

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Departamento de Posgrado**

TESIS:
**Perfil metabólico en el paciente con EPOC según
estadio de la enfermedad**

2008

Director de Tesis: Dr. Raúl H. Sansores Martínez

Realizada por Elizabeth Escobar Arriaga
Residente de Medicina Interna

Hospital Sede: Fundación Clínica Medica Sur



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

A mi Madre por su apoyo durante todo este tiempo, por su fe en mí y por el amor incondicional que en ella encuentro.

A Santos Soto por su paciencia, cuidados, pero sobre todo por hacerme feliz cada día.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl H. Sansores Martínez maestro y amigo que me introdujo en el estudio de las enfermedades respiratorias. Por su imponderable eficiencia en transformar y hacerme fácil aquello que parece inteligible. Gracias por su paciencia y enorme humanidad.

Al Dr. Oliver Pérez Bautista por su amistad, estímulo y su incondicional apoyo en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Jorge Rojas por todas las horas dedicadas para que esta tesis viera la luz.

Mi agradecimiento a todas y a cada una de las personas que de alguna forma ayudó a la realización de esta tesis.

INDICE

Introducción	6
Planteamiento del problema	9
Marco Teórico.....	10
1. Epidemiología y repercusión en el sector salud de la EPOC	10
2. Fisiopatología.....	11
2.1 Mediadores inflamatorios en la patogénesis de la EPOC.....	12
3. Criterios de estadificación de GOLD.....	13
4. Evaluación multisistémica y pronóstico de la EPOC	14
5. La EPOC: Un síndrome inflamatorio sistémico.....	15
5.1 Estrés oxidativo e inflamación sistémica en la EPOC	17
5.2 Marcadores sistémicos en la EPOC.....	20
6. Afectación sistémica o extrapulmonar en la EPOC.....	23
6.1 Sistema cardiovascular.....	23
6.2 Síndrome metabólico.....	24
6.3 Músculos periféricos	25
6.4 Anormalidades nutricionales.....	26
6.5 Anemia	27
6.6 Sistema osteomuscular.....	27
7. Manejo de la EPOC como una enfermedad compleja	28
Objetivos.....	30
Hipótesis.....	30
Justificación	31
Metodología.....	32
a) Población y diseño del estudio	32
b) Medidas antropométricas	34
c) Estatus de Fumador	34
d) Pruebas de función pulmonar.....	34
e) Muestras de sangre y análisis	34
f) Análisis estadístico.....	35
Resultados.....	36
Discusión	37
Conclusiones	41
Anexos	42
a) Tablas	42
b) Figuras.....	45
Bibliografía.....	50

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) representa un problema importante de salud pública y es una de las primeras causas de morbi-mortalidad en países en vías de desarrollo y desarrollados. En el año 1990 se reportó como la sexta causa de muerte y en el 2000 ocupó el cuarto lugar a nivel mundial. Para el 2020 se predice que el EPOC será de las tres primeras causas de muerte en el mundo (1-3). Este panorama propiciara que la importancia de la EPOC, tanto en términos absolutos como relativos, sea aún mayor.

Durante muchos años a la EPOC, se le consideró como una enfermedad irreversible, confinada al aparato respiratorio, en la cual los pulmones se encuentran con una alteración en el flujo respiratorio, con respuesta inflamatoria anormal a partículas o gases nocivos, de carácter francamente progresivo (4-5), y por tanto, existían pocas esperanzas terapéuticas, basándose en un manejo inadecuado que en la mayor parte de los casos se limitaba a un control de síntomas en las fases avanzadas. Posteriormente con el advenimiento de los criterios de estadificación de EPOC basados en el VEF1 (GOLD) (6), el enfoque terapéutico tuvo por objetivo una simple mejoría en el VEF1. En la práctica clínica, es habitual encontrar pacientes con EPOC que, con valores similares de VEF1, presentan diferentes patrones de deterioro funcional, diferentes manifestaciones clínicas, un número variable de exacerbaciones y distinta calidad de vida. Parte de esta variabilidad podría estar relacionada con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, que no pueden ser valoradas de forma adecuada con el VEF1. Afortunadamente, durante los últimos años se está empezando a superar esta corriente nihilista y numerosos estudios nacionales e internacionales nos han permitido conocer mejor la situación de la EPOC como una entidad compleja y difícil de elucidar.

Actualmente sabemos que la EPOC no es sólo una enfermedad pulmonar, sino que esta asociada con un amplio espectro de manifestaciones clínicas sistémicas que no se relacionan necesariamente con el grado de obstrucción pulmonar. Este aspecto ha sido abordado por el grupo de Celli y cols. (7) quienes han propuesto un nuevo sistema de estadificación que incorpora, además del VEF1, el grado de disnea, la prueba de caminata en 6 minutos y el índice de masa corporal. Esta clasificación, rescata dos parámetros (la distancia caminada en seis minutos y el índice de masa corporal) que evidencian los efectos sistémicos de la enfermedad.

Existen sólidas evidencias que permiten asumir la existencia de la respuesta inflamatoria sistémica en la EPOC aún en etapas muy tempranas, y su presencia es un factor de riesgo para la aparición de múltiples complicaciones como la arteriosclerosis, caquexia, anorexia, osteoporosis y disfunción muscular esquelética (8).

Las causas específicas de muerte en pacientes con EPOC reportadas en las series de estudios son; cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares en pacientes con EPOC leve a moderado, mientras que en las etapas avanzadas la insuficiencia respiratoria es la causa predominante (9-12). Es bien conocido que los pacientes con EPOC tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares (aterosclerosis, enfermedad isquémica, infarto cardíaco y muerte súbita) independientemente de otros factores de riesgo, que en parte puede estar relacionada con la inflamación sistémica que produce la enfermedad, sin embargo los mecanismos responsables de esta asociación aún no son claramente conocidos (13-16).

Por este motivo, es necesario realizar estudios que determinen si la gravedad de la obstrucción es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular o si este riesgo está condicionado por otros elementos asociados. Hasta la fecha, las complicaciones sistémicas de la EPOC se han asociado a fases muy

evolucionadas de la enfermedad. El reto actual es conocer si el componente sistémico y los marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular pueden ser clínicamente relevantes desde fases iniciales, evaluando su comportamiento según el estadio de la enfermedad. Este conocimiento permitirá instaurar medidas tempranas para abordar a la EPOC como una enfermedad con múltiples componentes (pulmonar, perceptiva y sistémica), que mejore la calidad de vida y disminuya la morbi-mortalidad de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica ocupa los primeros lugares de morbi-mortalidad en nuestro país que repercute en costos altos en el sector salud. El tratamiento se basa principalmente en mejoría de los síntomas de origen pulmonar, sin embargo con el advenimiento del concepto de esta enfermedad como un síndrome sistémico y su repercusión en las enfermedades de origen cardiovascular, existe la necesidad de conocer claramente el comportamiento de los marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular según el estadio de la enfermedad en una población mexicana.

MARCO TEÓRICO

1. Epidemiología y repercusión en el sector salud de la EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la cuarta causa de muerte. La carga asistencial que representa esta enfermedad aumenta progresivamente, tanto en el número de ingresos hospitalarios como en las visitas en el Servicio de Urgencias, especialmente en los grupos socioeconómicos menos favorecidos (2). Las estimaciones globales de mortalidad realizadas en 1990 (2) se han actualizado recientemente (3) y reiteran que la EPOC, que era la quinta causa de muerte en 1990, ya es la cuarta desde 2000 y pasará a ser la tercera en 2020. En México como en los demás países de Latinoamérica, la EPOC es una enfermedad sobresaliente por su morbi-mortalidad, sin embargo permanece subdiagnóstica y poco reconocida como un problema de salud pública. La prevalencia calculada para México por el reporte de PLATINO y de acuerdo al criterio de GOLD es de 7.8% en personas mayores de 40 años de edad (17). 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 (18).

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 (19). Como ocurre con otras enfermedades crónicas relacionadas con el tabaco, la distribución de la EPOC depende fundamentalmente de 2 factores: de los efectos relacionados con la exposición tabáquica y del envejecimiento paulatino de la población. Por este motivo resulta lógico prever que en México asistiremos a una verdadera epidemia de EPOC durante los próximos años,

epidemia definida como un número de casos en el espacio y en el tiempo superior a lo esperado.

Se ha estimado en Estados Unidos, que los costos económicos anuales de la enfermedad ascienden a más de 24 mil millones de dólares (20). 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 a departamento de urgencias y 673,000 hospitalizaciones (21). 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 la enfermedad (21).

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 (22), específicamente la EPOC, arroja una cifra promedio de 73,303 pesos anuales por paciente, pero esta puede subir hasta 139,978 cuando un paciente con EPOC requiere hospitalización por una exacerbación. 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, el gasto en hospitalización por día es de 2,290, en urgencias es de 3,000 y en terapia intensiva si un paciente tiene EPOC grave, el costo puede elevarse hasta más de 400,000.

2. Fisiopatología

La inflamación de las vías aéreas y el parénquima pulmonar tiene, sin duda un papel relevante en la patogénesis de la EPOC. El humo del cigarro, es el

proveedor de los desencadenantes de la inflamación. Se pueden identificar 3 regiones anatómicas que explican, no solamente el cuadro clínico de la EPOC, sino todo el espectro de su clasificación. La primera región es la de los bronquios mayores y aquéllos cuyo calibre es mayor de 2 mm y su afección explica los síntomas de la bronquitis crónica como tos crónica y expectoración. El daño de la vía aérea pequeña que se refiere a los bronquios menores de 2 mm explica la mayor parte de la limitación del flujo aéreo en ausencia de enfisema, mientras que la destrucción del parénquima pulmonar, mejor conocida como enfisema, explica la limitación del flujo aéreo que no es debida a lesión de la vía aérea pequeña (23). Las dos últimas explican la disnea que acompaña al paciente con EPOC. Sin embargo, se requieren estudios para determinar el daño de cual región se asocia más a la sensación de falta de aire que aflige al paciente con EPOC. Independientemente de la región afectada, la inflamación está presente desde el principio de la enfermedad. Los cambios inflamatorios que se observan como parte de la respuesta inflamatoria inmune innata y adaptativa de la EPOC es una muestra de ello.

Dependiendo de la susceptibilidad que cada uno de los fumadores tiene al humo del cigarro, el sujeto puede desarrollar simplemente bronquitis crónica o bien progresar a limitación del flujo aéreo asociada a enfermedad de la vía aérea pequeña o enfisema (23). Las recientes aportaciones de Hogg y colaboradores (24) sugieren que en la medida que la EPOC empeora, de acuerdo a la clasificación del Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), incrementan también las evidencias de inflamación histológica en la vía aérea.

2.1 Mediadores inflamatorios en la patogénesis de la EPOC

Los mecanismos patogénicos de la EPOC empiezan a comprenderse mejor (25). Actualmente se sabe que están involucradas diferentes células y mediadores

inflamatorios los que 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.

La patogénesis actual implica la activación del macrófago y la célula epitelial (26), 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 α 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 (26).

3. Criterios de estadificación de GOLD

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 indicador espirométrico más útil es el VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la relación VEF1/CVF que en caso de obstrucción se encuentran disminuidos (6). 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 (27, 28).

La relación VEF1/CVF < 70% del predicho, aún si el VEF1 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 (6); por lo tanto, es importante que al menos se realicen dos evaluaciones de espirometría anualmente. La clasificación de la EPOC más reciente de acuerdo al grado de severidad de deterioro funcional del GOLD se muestra en el cuadro 1 (6).

Grado	Función Pulmonar VEF1/CVF<70%
I - Leve	VEF1 ≥ 80%
II - Moderado	VEF1 ≥ 50 y < 80% del predicho
III - Severo	VEF1 ≥ 30 y < 50% del predicho
IV- Muy severo	VEF1 < 30%, o < 50% del predicho con presencia de insuficiencia respiratoria (PaO ₂ < 60 mmHg) y/o presencia de Cor pulmonale.

Cuadro 1. Clasificación de la severidad funcional de la EPOC según GOLD.

4. Evaluación multisistémica y pronóstico de la EPOC

Debido a que la EPOC es una enfermedad multisistémica, todo médico deberá asegurarse que en la evaluación inicial del paciente se midan variables pulmonares y extrapulmonares. Es así como la determinación del VEF1, en conjunto con la evaluación de la disnea medida con la escala del Medical Research Council (MRC), el índice de masa corporal, y la capacidad de ejercicio (medida a través de una caminata de 6 minutos), han permitido determinar el componente pulmonar y sistémico. Cabe destacar además que estos parámetros

en su conjunto han permitido elaborar un índice pronóstico de la enfermedad, este índice se denominó BODE. (7)

Los resultados de este estudio reportaron que este índice de multi-dominios, tiene mayor precisión para predecir mortalidad que medir el VEF1 en forma aislada. Con este índice (BODE), a mayor puntuación obtenida, peor pronóstico (7) ver Cuadro 2.

Variable	Puntos			
	0	1	2	3
VEF ₁ (% del predicho)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia andada en 6 min (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Disnea (escala del MRC)	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal (kg/m ²)	≥ 21		< 21	

Cuadro 2. Variables y puntaje del índice de BODE

Se suma el porcentaje de todas las variables obtenidas. El rango de valores es de 0-10 puntos. A mayor puntaje, peor pronóstico (> 7)

5. La EPOC: Un síndrome inflamatorio sistémico

A diferencia de otros procesos relativamente bien caracterizados como el asma bronquial, la EPOC es un trastorno heterogéneo ya que sus lesiones pueden afectar de forma variable a las vías aéreas y al parénquima pulmonar. Aunque las principales líneas de investigación se han centrado en estas alteraciones, responsables de la obstrucción crónica al flujo aéreo, las manifestaciones clínicas y, posiblemente la patogenia, podrían no depender exclusivamente de los cambios inflamatorios y estructurales que acontecen en el pulmón. De hecho, se ha propuesto que ciertas lesiones que pueden observarse en la EPOC podrían estar

mediadas por mecanismos hemat6genos e inmunol6gicos (29). Adicionalmente, y de forma especialmente evidente en fases avanzadas de la enfermedad, es posible observar manifestaciones sist6micas que participan en modificar el fenotipo de la enfermedad (30,8). La normativa GOLD, hace referencia a los efectos sist6micos de la EPOC, bas6ndose en la presencia de estr6s oxidativo, incremento de citocinas circulantes y activaci6n de c6lulas circulantes. Desde un punto de vista cl6nico, los efectos sist6micos como caquexia(31), disfunci6n muscular esquel6tica (32-34), hipertensi6n, diabetes (35-37), enfermedad de las arterias coronarias (38-40), insuficiencia card6aca (41), infecciones pulmonares (42-46), c6ncer (47,48), enfermedades vasculares pulmonares (49) anemia y depresi6n contribuyen a limitar la capacidad al ejercicio de estos pacientes, favorecen el deterioro de su estado de salud y su presencia se traduce en un peor pron6stico (50) (Figura 1). Aunque los criterios de estadificaci6n de EPOC establecidos por GOLD siguen estando basados en el VEF1, en sus recomendaciones ya se ha incorpora el estudio de los valores gasom6tricos y de los s6ntomas (51). M6s recientemente, la importancia de las manifestaciones sist6micas de la EPOC ha quedado ratificada en la definici6n de EPOC de la normativa ERS/ATS (52).

Aunque actualmente nadie discute la existencia de “un componente sist6mico de la EPOC” a6n existen m6ltiples interrogantes sobre su importancia real en el curso evolutivo de la enfermedad, se necesitan estudios que clarifiquen si estos fen6menos participan en la progresi6n de la enfermedad o si son consecuencias de la misma, en muchos casos favorecidos por factores colaterales como el sedentarismo o la presencia de insuficiencia respiratoria. Tampoco se conoce c6mo interact6an los trastornos sist6micos y los localizados en el pulm6n y cual es su papel en la aparici6n de complicaciones.

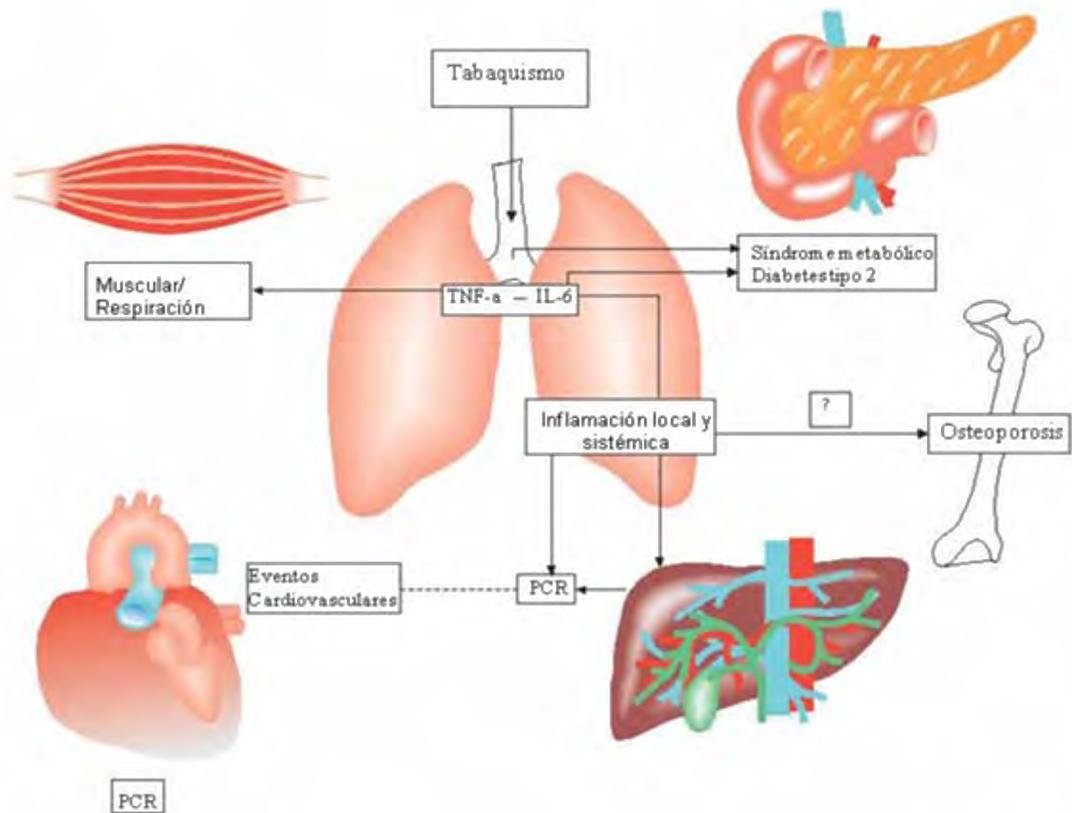


Figura 1. Efectos sistémicos de la EPOC.

5.1 Estrés oxidativo e inflamación sistémica en la EPOC.

La evidencia científica de la presencia de una inflamación crónica sistémica de bajo grado en la EPOC es muy reciente, y se basa en estudios que demuestran unos valores aumentados de estrés oxidativo, de los mediadores y de las células inflamatorias en la circulación periférica. Esto fue consolidado por Gan et al (53) en un meta-análisis de los artículos publicados sobre marcadores inflamatorios sistémicos en la EPOC estable (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α],

interleucina [IL]-6, IL-8, proteína C-reactiva [PCR], fibrinógeno y leucocitos), que mostró que sus valores séricos estaban aumentados respecto a la población normal.

Una de las teorías propuestas para explicar la patogenia de la EPOC es la existencia de un desbalance entre oxidantes y antioxidantes a nivel pulmonar (54). Este desbalance también puede observarse a nivel sistémico. La inflamación sistémica de bajo grado es el fenómeno de “derramamiento” que ocurre sobre la circulación sistémica como consecuencia del intenso proceso inflamatorio que sucede en la vía aérea, el parénquima y la circulación pulmonar de los pacientes con EPOC. Los mediadores inflamatorios y productos del estrés oxidativo, originados en el pulmón son liberados a la circulación sistémica por la circulación pulmonar, y van a activar a los leucocitos de la sangre periférica. La principal fuente de compuestos oxidantes son los leucocitos que existen en sangre periférica y en los espacios aéreos, y los contaminantes ambientales, en especial, del humo del tabaco (55). Esta carga oxidativa, unida a la que procede de los neutrófilos secuestrados en la vasculatura pulmonar produce un descenso en la capacidad antioxidante plasmática en fumadores y en pacientes con EPOC agudizado (56). Los pacientes con EPOC presentan estrés oxidativo en su circulación sistémica, que se hace especialmente manifiesto durante las exacerbaciones (56, 57). Sin embargo, a pesar de que se han descrito múltiples datos apoyando la existencia de estrés oxidativo sistémico, no se ha podido demostrar de forma convincente una relación causal entre el deterioro funcional y la capacidad antioxidante, tanto en fumadores como en pacientes con EPOC (59).

Sí se ha demostrado una relación causal entre el estrés oxidativo, TNF- α y de la malnutrición y la pérdida de masa muscular (60, 61), lo que apoya su participación en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La importancia de la inflamación en la EPOC se puede observar en la relación directa que existe entre la severidad de la enfermedad y la intensidad de la respuesta inflamatoria. Un

aspecto especialmente relevante es que la inflamación pulmonar persiste después del abandono del tabaco. En la sangre periférica de pacientes con EPOC, numerosos estudios han demostrado alteraciones en varias células inflamatorias, especialmente en neutrófilos y linfocitos. Los neutrófilos de estos pacientes presentan una mayor capacidad proteolítica y quimiotáctica. Además *in vitro* producen más compuestos oxidantes, tanto en situación basal como tras estimulación. A diferencia de lo que ocurre en el pulmón, donde es característico encontrar un cociente CD4+/CD8+ reducido, los resultados en sangre periférica son muy heterogéneos entre sujetos fumadores, controles sanos o pacientes con EPOC. También se han descrito disfunciones en la actividad citocromo oxidasa de los linfocitos, pero su importancia real no está establecida (62).

Además del componente celular, existen mediadores liberados por las células inflamatorias activadas, que junto al estrés oxidativo contribuyen a amplificar esta respuesta. El perfil de citocinas más característico del esputo de los pacientes con EPOC está caracterizado por un incremento en los niveles de IL-6, IL-1beta, TNF-alfa e IL8. En lavado broncoalveolar se ha descrito un incremento de estos mediadores en fumadores respecto a no fumadores (63). En sangre periférica de pacientes con EPOC, diversos estudios han descrito un incremento de citocinas circulantes o proteínas que actúan como reactantes de fase aguda (64). Los hallazgos más consistentes son un incremento de compuestos proinflamatorios como el TNF-alfa (y sus receptores TNFR-55 y TNFR- 75), la interleucina 8, y la interleucina 6. Durante el curso evolutivo, los procesos inflamatorios alcanzan una dimensión sistémica y afectan territorios extra-pulmonares como la musculatura esquelética, contribuyendo al deterioro de la actividad física y de la calidad de vida. No se conoce si el incremento en estos mediadores depende de una acción directa del tabaco, si proceden del componente inflamatorio pulmonar o si son una simple consecuencia de la EPOC. A pesar de estos interrogantes algunos mediadores de inflamación podrían ser marcadores de gravedad (IL- 8) o de la

disfunción muscular (TNF alfa), aunque de momento son hipótesis de trabajo que necesitan ser contrastadas.

Recientemente, Cosío y Agustí (65) formularon la hipótesis de que la respuesta adaptativa inmunológica a epítomos alterados es un componente esencial en el proceso patológico sistémico de la EPOC. El humo de tabaco y la colonización bacteriana crónica se han reconocido como fuente de epítomos y antígenos que causarían la proliferación de células B y T con producción de anticuerpos que mantendrían la inflamación y el proceso autoinmunitario. Es también lógico plantear que las células circulatorias de individuos predispuestos genéticamente a desarrollar una respuesta inflamatoria amplificada son más susceptibles a los efectos del humo del cigarrillo. La evidencia sugiere que esta respuesta es modulada por la carga genética (66). Las alteraciones genéticas más estudiadas y comunes son los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) que pueden causar cambios en la función o producción de la proteína que codifican.

5.2 Marcadores sistémicos en la EPOC

Proteína C-reactiva.

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado. En la EPOC estable se han observado concentraciones elevadas de PCR que se correlaciona con el mayor grado de obstrucción de la vía aérea (67,68), se eleva durante las exacerbaciones (69) y puede disminuir por efecto de los corticoides orales o inhalados (70). Además, se ha demostrado que los niveles elevados de PCR se correlacionan positivamente con el grado de disnea, la hipertensión pulmonar e inversamente con la PaO₂, la calidad de vida y los aspectos sistémicos de la enfermedad, como son la capacidad de ejercicio y el porcentaje de masa muscular o el índice de masa corporal (68, 71). Además, datos recientes de cohortes

poblacionales demuestran que sus valores predicen la mortalidad global y cardiovascular, fundamentalmente en pacientes con obstrucción leve-moderada al flujo aéreo (72). A pesar de las evidencias disponibles para postular a la PCR como un marcador sérico de la inflamación sistémica en la EPOC, se necesitan trabajos adicionales que confirmen esta hipótesis. Por último, datos preliminares sugieren la posibilidad de una influencia genética en los valores de PCR y que uno de los genes candidatos podría ser el de la proteína B del surfactante (73).

Familia de los factores de necrosis tumoral

– TNF- α .

Es producido principalmente por los monocitos y los macrófagos. Los valores elevados de TNF- α se han hallado en biopsias bronquiales, lavado broncoalveolar, esputo inducido y suero periférico de pacientes con EPOC. La relación entre este marcador inflamatorio y los efectos sistémicos de la enfermedad se han demostrado, particularmente, en pacientes con bajo peso, pérdida de masa muscular e hipertensión pulmonar (65-71). El TNF- α desempeña un papel fundamental en la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B, el cual es el “elemento llave” en la producción de citocinas inflamatorias. Los SNP del gen promotor del TNF- α más estudiados en pacientes con EPOC han sido el 308G/A y el 238G/A. El primero se ha asociado a la presencia de EPOC en poblaciones asiáticas, sin poder ser replicado en poblaciones europeas. Se desconoce si la presencia de esos SNP se correlaciona con valores más elevados de TNF- α circulante.

– TNF- β .

La linfoxina- α (o TNF- β) es una proteína soluble secretada fundamentalmente por los linfocitos activados y se cree que actúa como modulador de la respuesta inmunitaria. Sus concentraciones séricas están elevadas en pacientes con EPOC

y bajo peso (60). No obstante, diferentes estudios del SNP 252A/G no han observado una asociación con la presencia de EPOC o con la pérdida de función pulmonar.

– *Receptores solubles de TNF (sTNF-R55 y sTNFR75).*

Valores séricos elevados de ambos receptores se encontraron en pacientes con bajo peso, pérdida de masa muscular e intolerancia al ejercicio (60). En la actualidad, no existen evidencias de que el SNP del TNF-R55 (36A/G) y del TNF-R75 (587T/G) esté relacionado con la EPOC.

IL-6

Algunos estudios han demostrado que las concentraciones de IL-6 están elevadas en el esputo inducido, el lavado broncoalveolar y en el condensado del aire exhalado de pacientes con EPOC, fundamentalmente, durante las exacerbaciones. Los monocitos de estos pacientes liberan mayor cantidad de IL-6 en respuesta al estímulo con lipopolisacáridos. También sus niveles séricos elevados se asocian al bajo peso, a la pérdida de masa muscular y en respuesta al ejercicio (74). Al igual que sucede con los valores de PCR, los valores de IL-6 disminuyen en respuesta a corticoides inhalados o sistémicos.

De los SNP más estudiados en relación con el gen promotor de la IL-6 (–174G/C, –572G/C, –597G/A), sólo el SNP –174G/C se ha estudiado en pacientes con EPOC, y si no se encontraron asociaciones significativas.

IL-8

Esta proteína es un importante mediador inflamatorio responsable de la migración y activación pulmonar de los neutrófilos. Su transcripción está regulada, fundamentalmente, por el TNF- α , lo que le proporcionaría un importante papel en

los efectos sistémicos de la enfermedad. Hasta el momento se han descrito niveles aumentados de IL-8 especialmente durante las exacerbaciones y en aquellos pacientes con pérdida de peso o masa muscular (60). En un estudio reciente, Mahler et al (75) demostraron que el tratamiento con anticuerpos anti-IL-8 (ABX-IL 8), durante 6 meses, en un grupo de pacientes con EPOC moderada y severa, era seguro y bien tolerado. Se observó una mejoría de la disnea, pero no se objetivaron cambios significativos en la capacidad de ejercicio, la función pulmonar o el estado de salud. El SNP más estudiado del gen que codifica la IL-8 es el -251T/A, pero, hasta el momento, no se ha encontrado asociación con la presencia de la enfermedad o su progresión.

6. Afectación sistémica o extrapulmonar en la EPOC

6.1 *Sistema cardiovascular*

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de mortalidad en la EPOC, fundamentalmente, en pacientes con enfermedad leve a moderada (76). La EPOC aumenta de manera independiente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular: arteriosclerosis, ictus, insuficiencia cardíaca (RR = 4,09), arritmias (RR = 2,81) e infarto agudo de miocardio (RR = 1,51) (77). Padecer una EPOC aumenta de manera independiente el riesgo de mortalidad cardiovascular entre 3 y 4 veces (78).

A pesar de la estrecha asociación existente entre estas dos enfermedades (que tienen al tabaquismo como factor de riesgo común), no se conoce aún con exactitud los mecanismos patológicos que las relacionan. Algunos estudios apoyan la hipótesis de que la existencia de una inflamación crónica de bajo grado, en los pacientes con EPOC, favorece la formación de placas de ateroma. Moléculas como la PCR podrían estar involucradas en el proceso de amplificación de la respuesta inflamatoria junto con el aumento de la producción de citocinas, la

activación del complemento y la captación de moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos creando el nicho para la adhesión de leucocitos al endotelio (79).

6.2 Síndrome metabólico: (Hipertensión, Diabetes Mellitus y Dislipidemia)

En múltiples estudios se ha comprobado que el aumento de los valores séricos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se asocia a una elevación de las cifras sanguíneas de la PCR, así como a un incremento del riesgo de muerte cardiovascular, daño al miocardio, accidente isquémico transitorio y hospitalización por angina inestable (80). Del mismo modo, en sucesivos trabajos también se han demostrado la eficacia y la seguridad de los fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) en la reducción de los valores séricos de la PCR y, con ello, del riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular (81). El tabaco disminuye, como se ha señalado antes, las concentraciones séricas del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y aumenta las del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad, con lo que favorece la aparición de accidentes cardiovasculares. (82) Las estatinas, como fármacos hipolipemiantes, se emplean para prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares (83,84), pero además tiene otros efectos importantes, entre los que se incluyen su capacidad para aumentar la síntesis del óxido nítrico y de las prostaciclina, para inhibir la trombogénesis y para reducir la respuesta inflamatoria.

La respuesta inflamatoria sistémica puede también explicar porque los pacientes con EPOC tienen un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (85). Varios marcadores de inflamación pueden predecir el desarrollo de diabetes o alteraciones en la glucosa, como el fibrinógeno, la cuenta de leucocitos y la disminución en suero de albúmina predicen el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (86, 87). La Diabetes esta asociada independientemente con disminución de la

función pulmonar, que junto con la obesidad contribuye a la severidad en el EPOC (86).

6.3 Músculos periféricos

Existe una importante información sobre anomalías estructurales, funcionales y metabólicas en los músculos esqueléticos de los pacientes con EPOC (88- 91). Algunos estudios han descrito una disminución de la fuerza y de la resistencia de los músculos esqueléticos en pacientes con EPOC, siendo los miembros inferiores los más afectados. También se ha descrito que la disminución de la fuerza muscular es proporcional a su masa y se relaciona con el compromiso respiratorio, la capacidad de esfuerzo y la utilización de recursos sanitarios (88-90). Es probable que la alteración estructural más relevante sea el cambio en la distribución de las fibras (92). A diferencia de los sujetos normales, los pacientes con EPOC tienen una mayor proporción de fibras tipo II, principalmente IIb, menor proporción de fibras tipo I, disminución en el área promedio de las fibras, así como del número de capilares (93,94).

La actividad de las enzimas oxidativas (citrato sintetasa, II-hidroxy-acil-CoA-deshidrogenasa, etc.) también se encuentran alteradas. Los hallazgos sugieren un cambio del metabolismo aeróbico oxidativo hacia el glucolítico anaerobio. Sin embargo, el análisis de la actividad de la enzima glucolítica (LDH) ha mostrado resultados variables. (95, 96) Existen cinco tipos de isoenzimas de LDH y es posible que el total de esta enzima no esté alterado, pero sí el patrón de distribución de las isoenzimas. Los datos disponibles indican que las alteraciones de los músculos periféricos en EPOC se deben a un complejo proceso de origen multifactorial, en el que probablemente participan factores como la hipoxia, el desacondicionamiento físico, las anomalías nutricionales, los fármacos y el desarrollo de un proceso inflamatorio sistémico.

En la EPOC se han observado valores elevados de mediadores inflamatorios y es posible que la inflamación sistémica contribuya en la disfunción de los músculos esqueléticos por sus efectos adversos sobre la proteólisis muscular (97,98). Las anomalías nutricionales también se han asociado con el compromiso de la masa muscular y la síntesis de proteínas. Estudios recientes sugieren la presencia de alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico (NO) muscular en esta enfermedad (99,100) El NO es una molécula que, a concentraciones bajas, participa en la regulación de procesos fisiológicos; sin embargo, a concentraciones elevadas, tiene gran capacidad oxidante y puede producir lesión celular. En la EPOC existen evidencias que sugieren la presencia de un proceso inflamatorio local y estrés oxidativo asociado a las alteraciones de los músculos esqueléticos (100).

6.4 Anormalidades nutricionales

En la EPOC, la depleción nutricional puede empeorar el pronóstico. Su prevalencia es variable y está relacionada con el método de evaluación nutricional y las características de la población estudiada. El deterioro nutricional en EPOC está, aparentemente, determinado por las alteraciones en la ingesta calórica, la composición corporal y el incremento del metabolismo basal. Schols et al. (101), observaron que la pérdida de peso en estos enfermos está principalmente condicionada por la pérdida de masa magra o muscular, y en menor proporción por la disminución de la masa grasa. Tradicionalmente, se ha indicado que la presencia de síntomas podría afectar a la ingesta dietética en estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad, se cree que la disminución de la ingesta calórica no es muy prominente, excepto en los períodos de exacerbación. En contraste, se dispone de evidencias que indican un incremento del metabolismo basal y de los requerimientos metabólicos que, con frecuencia, no se acompañan de un aumento proporcional en la ingesta calórica. Las causas de este aumento son todavía inciertas y se especula con que la presencia de una respuesta inflamatoria

sistémica, a través de mediadores como el TNF- α , puede ser uno de los mecanismos principales.

6.5 Anemia

Aunque la EPOC se asocia tradicionalmente a policitemia, evidencias recientes, provenientes de estudios en poblaciones seleccionadas, sugieren la presencia de anemia crónica en el 10-15% de los pacientes, en particular en aquellos con enfermedad más grave (102-106). No se dispone de datos provenientes de estudios epidemiológicos que informen sobre la prevalencia de este problema en pacientes con EPOC.

Los mecanismos que influyen en el desarrollo de la anemia en la EPOC están pobremente estudiados. Los datos indican una relación con el proceso de inflamación sistémica y la interferencia de ésta a diferentes niveles de la hematopoyesis. Al igual que en otras manifestaciones sistémicas, es probable que en la patogenia de la anemia participen otros factores como la malnutrición, las pérdidas hemáticas de origen digestivo, el tabaquismo y los fármacos.

Tres estudios recientes demuestran la importancia pronóstica de la anemia en la EPOC, también se asocia a otras consecuencias clínicas, como la disnea y la capacidad de ejercicio (104-106). Son necesarios estudios adicionales que permitan aclarar la etiopatogenia de estos hallazgos y los beneficios de una intervención terapéutica dirigida a corregir la anemia.

6.6 Sistema osteomuscular

La osteoporosis es un problema frecuente en pacientes con EPOC. En 62 pacientes con enfermedad severa, Jorgensen et al., (108) observaron que el 68% de los sujetos tenía osteoporosis u osteopenia. Los resultados de este estudio

indican que el uso de corticoides, por sí solo, no pudo explicar la aumentada prevalencia de osteoporosis en este grupo de pacientes.

Existen datos que asocian la pérdida de la densidad mineral con la pérdida de masa magra (109) y cabría la posibilidad de especular con la participación de mecanismos comunes en la patogenia de ambos problemas. Es probable que la osteoporosis en estos enfermos sea también de origen multifactorial, a la que contribuirían mecanismos como el desuso, la malnutrición, el uso de corticoides y la inflamación sistémica.

7. Manejo de la EPOC como una enfermedad compleja

El tratamiento farmacológico es más complejo de lo que se ha considerado en épocas pasadas, considerando a la EPOC como una enfermedad sistémica que requiere de control de la glucosa con insulina o agentes hipoglucemiantes orales, que además de controlar los niveles séricos de glucosa también previene otros efectos sistémicos y comorbilidades (110). Así mismo los agentes antihipertensivos no solo ayudan a controlar la presión arterial sino también están asociados con una prevención importante de enfermedades de origen coronario y cerebrovascular, manifestado por una marcada reducción de la mortalidad (111). Más recientemente, estos agentes se han asociado con efectos benéficos en pacientes con EPOC. Las estatinas, que son utilizadas primariamente como agentes hipolipemiantes en el tratamiento de síndrome metabólico, también se ha reportado que presentan propiedades anti-inflamatorias potentes que pueden cambiar positivamente las comorbilidades del síndrome metabólico, (EPOC, ICC y enfermedades cardiovasculares) (112–114).

Los esteroides sistémicos, se utilizan habitualmente para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC, y pueden alterar de forma negativa el control de la

glucosa, además de causar osteoporosis e hipertensión. (115), en su efecto sobre el perfil de lípidos no está claramente identificado y depende de la dosis y el tiempo de administración. En los últimos estudios los medicamentos utilizados en la EPOC, así como broncodilatadores y esteroides inhalados han mostrado un efecto favorable significativo en el impacto de las enfermedades cardiovasculares y mejoría en la calidad de vida (116, 117). De hecho publicaciones recientes han demostrado la asociación entre esteroides inhalados y orales con la disminución de los niveles de PCR (67, 70).

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar el perfil metabólico de los pacientes con EPOC secundario a tabaquismo.

Objetivos Específicos

1. Determinar la presencia de los siguientes marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular en un grupo de pacientes con EPOC secundario a tabaquismo.

- a) Glucosa
- b) Perfil de lípidos: colesterol total, C-LDL, C-HDL y TG
- d) PCR-u
- e) Obesidad: IMC

2. Identificar la relación entre los marcadores metabólicos y los niveles de PCR-u con el grado de la enfermedad según la estadificación de GOLD en pacientes con EPOC.

HIPÓTESIS

Los parámetros metabólicos y los niveles de PCR-u aumentan de manera directamente proporcional a los grados de GOLD en los pacientes con EPOC.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se conoce que la EPOC es una enfermedad importante, con afectación sistémica, que se hace más patente en los estadios avanzados de la enfermedad. Además se ha demostrado que los pacientes con EPOC tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Estudios previos han demostrado un aumento de los marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC. Por lo que resulta interesante conocer el comportamiento de estos marcadores metabólicos y de PCR-u en pacientes con EPOC de una población mexicana según el estadio de la enfermedad.

METODOLOGÍA

a) Población y diseño del estudio

Se incluyeron sujetos que asistieron a la Unidad de Atención al Fumador, del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDYT) y pacientes de consulta externa del servicio de neumología del Hospital Fundación Medica Sur. Durante los años 2005 – 2007.

Criterios de inclusión

- Edad de ≥ 35 y \leq de 90 años de edad.
- Historia de tabaquismo positivo de 10 paquetes/año o más.
- Diagnóstico de EPOC basada en evaluación clínica, y pruebas de función pulmonar (espirometría).
- Espirometría valida, definida esta como aquella reproducible de acuerdo a los criterios del ATS.
- Enfermedad estable al momento del estudio.

Criterios de exclusión

- No tener alguno de los criterios de inclusión
- Historia de factores que pueden ser causa de la EPOC, no asociada a tabaquismo por ejemplo (sujetos con historia familiar de enfermedad pulmonar, con historia de exposición a humo de leña u otros agentes).
- Presencia de exacerbación de la enfermedad (infecciosa, o no infecciosa) al momento del estudio
- Presencia de infecciones agudas tal como enfermedad periodontal o infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario al momento del estudio
- Hospitalizaciones recientes en los 3 meses anteriores.

- Exposición a esteroides sistémicos dos meses previos a su participación en el estudio.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se clasificaron según el estadio de gravedad basándose en los criterios de clasificación de la Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) en GOLD I, GOLD II, y GOLD III/IV. Los estadios III y IV se tomaron como un solo grupo para igualar el número de sujetos de cada grupo, considerando que el grado de obstrucción (VEF1) es menor de 50% del predicho en ambos estadios y así disponer de grupos homogéneos y comparables. Figura 1.

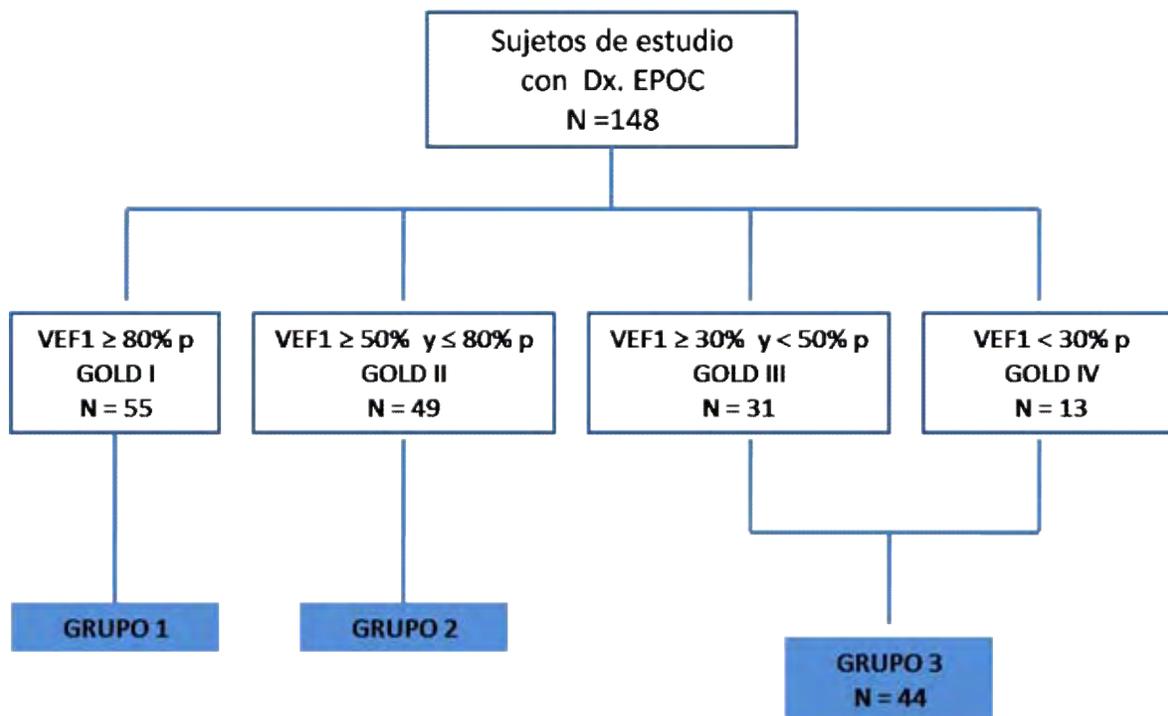


Figura 1. Diseño del estudio

b) Medidas antropométricas

Los parámetros antropométricos que fueron evaluados fueron los siguientes: talla, peso corporal e índice de masa corporal (IMC). El IMC fue calculado dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. Considerando que un $IMC \leq 25$ es normal, $> 25 - 29$ es sobrepeso, 30-34 obesidad grado I, 35 -39 Obesidad grado II.

c) Estatus de Fumador

El estatus de fumador fue determinado por la historia clínica realizando la siguiente pregunta: ¿Usted fuma o ha fumado?. En caso afirmativo, el consumo acumulativo de cigarrillos fue calculado multiplicando el número de años fumado por el número de cigarrillos por día divididos entre 20 (paquetes/años).

c) Pruebas de Función Pulmonar

La espirometría se realizó con equipo que se ajusta a los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la American Thoracic Society (27). El diagnóstico de EPOC se basó en historia de tabaquismo, evaluación clínica y los resultados de la espirometría; demostrando obstrucción de aire irreversible, con una relación del $VEF1/CVF < 0.70$. La gravedad según los criterios de estadificación establecidos por GOLD definidos con el VEF1; un $VEF1 \geq 0.80$ se consideró leve (GOLD I), de 50 a 80% moderado (GOLD II) y $< 50\%$ grave (GOLD III y IV).

d) Muestras de sangre y análisis

Las tomas de muestra se realizaron después de toda una noche de ayuno. Los niveles séricos de colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos fueron determinados por ensayo enzimático calorimétrico, el

coeficiente de variación inter-análisis fue de 1.5%. El colesterol y el HDL usando CHOL- HDL-C plus segunda generación, en tanto que el ensayo de triglicéridos con Roche Diagnostics Co., Indianapolis, IN. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) fueron determinadas utilizando la fórmula Friedewald. Para la determinación de Proteína C reactiva ultrasensible (PCRu), se analizó 1ml de sangre que fue colocada en una centrifuga para separar el suero y refrigerada a -73°C . Las muestras fueron analizadas en menos de 30 días por radioinmunoensayo por quimioiluminiscencia (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) con una sensibilidad de 0.02-250mg/l y un coeficiente de variación inter-ensayo menor del 15%.

e) Análisis estadístico

Las variables numéricas se describen con medias y desviaciones estándar y medianas y valores mínimo - máximos, de acuerdo a su distribución. Las categóricas como frecuencias y porcentajes.

Se compararon sólo tres grupos de la escala de GOLD, debido a que se juntaron los grados III y IV para formar uno solo. La comparación entre estos tres grupos se hizo con la prueba de análisis de varianza de una vía, para las variables con una distribución normal, y la prueba de Kruskal Wallis para las no paramétricas.

La comparación entre los grupos específicos se hizo con la prueba de Bonferroni para las variables paramétricas y con la prueba de rangos sumados de Wilcoxon para las no paramétricas. En ambos se estableció una significancia estadística de $P < 0.016$, a dos colas, para ajustar a las múltiples comparaciones. El análisis estadístico se realizó en el programa 800- STATA – PC.

RESULTADOS

En total 148 pacientes con diagnóstico de EPOC fueron incluidos en el estudio; 65 mujeres y 83 hombres con un rango de edad de 40 a 85 (64.8 ± 10.7) años. El índice tabáquico (IT) de 30 (4–106) paquetes/año. Con VEF1%p de 64 (16-92). El resto de los datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los sujetos incluidos en este estudio se muestran en la tabla 1.

En cuanto a la distribución de pacientes por severidad de la EPOC según la estadificación de GOLD, 55 (37%) sujetos correspondieron a grado I, 49(33%) a grado II y a grado III y IV 44 (30%) pacientes. La distribución se puede observar en la tabla 2.

Se encontró una disminución significativa de los niveles de colesterol total (CT), colesterol-LDL (C-LDL), triglicéridos (TG), índice de masa corporal (IMC) y proteína C reactiva-ultrasensible (PCR-u) conforme aumenta el grado de la EPOC. en tanto que el C-HDL mostró un aumento conforme aumenta el grado de la EPOC ($p = 0.0001$) (Tabla 3). Los resultados del análisis específico entre grupos de estos marcadores se muestran en las figuras 2, 3, 4 y 5.

Las diferencias significativas de los valores de PCR-u según el GOLD I, II y III fueron de 1.5 (0.63-18), 0.49 (0.5-8.65) y 0.46 (0.2-7.6), ($p= 0.0006$), respectivamente, con una diferencia significativa específica entre grupos GOLD I con II y III (Figura 6).

En cuanto a los niveles de glucosa se observó también una disminución en relación al aumento de la severidad de la enfermedad pero no mostró diferencia significativa (Tabla 3).

DISCUSION

El hallazgo más importante de este estudio fue la disminución de los niveles de CT, C-LDL, TG, IMC y PCR-u y que esta disminución se asoció de manera significativa al grado de obstrucción de la vía aérea de acuerdo a la clasificación GOLD. En el mismo contexto se observó que los niveles de C-HDL aumentan conforme aumenta la severidad de la enfermedad.

Nuestros resultados pueden analizarse en el contexto de cada uno de los componentes metabólicos que estudiamos. Es decir, aunque tanto la dislipidemia como la PCR-u son importantes factores de riesgo para morbi-mortalidad cardiovascular, pueden comportarse en forma diferente (14). Por ejemplo, Sin y col., en un estudio de 6629 pacientes encontraron al igual que en este trabajo que los pacientes con obstrucción severa tienen concentraciones menores de triglicéridos y aumento de apolipoproteína AI (componente proteínico más importante de C-HDL). En forma muy interesante ellos también encontraron, al igual que en este trabajo, una tendencia a la disminución de C-LDL, CT y aumento de C-HDL. Sin embargo esa parte de sus hallazgos no fueron estadísticamente significativos. En la misma población, encontraron, a diferencia de este trabajo, que los niveles de PCR estaban significativamente más elevados en los pacientes en quienes se registró mayor severidad de la enfermedad (14).

La PCR-u es una molécula interesante porque predice el riesgo de eventos cardiovasculares tanto en pacientes con EPOC como en pacientes sin EPOC (14, 72, 81,118-120). La divergencia de nuestros resultados con los de Sin y Cols., en relación a este marcador, es difícil de conciliar porque son los únicos trabajos que estudian esta proteína en pacientes con EPOC dividiéndolos por el grado de obstrucción. No obstante, la diferencia es explicable por variables que podrían ser confusores pero también podrían ser la solución de ella. Por ejemplo, el 90% de

nuestros pacientes con la clasificación III-IV del GOLD, estaban bajo tratamiento con esteroides inhalados en combinación con beta-2-adrenérgicos de larga acción o anticolinérgicos por cuando menos un promedio de 2 años (Tabla 4). En el trabajo de Sin solamente el 9% de los pacientes con el mayor grado de obstrucción tenían esteroides inhalados. Los esteroides inhalados tienen la propiedad de disminuir los niveles de PCR según ha documentado el mismo Sin en otra publicación (70) y otros autores como Pinto Plata y colaboradores (67). En este sentido el trabajo de Sin demostró que la administración de esteroides inhalados y orales por un período de 8 semanas disminuye los niveles de PCR en un 50 a 60% en pacientes con EPOC y la suspensión de estos medicamentos, fue asociado con un aumento del 71% de los niveles basales de PCR (70). La administración de estos medicamentos puede explicar los niveles bajos de PCR en nuestra población y los altos en la de Sin.

Datos recientes de cohortes poblacionales demuestran que los valores de PCR predicen la mortalidad global y cardiovascular, fundamentalmente en pacientes con obstrucción leve-moderada al flujo aéreo (72, 14). Este impacto sobre las enfermedades cardiovasculares se puede asociar también con resultados de previas investigaciones que reportaron que el tratamiento con corticoesteroides inhalados de forma crónica, modifica el pronóstico de los pacientes con EPOC y se comporta como un factor protector ya que disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas (121-127). Considerando la alta asociación de PCR-u con mortalidad cardiovascular, nuestros resultados son consistentes con la observación que fue hecha por Huiart y cols., con respecto al menor riesgo de infarto agudo al miocardio en los pacientes con EPOC en las etapas avanzadas de la enfermedad y el uso de esteroides inhalados por periodos prolongados (121, 122).

Por otra parte, otro hallazgo controversial que merece atención especial es la disminución de lípidos aterogénicos e incremento del C-HDL en etapas

avanzadas de la enfermedad. Las evidencias existentes son contradictorias porque por un lado se ha reportado que no hay diferencias entre los pacientes con EPOC y fumadores sin EPOC pero también que sí existen esas diferencia con niveles más altos en los pacientes con EPOC y fumadores sanos (128,129). Sin, ha reportado el único estudio en el que los valores de los lípidos los analiza de acuerdo al grado de obstrucción. Aunque él observó similitudes significativas con nuestros resultados en relación a TG, apolipoproteína IA, también encontró tendencias no significativas, pero en el mismo sentido de nuestros hallazgos en los niveles de C-LDL, CT y C-HDL (14). Las diferencias de nuestros resultados con los de otros autores pueden explicarse por las intervenciones medicamentosas a las que nuestros pacientes fueron sometidos. Tanto los esteroides inhalados a dosis bajas y esteroides orales en dosis moderadas, así como los beta-2-adenérgicos están significativamente asociados a una disminución de los lípidos aterogénicos y aumento de C-HDL (130-135). De hecho, el 91% y el 60% de nuestros pacientes estuvieron expuestos al uso de esteroides inhalados y B2 agonistas de acción prolongada, respectivamente, por tiempo prolongado. En un estudio realizado por Kevin y cols., demostró que la administración de albuterol esta asociado con cambios favorables en el perfil de lípidos, mostrando disminución en el perfil de lípidos aterogénicos (CT y C-LDL), y un incremento en los niveles de C-HDL (136). Este efecto se ha corroborado por otros estudios. (137, 138).

Otros factores que pueden explicar el aumento de C-HDL en pacientes con enfermedad avanzada, son el aumento del trabajo respiratorio que presentan los pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo. En relación a esto, estudios anteriores han observado un aumento de los niveles de C-HDL séricos en pacientes con obstrucción al flujo aéreo en comparación con sujetos sanos (128,139, 140).

Respecto a estos hallazgos y a las asociaciones que existen entre la PCR-u, el perfil de lípidos, con el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el uso de corticoesteroides inhalados en estos marcadores metabólicos y de inflamación y su impacto en el pronóstico en pacientes con EPOC, resulta interesante llevar a cabo investigaciones con grupos grandes de pacientes con EPOC tratados con corticosesteroides inhalados y determinar si los cambios en el número de exacerbaciones y la calidad de vida y morbi-mortalidad cardiovascular observada en estos estudios se correlaciona con cambios en los niveles de PCR-u y perfil de lípidos.

CONCLUSIONES

En conclusión nuestros pacientes estudiados presentaron una disminución del patrón de lípidos aterogénico y PCR-u, con aumento de C-HDL, conforme aumenta la severidad de la EPOC según la clasificación GOLD. Este comportamiento en el perfil de lípidos de manera protectora y disminución de la PCR-u en estados avanzados de la enfermedad, puede estar dado por el uso crónico de medicamentos establecidos para el tratamiento de la EPOC (corticoesteroides inhalados y B2 agonistas). Los pacientes con enfermedad leve a moderada presentan niveles más altos de PCR-u y lípidos aterogénicos, lo que se correlaciona con el mayor riesgo de morbi-mortalidad de origen cardiovascular que existe en estos pacientes, en tanto que en los pacientes con EPOC GOLD III y IV, probablemente el tratamiento con esteroides inhalados y B2 agonistas en cantidades mayores y por más tiempo, les confiere un estado protector (con disminución de lípidos aterogénicos, de PCR-u y aumento de C-HDL) y con ello un menor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

Aunque se ha demostrado que los esteroides inhalados disminuyen las enfermedades cardíacas y la mortalidad por estas, y que los esteroides inhalados disminuyen la PCR-u, queda aún por investigar si la asociación entre los esteroides inhalados y la disminución de eventos de comorbilidad cardiovascular y mejor pronóstico en pacientes con EPOC están en relación a los efectos de estos medicamentos en los niveles de PCR-u y el perfil de lípidos.

ANEXOS. TABLAS

Variable	Sujetos de estudio(n = 148) Media \pm DS Mediana (V _{máx} -V _{mín})
Edad (años)	67 (40-85)
Genero (n) (%)	
Hombres	83 (56)
Mujeres	65 (44)
Peso (Kg)	66.7 (39-105)
Talla (mts)	1.63 \pm 0.1
IMC (Kg/mts ²)	25.5 (17-41)
IT (P/A)	30 (4-106)
VEF1p (%)	64 (16-92)
CVFp (%)	84 (31-123)
VEF/CVF (%)	58 (25-69.6)
Colesterol Total (mg/dL)	207.4 \pm 37.6
C- Lipoproteína de alta densidad (mg/dL)	48.9 (21-97)
C- Lipoproteína de baja densidad (mg/dL)	134.1 \pm 31.1
Triglicéridos (mg/dL)	148.5 (56-660)
Glucosa (mg/dl)	94 (58-214)
PCR-u (mg/L)	0.65 (0.3-11)

Tabla 1. Datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los sujetos con EPOC.

Las variables numéricas paramétricas se describen con medias \pm desviaciones estándar. Las variables numéricas no paramétricas con medianas (valores mín – máx). Las categóricas como frecuencias y porcentajes.

GOLD (Grado)	N (%)
I – Leve	55 (37.1)
II – Moderado	49 (33.1)
III y IV– Severo	44 (29.8)
	148 (100)

Tabla 2. Distribución de los pacientes según la severidad funcional de la EPOC con los criterios de GOLD.

Variable	GOLD I n= 55	GOLD II n = 49	GOLD III y IV n= 44	P*
Colesterol total (mg/dL)	218 ± 40.5	206 ± 38.9	195 ± 27.8	0.03
C- LDL (mg/dL)	140 ±30.7	136 ± 33.1	124 ± 27	0.03
C- HDL (mg/dL)	42 (21-97)	47.7 (28-95)	54.3 (21-104)	0.0001
TG (mg/dL)	168 (57-1216)	163 (56-439)	120 (55-454)	0.012
Glucosa (mg/dL)	105 (51-303)	97 (77-146)	94 (58-160)	NS
PCR-u (mg/L)	1.5 (0.6-9.2)	0.49 (0.05-8.65)	0.46 (0.02-7.63)	0.0006
IMC(Kg/mts ²)	25.8 (18-44.1)	26 (20.9-34.5)	23.5 (16.8-34.9)	0.011

Tabla 3. Marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular en relación al grado de GOLD en la EPOC.

Las variables numéricas paramétricas se describen con medias ± desviaciones estándar y las variables no paramétricas con medianas (valor mín – máx)

* El valor de p < 0.05 es significativo. Con análisis de varianza para variables paramétricas y la prueba de Kruskal Wallis para las no paramétricas.

Tratamiento	GOLD - I Número de pacientes (%) y tiempo en años de uso	GOLD - II Número de pacientes (%) y tiempo en años de uso	GOLD III y IV Número de pacientes (%) y tiempo en años de uso
Esteroides inhalados *	3 (5)/0.8±0.3	9 (18)/1±0.6	40 (91)/3±2
B2 agonistas de acción corta	23 (42)/2±0.4	20 (41)/2±0.6	22 (50)3±1.2
Bromuro de Ipratropio	19 (35)/1±0.8	25 (51)/1.6±1	20 (45)/3.6±2
Bromuro de Tiotropio	15(26)/1±0.4	17(35)/1.2±0.2	38(86)/3.1±0.6
B2 agonistas de acción prolongada	11 (20)/0.8±0.4	19 (39)/1.2±.8	26 (59)/3.2±2
Teofilina	6 (11)/0.8±0.4	8 (16)/1±0.2	12 (27)/1.7±1

Tabla 4. Medicamentos que utilizaban los sujetos de estudio.

* Esteroides inhalados corresponde a dosis variables de los componentes enlistados abajo.

Beclometasona 50-200 µg/día

Fluticasona de 250 µg a 1mg/día

Budesonide 800- 1200 µg/día

Flunesolide 1000 – 4000 µg/día

ANEXOS. FIGURAS

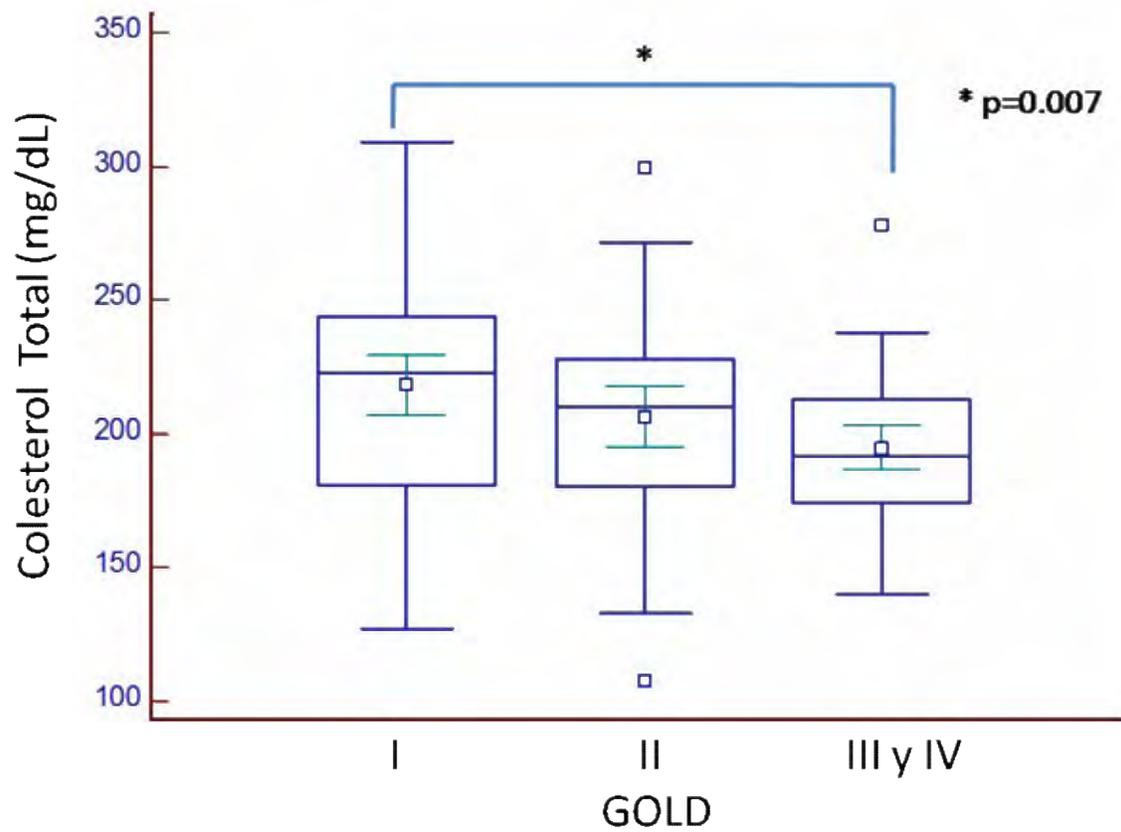
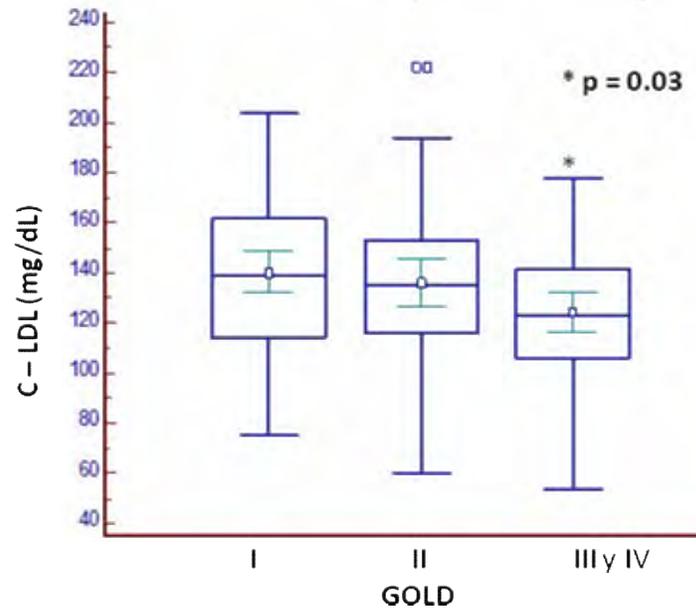


Figura 2. Niveles de colesterol sérico según GOLD

* $p < 0.16$ es significativo con prueba de Bonferroni entre GOLD I y III/IV.

A)



B)

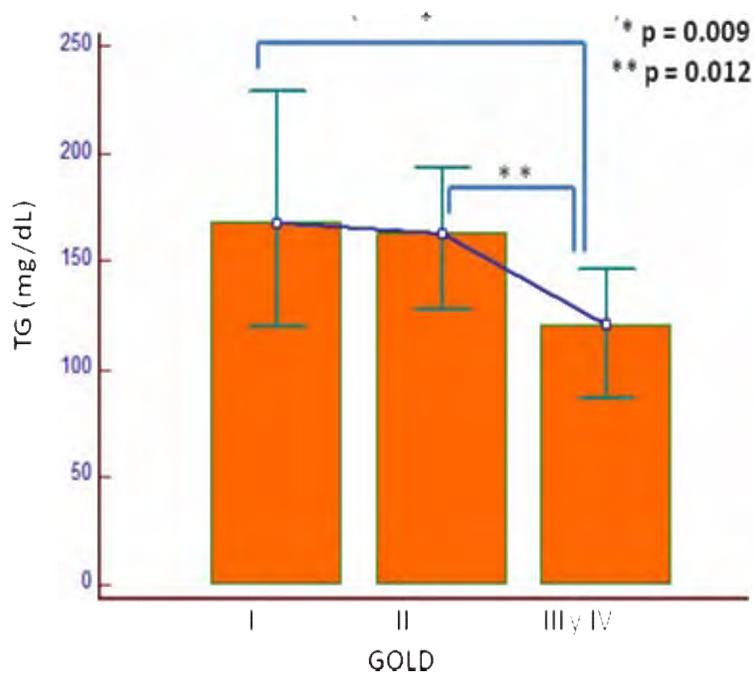


Figura 3. Niveles de C-LDL y TG según GOLD

A) C-LDL: con $*p < 0.05$ es significativa por ANOVA, no se encontró significancia entre grupos por Bonferroni. B) TG: con $p < 0.016$ es significativa

por la prueba de rangos sumados de Wilcoxon entre los grupos *GOLD I y III/IV. ** GOLD II y III/IV

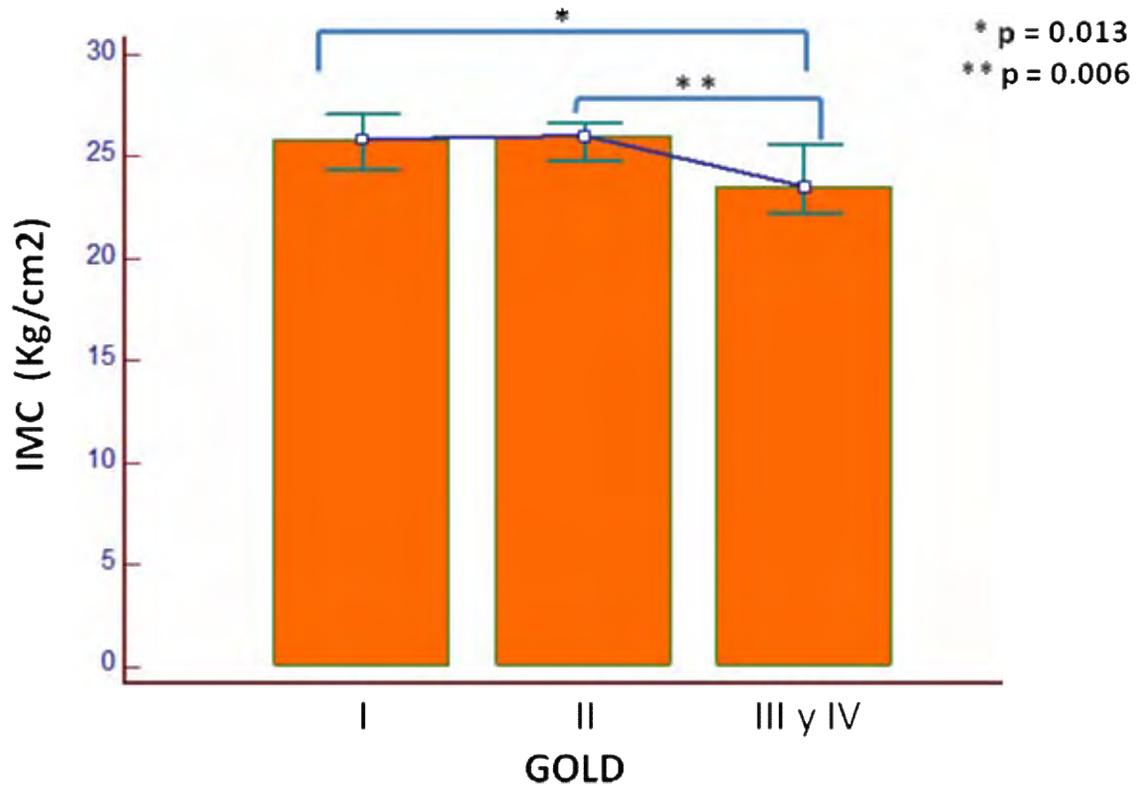


Figura 4. IMC según el estadio de GOLD

P < 0.016 es significativa por la prueba de rangos sumados de Wilcoxon entre los grupos

* GOLD I y III/IV. ** GOLD II y III/IV

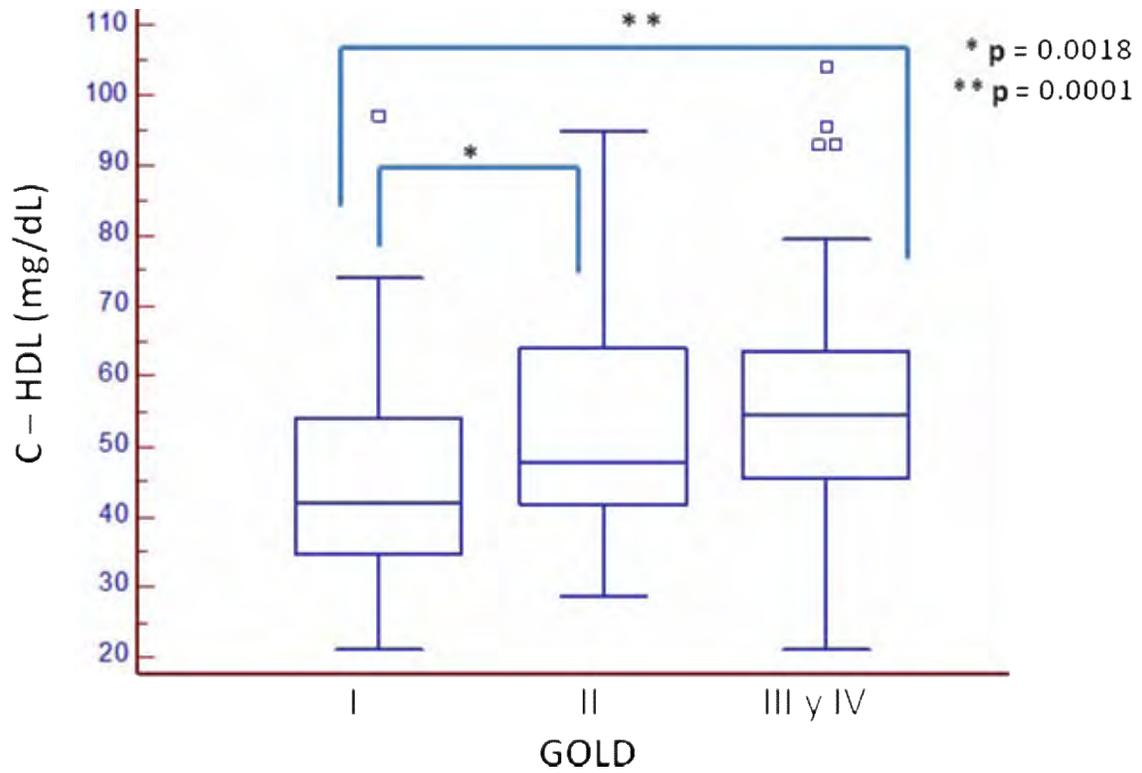


Figura 5. Niveles de C-HDL según GOLD

*, ** $p < 0.016$ es significativa por la prueba de rangos sumados de Wilcoxon.

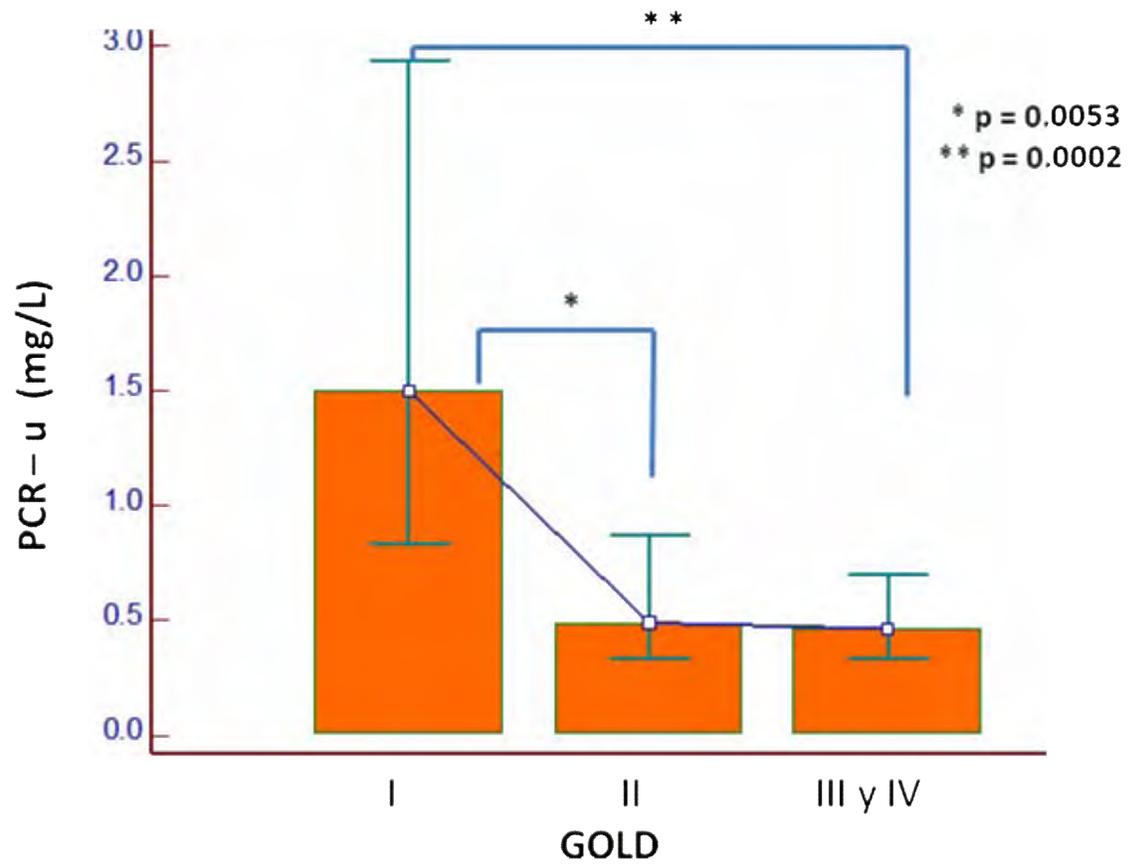


Figura 6. Niveles de PCR-u según GOLD

*, ** $p < 0.016$ es significativa por la prueba de rangos sumados de Wilcoxon.

BIBLIOGRAFIA

1. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J* 2001;18: 901-902.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27:397- 412.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532–555.
5. Fabbri L.M, Luppi F, Beghe B. and Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204–212
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Document 2006. NHLB/WHO Global initiative for chronic lung Disease. www.goldcopd.org.
7. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350: 1005-1012.
8. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
9. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239
10. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43-47.
11. García Aymerich J, Farrero E, Febez MA, Izquierdo J, Marrades RM, anto JM. Risk factors of readmisión to hospital for a COPD exacerbation: a prospectice study. *Thorax* 2003;58:100-105.

12. Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respr med* 1998;92:568-572
13. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106:2555-2560.
14. Sin DD, Man SF, Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-1519.
15. Schubemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein WJ, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year-follow-up of the Buffalo health Study. *Chest* 2000;118:656-664.
16. Bang KM, Gergen PJ, Kramer R, Cohen B. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993; 103:536-540.
17. Menezes A, Perez 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.
18. Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI). <http://www.inegi.gob.mx/lib/estadisticas.asp?s=inegi>.
19. Guías para el diagnóstico y el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Tercer Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2007;66(S2): S213- S214.
20. 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
21. 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.
22. Costos en atención médica atribuibles al tabaquismo, en el IMSS Morelos. Reybales Shigematsu LM, Juarez Marquez SA, Valdes salgado R. *Salud Publica Mex* 2005;47:451-457

23. Patel B, Make B, Coxson HO, Muller NL, Pillai S, et al. Airway and parenchymal disease in chronic obstructive pulmonary disease are distinct phenotypes. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:533.
24. 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;350:2645-2653
25. Stockley RA. The role of the proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:109S-113S.
26. 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
27. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-1218.
28. 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
29. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and Panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 1385-90.
30. Schools AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
31. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735–743.
32. Balasubramanian VP, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:106–112.
33. Maltais F. Skeletal muscles in chronic airflow obstruction: why bother? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:916–917.

34. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease: impairment or adaptation? *Eur Respir J* 2003;22:Suppl. 46, 41s–51s.
35. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:1–22: vii.
36. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005;46:273–279.
37. Blacher J, Safar ME. Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:450–455.
38. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068–2075.
39. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099–2107.
40. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2: 8–11.
41. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
42. Veeramachaneni SB, Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006;3:109–115.
43. Hogg JC. Infection and COPD. *Exp Lung Res* 2005; 31: Suppl. 1, 72–73.
44. Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 2006;130:1203–1210.
45. Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case–control study. *Eur Respir J* 1999;13:349–355.
46. Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94:422–427

47. Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 535–537.
48. Ben-Zaken C S, Pare PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:113–120.
49. Mal H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:114–119.
50. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schools AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127s-130s.
51. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
52. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46
53. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
54. Repine JE, Bast A, Lankhorst I and the Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
55. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;28(686):12-27.
56. Rahman I, Swarska E, Henry M, Stolk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2000;55:189-93.
57. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1055-60.

58. Rahman I, Swaska E, Henry M, Stilk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease?. *Thorax* 2000;55:189-93.
59. Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Arch Bronconeumol* 2002;38:172-6.
60. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:819-24
61. Reid MB, Shoji T, Moody MR, Entman ML Reactive oxygen in skeletal muscle. II. Extracellular release of free radicals. *J Appl Physiol* 1992;73:1805-9.
62. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
63. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 34):50s-59s.
64. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127S-30S.
65. Cosio BG, Agusti A. Autoinmunidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005;41(Supl 5):10-4.
66. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wouters EF. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? *COPD* 2006;3:51-61.
67. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
68. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902-7.

69. Hurst JR, Donaldson GC, Pererea WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-74.
70. Sinn DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760-5.
71. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:326-33.
72. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive Protein as a Predictor of Prognosis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-5.
73. Hersh CP, Miller DT, Kwiatkowski DJ, Silverman EK. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD. *Eur Respir J* 2006; 28:1156-62.
74. Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HM, Vina J, Wanten GJ, Dekhuijzen PN. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1543-52.
75. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest* 2004;126:926-34.
76. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-9.
77. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976;294:1071-5.
78. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.
79. Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:1253-6.
80. Hunninghake DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:44-9

81. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
82. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:34-43.
83. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
84. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7
85. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:2478–2484.
86. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649–1652.
87. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384–2389.
88. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976-80.
89. Toral J, Ortega F, Cejudo P, Elias T, Sanchez H, Montemayor T. Fuerza de los músculos periféricos en pacientes con EPOC estable: correlación con parámetros funcionales respiratorios y de calidad de vida. *Arch Bronconeumol* 1999;35:117-21.
90. Montes de Oca M, Torres SH, Gonzalez Y, Romero E, Hernández N, Mata A, Tálamo C. Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2006;100:1800-6.
91. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10:417-23.

92. Whittom F, Jobin J, Simard P, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1467-74.
93. Jobin J, Maltais F, Doyon J, Leblanc P, Simard P, Simard A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fibertype characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehaz* 1998;18: 432-7.
94. Gosker H, Engelen M, Van Maceren H, Van Dijk P, Van der Vusse G, Wouters E, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:113-9.
95. Jakobsson P, Jorfeldt L, Heriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:374-7.
96. Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagnes P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:288-93.
97. Eid A, Ionescu A, Nixon L, Lewis-Jenkins V, Matthews S, Griffiths T, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1414-8.
98. Di Francia M, Barbier D, Mege J, Orejek J. Tumor necrosis factor- alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1453-5.
99. Agusti A, Morla M, Sauleda J, Saus C, Busquets X. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax*. 2004;59:483-7.
100. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:390-7.
101. Schols A, Soeters P, Dingemans A, Mostert R, Frantzen P, Wouters E. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1151-6.

102. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-9.
103. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, and the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest*. 2005;128:1201-8.
104. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:390-6
105. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326.
106. Cote C, Zilberger MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923-9.
107. Sinn DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:760-5.
108. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med*. 2007;101:177-85.
109. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*.2004;170:1286-93
110. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88– 136.
111. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
112. Lee JH, Lee DS, Kim EK, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:987–993.

113. Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2006;176:7657–7665.
114. Van der Harst P, Voors A, van Gilst W, Bohm M, van Veldhuisen D. Statins in the treatment of chronic heart failure: biological and clinical considerations. *Cardiovasc Res* 2006;3:e333.
115. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005374.
116. Sin DD, Man SF. Do chronic inhaled steroids alone or in combination with a bronchodilator prolong life in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:90–97.
117. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–789
118. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116:9S–16S
119. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
120. Koenig W, Sund M, Froelich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
121. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005;25:634–9.
122. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Oral corticosteroid use and the risk of acute myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2006;13:134–8.
123. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin

receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554–60.

124. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
125. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56.
126. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992–7.
127. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008;63(7):599-605.
128. Fekete T, Rodica Mósler R. Plasma lipoproteins in chronic obstructive pulmonary disease. *Horm Metabol Res* 1987;19:661
129. Basili S, Ferroni P, Vieri M, Cardelli P, Ceci F, Paradiso M, Labbadia G, Gazzaniga PP, Cordova C, Alessandri C. Lipoprotein(a) serum levels in patients affected by chronic obstructive pulmonary disease. *Atherosclerosis* 1999;147:249–252
130. Tantucci C, Santeusano F, Beschi M, et al: Metabolic and hormonal effects of preferential beta 1- and beta 2-adrenoreceptor stimulation in man. *J Endocrinol Invest* 1988;11:279-287.
131. Lehtonen A, Viikari J, Sallinen VP, Elo J. Effect of beta 2 adrenergic stimulation on serum lipids. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20:530-1.
132. Ettinger WH, Klinefelter HK, Kwiterovich PO: Effect of low dose, short-term prednisone on plasma lipids. *Atherosclerosis* 1987;63:167-172.
133. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S: The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apoproteins: A prospective study. *Metabolism* 1984;33:521-526.
134. Savdie, E., Gibson, J.C., Stewart, J.H. and Simon & CA., High density lipoprotein in chronic renal failure and after renal transplantation, *Brit. Med. J.* 1979;II:928.

135. Salazar A, Maña J, Pintó X, Argimón JM, Hurtado I, Pujol R. Corticosteroid therapy increases HDL-cholesterol concentrations in patients with active sarcoidosis and hypoalphalipoproteinemia. *Clinica Chimica Acta* 2002;320: 59–64
136. Maki KC, Skorodin MS, Jessen JH., and Laghi F. Effects of Oral Albuterol on Serum Lipids and Carbohydrate Metabolism in Healthy Men. *Metabolism*, 1996;45(6): 712-71.
137. Florén CH, Kjellstrom T, Bauer CA. Bambuterol raises high-density lipoprotein levels in patients with hyperlipidaemia. *Journal of Internal Medicine* 1997; 242: 167–171.
138. Chazan R, Droszcz W, Bobilewicz D, Maruchin JE. Changes in plasma high density lipoproteins (HDL) levels after salbutamol. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985 Aug;23(8):427-9.
139. Tisi GM, Conrique A, Barrett-Connor E, Grundy SM. Increased high-density lipoprotein cholesterol in obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 1981;30:340–6.
140. Bolton CH, Mulloy E, Harvey J, Downs LG, Hartong M. Plasma and lipoprotein lipids and apolipoproteins AI, AII and B in patients with chronic airflow limitation. *J R Soc Med* 1989;82:91–2.