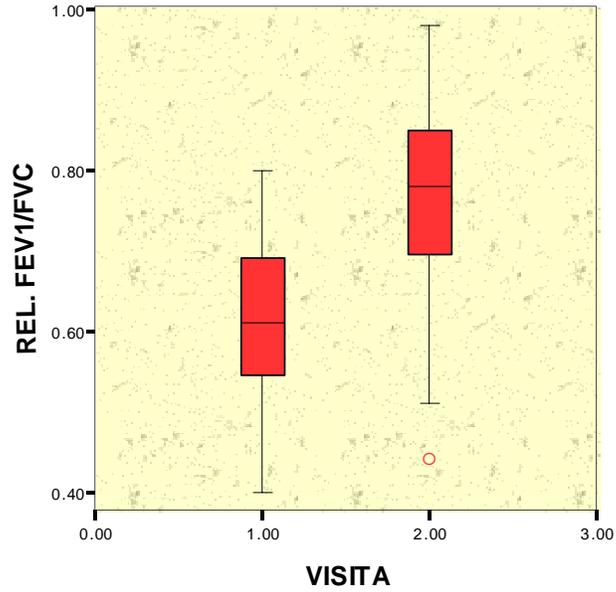


Gráfico 3. Medición de la relación FEV1/FVC antes y después de la intervención. Visita inicial con promedio de 0.61 y mediana de 0.61, DE 0.41. Visita final con promedio de 0.76 y mediana de 0.78, DE 0.12.

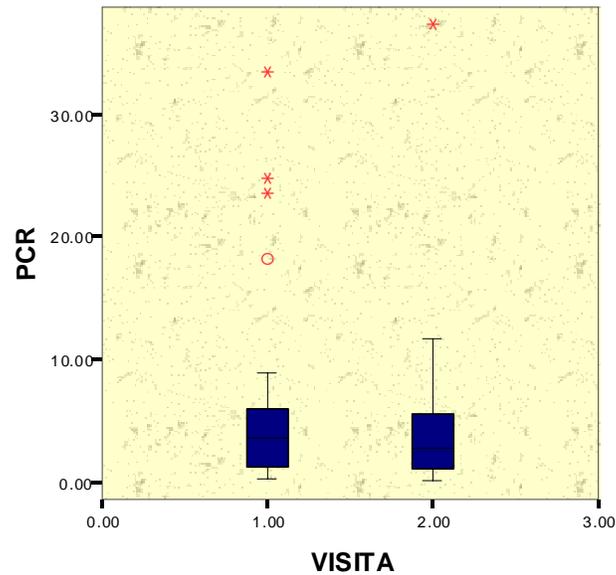


Gráfico 4. Efecto en la PCR antes y después de la intervención. Visita inicial con promedio de 5.12 y mediana de 3.6, DE 6.77. Visita final de 2007 con promedio de 4.28 y mediana de 2.70 con DE 5.8

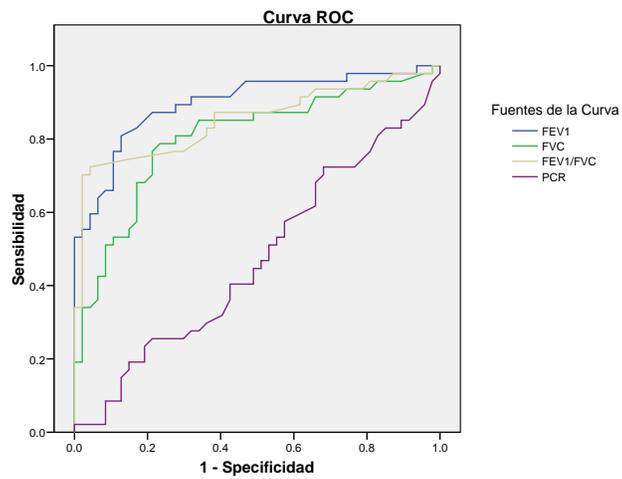


Figura: Grafico que presenta una distribución de sensibilidad en relación a los Items utilizados (FEV1, FVC, Rel. FEV1/FVC y PCR), de cómo contribuyen a evaluación de respuesta. Cabe señalar que todos los Items contribuyen con una buena sensibilidad a excepcion de PCR.

DISCUSIÓN.

En México se está llevando a cabo una transición demográfica y epidemiológica en la cual se está atendiendo tanto a pacientes con enfermedades infecciosas como a pacientes con enfermedades crónico-degenerativas y se espera que en los siguientes 20 años estas últimas sean las que predominen en el país, y con esto se aumentaría el costo de atención a pacientes.

La EPOC es una enfermedad crónico-degenerativa y con alto costo social y económico, ya que desde el inicio de los síntomas el paciente presenta una alta utilización de recursos de la salud.

El encontrar acciones preventivas aun secundarias, disminuiría de manera importante de recursos para la salud, así como una mejora importante en la calidad de vida de los pacientes, por lo que tiene que seguir siendo una línea de investigación la búsqueda de biomarcadores predictivos que disminuirían los gastos de tratamiento y hospitalizaciones por exacerbaciones de la EPOC.

A pesar de que no se logró demostrar el objetivo final del estudio, este es un estudio único en México acerca de la utilidad de biomarcadores (en este caso proteína C reactiva) de inflamación en una enfermedad con una emergencia importante en el país.

El estudio tuvo limitaciones importantes, sobre todo el tiempo de seguimiento de los pacientes y el número de los mismos.

Como se señaló en la introducción, recientemente en febrero de 2007 se ha logrado comprobar la utilidad de la proteína C como marcador de inflamación y como buen predictor de mortalidad y exacerbación de la enfermedad en un estudio europeo. El seguimiento que se dio fue de 8 años y se reclutaron más de 1000 pacientes.³⁹

Los pacientes de este estudio tuvieron una característica importante y es que durante el curso del mismo se les dio tratamiento con esteroide inhalado a dosis medias y aunque no se pudo demostrar estadísticamente las pruebas de función pulmonar mejoraron de manera importante y probablemente con un mayor seguimiento y enrolando un número mayor de pacientes se puede ver el efecto benéfico del uso de esteroide inhalado en las pruebas de función respiratoria y esto repercutir en la PCR.

Un punto débil en utilizar la PCR como marcador de inflamación es la gran cantidad de padecimientos que pueden elevarla, lo que hace que se tome con precaución su determinación, sin embargo no se tiene que usar como diagnóstica sino como un parámetro de exacerbación y/o mortalidad que tendría más utilidad.

Los pacientes estudiados tuvieron unas cifras de glucosa elevadas que inclusive eliminaron a 3 pacientes del reclutamiento por comprobarse que tenían diabetes mellitus tipo 2 y que se mantuvieron altas al término del estudio, esto podría estar explicado por que se mantuvieron con esteroides inhalados durante el seguimiento.

La única correlación que fue estadísticamente significativa se dio entre la PCR y los neutrófilos, lo cual clínicamente no tuvo traducción, tal vez la explicación de esta correlación

estaría en que en etapas avanzadas de la EPOC los neutrófilos activados predominan en el parénquima pulmonar y perpetúan el daño tisular, sin embargo se necesitaría realizar estudios en los que se involucraran otros marcadores de inflamación y/o biopsias pulmonares para corroborar esta correlación.

CONCLUSIÓN.

A pesar que no se logró demostrar en el estudio el objetivo general, se observó que existen una gran concordancia entre los valores de las pruebas de función respiratoria y la PCR. Sería necesario realizar un estudio que incluyera más pacientes y por un seguimiento mayor para poder observar el efecto de la PCR y las pruebas de función respiratoria.

Otra característica importante del estudio es la mejoría en las pruebas de funcionamiento pulmonar que prácticamente tuvieron todos los pacientes con el uso combinado de broncodilatador y esteroide inhalado.

La búsqueda de biomarcadores tiene que seguirse realizando ya que pueden ser predictores buenos y de bajo costo que además influirían en los costos de atención a los pacientes y lo más importante se tendría un parámetro de mejor control de su enfermedad.

REFERENCIAS

1. Pauwels RA, Buist S, Calverly PMA, Jenkins C, Hurd S. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
2. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200-206.
3. Global Strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Document 2006. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive lung disease. www.goldcopd.org
4. Celli BR, MacNee W, and Committee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
5. Agusti AGM. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367-370.
6. Sansores RH, Ramirez-Venegas A. Guías para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Inst Nal Enf Resp y Neuma Cir Tórax* 2003; 292: 50.
7. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
8. Gan WQ, Man SPF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
9. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, Calverley PM, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-997.
10. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American Cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
11. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implication for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316-1325.
12. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buis AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD* 2006; 3: 95-100.
13. Pawel RA, Rabe KF Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:613-620.

14. Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI). <http://www.inegi.gob.mx/lib/estadisticas.asp?s=inegi>
15. Pérez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, Chapela R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in mexican woman. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 701-706.
16. Encuesta censal del cuestionario ampliado. XII Censo de Población y vivienda 2000. INEGI. <http://www.conapo.gob.mx>
17. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velazquez A, et al. Survival of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 393-397.
18. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United Status: Data from the first national health and nutrition examination survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388-393.
19. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 75-81.
20. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P. Combined salmeterol and fluticasona in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003 8; 361: 449-456.
21. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
22. Carter R, Blevins W, Stocks J, Klein R, Idell S. Cost and quality issues related to the management of COPD. *Sem Resp Crit Med* 1999; 20: 199-212.
23. Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 133-138.
24. Foucher R, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998; 113: 1580-1587.
25. Costos en atención médica atribuibles al tabaquismo, en el IMSS Morelos. Reynales-Shigematsu LM, Juarez- Márquez SA, Valdes-Salgado R. *Salud Pública Mex* 2005; 47: 451-457.
26. Sirianni FE, Chu FSF, Walker DC. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1532-1537.
27. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2. and increased parenchymal cel death in COPD. *Chest* 2000; 117: 684-694.

28. Tuder RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart, Kasara Y, et al. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 88-97.
29. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120: 483-495.
30. Chan JY, Han X, Kan YW. Cloning of Nrfl, an NF-E2-related transcription factor, by genetic selection in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11371-11375.
31. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 313-322.
32. Barnes PJ. Molecular genetics of COPD. *Thorax* 1999; 54: 245-252.
33. Stockley RA. The role of the proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 109S-113S.
34. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patient with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-816.
35. Fabbri L, Rennard S, Leff A, et al. Advances in the understanding and future therapy of COPD. *Clin Exp Allergy* 2002;2:129-136.
36. Di Stefano A, Caramori G, Riccardolo A et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1156-1167.
37. Kharitonov S, Barnes P. Exhaled Biomarkers. *Chest* 2006; 130:1541-1546.
38. Huchon N. Reducing airways inflammation to prevent exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2005;60:1350-1356.
39. Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 250-255.
40. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
41. Pérez Padilla JR, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, et al. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(7): 317-25.
42. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822-833.
43. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55: 32-38.
44. Weder MM, Donohue JF. Role of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 221-234.
45. Gross NJ, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with in normal subjects. *Chest* 1989; 96: 984-987.

46. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 36-39.
47. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and formoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 62-66.
48. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, et al. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV1 reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 581-586.
49. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509-517.
50. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, et al. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 397-404.
51. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-339.
52. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, et al. Longterm effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1818-1823.
53. Burge PS, Calverly PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.
54. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-1909
55. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
56. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
57. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
58. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.

59. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953.
60. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 301-304.
61. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003794.
62. O'Donnell DE, Scirba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-656.
63. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson FT, Jenkins C, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
64. Spender S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702 .
65. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-1947.