



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/AORTA COMO PREDICTOR DE EXACERBACIONES GRAVES EN PACIENTES CON EPOC SECUNDARIO A TABAQUISMO Y HUMO DE LEÑA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO NEUMÓLOGO

PRESENTA:

YADIRA GUADALUPE RODRÍGUEZ REYES

TUTOR PRINCIPAL: DRA. MÓNICA VELÁZQUEZ UNCAL

MÉDICO ADSCRITO A DEPTO. DE INVESTIGACIÓN EN TABAQUISMO Y EPOC, INER.

MIEMBROS DEL CÓMITE TUTOR:

DRA. ALEJANDRA RAMÍREZ VENEGAS. MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN TABAQUISMO Y EPOC, INER.

DR. RAÚL H. SANSORES MARTÍNEZ. JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN TABAQUISMO Y EPOC, INER.

DR. OLIVER GUILLERMO PÉREZ BAUTISTA. MÉDICO ADSCRITO A DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN TABAQUISMO Y EPOC, INER.

México 2014



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Índice Arteria pulmonar/Aorta como predictor de exacerbaciones graves en pacientes con EPOC secundario a tabaquismo y humo de leña atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Firma del Tutor Dra. Mónica Velázquez Uncal

Firma del Profesor titular Juan Carlos Vázquez

Firma del Alumno Yadira Guadalupe Rodríguez Reyes

ÍNDICE

1. Resumen	Página 4
2. Introducción	Página 5
3. Marco teórico	Página 6
4. Definición del Problema	Página 8
5. Justificación	Página 8
6. Hipótesis	Página 8
7. Objetivo General	Página 9
8. Objetivo Específico	Página 9
9. Objetivo secundario	Página 9
10. Material, Métodos y Análisis Estadístico	Página 10
11. Resultados	Página 11
12. Discusión	Página 22
13. Conclusión	Página 22
14. Bibliografía	Página 23

1. RESUMEN

La EPOC ocupa los primeros cinco lugares de morbilidad y mortalidad en el mundo y su prevalencia en personas mayores de 40 años de edad es más del 10%. Las exacerbaciones agudas de la EPOC son eventos críticos en la historia natural de la enfermedad y se asocian con pérdida acelerada de la función pulmonar y la calidad de vida. Recordando que las exacerbaciones se encuentran asociadas con mortalidad a 1 año de 21% y mortalidad a 5 años del 55%. La Enfermedad vascular pulmonar es un importante factor de riesgo para las exacerbaciones y la muerte. La medición de la arteria pulmonar por tomografía ha sido ya validada como predictor de hipertensión pulmonar al ser comparada con el estudio invasivo de medición directa de la arteria pulmonar. El objetivo de éste trabajo fue evaluar la asociación entre el índice arteria pulmonar/aorta medido por Tomografía axial computada y las exacerbaciones graves en pacientes con EPOC en población mexicana atendida en el INER. Como objetivos secundarios se comparó la frecuencia de exacerbaciones graves (requerimiento de hospitalización) en pacientes con EPOC con índice arteria pulmonar/aorta mayor a 1 vs menor a 1, se comparó la proporción de exacerbaciones graves en pacientes con EPOC x tabaquismo e índice AP/Ao >1 vs pacientes con EPOC x humo de leña e índice AP/Ao >1.

Se incluyeron 43 pacientes en su mayoría hombres. El factor causal de EPOC predominante fue la exposición a tabaquismo. Del total de la muestra únicamente 12 pacientes (27.9 %) tenían índice arteria pulmonar/aorta mayor a 1. El punto final entre la asociación del índice de la arteria pulmonar /aorta mayor a 1 y la presencia de exacerbaciones graves no se logró demostrar. Aunque el 55% de los pacientes tenían historia de exacerbación grave durante su evolución, no se encontró asociación con índice arteria pulmonar aorta mayor a 1. Se encontró una correlación regular ($r= 0.301$ $p < 0.05$) entre el número total de exacerbaciones y el índice arteria pulmonar aorta mayor a 1. Al realizar análisis multivariado se encontró relación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal y el índice arteria pulmonar/aorta. Entre las escalas de estado funcional y pronóstica como CAT, disnea MMRC e índice BODE no se encontró relación con el índice arteria pulmonar/aorta.

Se reportó que los pacientes que se expusieron a humo de leña tuvieron mayor número de exacerbaciones ($p = .047$). El riesgo de tener exacerbaciones por exposición al humo de leña se calculó de 1.43 (IC 1.14, 1.79).

En éste estudio no se logró reproducir los datos publicados previamente, al asociar el índice arteria pulmonar/aorta como predictor de exacerbaciones graves, sin embargo sí se encontró asociación entre el aumento en la cantidad total de exacerbaciones y el índice mayor a 1 principalmente en el grupo de pacientes con EPOC secundario a humo de leña.

2. INTRODUCCIÓN

La EPOC ocupa los primeros cinco lugares de morbilidad y mortalidad en el mundo y su prevalencia en personas mayores de 40 años de edad es más del 10% (1). De acuerdo al estudio PLATINO en poblaciones con personas mayores de 40 años, se podría tener una prevalencia que oscila en un rango de 7.8 y 19.7%, así como en personas mayores de 60 años de 19.4 y 32.1 % siendo los valores más bajos en México y los más altos, en Uruguay respectivamente (2).

De acuerdo a las estadísticas que reporta el INEGI, existe evidencia que la mortalidad en la EPOC se ha incrementado; en el año 2005 se situó en el 5º lugar, dentro de las 10 principales causas de mortalidad en personas mayores de 65 años (3) y se prevé que sea la 3ª causa de mortalidad en 2020 según el Global Burden of Disease Study (4). Es por ello que la prevención y el control de la enfermedad son fundamentales.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Definición de EPOC: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria prevenible y tratable. Se caracteriza por obstrucción persistente al flujo aéreo por lo general progresiva y parcialmente reversible. Esta limitación está asociada a una reacción inflamatoria pulmonar exagerada frente al humo del tabaco y biomasa principalmente. Puede estar o no acompañada de síntomas (disnea, tos y expectoración), exacerbaciones, efectos extra-pulmonares y enfermedades concomitantes. Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la gravedad en forma individual de cada paciente (5).

3.2 Fisiopatología del EPOC.

La EPOC se asocia con una respuesta inflamatoria a los estímulos externos, tales como el humo del cigarrillo. Esta inflamación afecta a todas las áreas del sistema respiratorio, incluyendo las vías centrales de conducción, las vías aéreas pequeñas (menores a 2 mm) y el parénquima. La EPOC abarca tres principales características fisiopatológicas: el enfisema, la bronquitis crónica y la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. El enfisema describe daños irreversibles en el parénquima, y, en particular, la destrucción de las fibras y los componentes de la elastina en la matriz extracelular, a través de proceso no controlado de proteólisis. Este proceso está mediado por un desequilibrio entre proteasas, tales como la elastasa de neutrófilos y metaloproteinasas (MMPs) y sus inhibidores endógenos tales como alfa-1 antitripsina o inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. La Elastasa de los neutrófilos también contribuye a la hipersecreción de moco a través de la estimulación de las células caliciformes en la grandes vías aéreas que, junto con la inflamación persistente, es una característica clave de la bronquitis crónica. La Enfermedad de las vías respiratorias pequeñas se define por la inflamación incontrolada junto con la fibrosis de las paredes de las vías respiratorias que conducen a pérdida de la función, y también se asocia con aumentos en las células inflamatorias y los mediadores. Tomados en conjunto, estas tres características clave contribuyen a los síntomas asociados con la EPOC.

3.2 Causas de EPOC.

Los factores de riesgo conocidos para adquirir la enfermedad son principalmente tabaco y biomasa, pero también exposición laboral a polvos, humos, gases o sustancias químicas. El tiempo e intensidad de la exposición a cualquiera de estos factores en un sujeto susceptible va a determinar que la enfermedad se presente. Con 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. Además de los factores ya mencionados, también se ha reportado que el asma y la hiperreactividad bronquial son factores de riesgo para EPOC; otros como la deficiencia de alfa-1 antitripsina.

3.3 Diagnóstico de EPOC: Para hacer el diagnóstico de la EPOC, es indispensable realizar una espirometría pre y postbroncodilatador y la característica funcional esencial en estos pacientes es la obstrucción persistente al flujo aéreo, la cual se evalúa con la relación VEF1 /CVF (capacidad vital forzada) disminuida. (5) Hasta la actualidad la estrategia GOLD 2011 continúa utilizando la relación VEF1 /CVF < 70% para diagnosticar a un sujeto con EPOC. El grado de obstrucción se determina usando el VEF1 (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo).

3.4 Exacerbaciones

Las exacerbaciones agudas (definidas por un cambio agudo de la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, tos y la expectoración o expectoración purulenta que requieren un cambio en la medicación habitual del paciente (6) de la EPOC son eventos críticos en la historia natural de la enfermedad y se asocian con pérdida acelerada de la función pulmonar y la calidad de vida (7,8). Es por ello que el manejo integral de los pacientes con EPOC debe estar encaminado a la prevención de las mismas, identificando todos los factores que pudieran condicionar su aparición. Recordando que la exacerbaciones se encuentran asociadas con mortalidad a 1 año de 21% y mortalidad a 5 años del 55%(9). Actualmente la estrategia GOLD (actualización 2011) basa sus recomendaciones de tratamiento en el riesgo de padecer exacerbaciones, resaltando con esto la relevancia de las exacerbaciones en los desenlaces clínicos importantes en la enfermedad.

La Enfermedad vascular pulmonar es un importante factor de riesgo para las exacerbaciones y la muerte. (10, 11). La medición de la arteria pulmonar por tomografía ha sido ya validada al ser comparada con el estudio invasivo de medición directa de la arteria pulmonar.(12, 13, 14). Wells y colaboradores realizaron un estudio observacional (15) que valora la validez de la medición del índice arteria pulmonar /aorta mayor a 1 en la evolución del paciente con EPOC y sus exacerbaciones, todo ello estudiado sobre la población del COPD Gene study y validado con la población del estudio ECLIPSE. Los autores concluyeron que el aumento de éste índice se encuentra asociado a exacerbaciones graves de EPOC.

La población con EPOC de México tiene características que difieren de la población caucásica en donde se han realizado la mayoría de estudios en EPOC. Por ejemplo, la prevalencia es más baja que en otros países latinoamericanos (2); nuestros pacientes sufren de mayor hipoxemia secundaria a la altitud,(16) lo que podría resultar en un mayor desarrollo de hipertensión pulmonar en nuestra población, sin olvidar que tenemos una población con EPOC de fenotipo diferente al producido por el tabaquismo (que es la EPOC por exposición a humo de leña), y contamos con características antropométricas y étnicas diferentes. Incluso histopatológicamente se encuentran cambios en los diferentes fenotipos de paciente con EPOC, como lo describe Rivera y colaboradores (16) al encontrar mayor fibrosis, depósito de pigmentos y mayor engrosamiento de la capa íntima de la arteria pulmonar en los pacientes con EPOC secundario a humo de leña, aunque los cambios funcionales, clínicos y radiográficos sean similares en ambos grupos de pacientes (17) (18) incluso la mortalidad (19).

4. Justificación

Existen estudios que han evaluado la asociación del índice de la arteria pulmonar/aorta como predictor de exacerbaciones graves en pacientes con EPOC, sin embargo, sólo ha sido en pacientes con EPOC por tabaquismo, y en población principalmente anglosajona.

Hace falta un estudio local en pacientes con EPOC con las etiologías propias de nuestra población (secundario a tabaquismo y humo de leña) que compruebe si el hallazgo tomográfico sugestivo de Hipertensión pulmonar tiene un impacto en el pronóstico de exacerbaciones en nuestros pacientes, tomando en cuenta que en ellos, sobre todo los residentes en la Cd. De México podrían estar más afectados por hipertensión pulmonar (considerando el efecto de la altitud).

El predecir exacerbaciones graves mediante este índice podría facilitar la detección de pacientes en riesgo de muerte y otros desenlaces importantes de mal pronóstico en la enfermedad (calidad de vida, hospitalizaciones, capacidad de ejercicio, etc) y así agilizar su referencia a un programa intensivo de prevención de exacerbaciones, independientemente de la gravedad de la EPOC.

5. HIPÓTESIS.

Los pacientes con EPOC y desarrollo de hipertensión pulmonar podemos identificarlos por tomografía axial computada a través de la medición del diámetro arteria pulmonar y aorta, una relación aumentada mayor a 1 entre ambas mediciones se relacionará a eventos de empeoramiento de la enfermedad (exacerbaciones) y peor pronóstico.

6. OBJETIVOS GENERAL

Evaluar la asociación entre el índice arteria pulmonar /aorta medido por Tomografía axial computada y las exacerbaciones graves en pacientes con EPOC en población mexicana atendida en el INER.

7. OBJETIVOS SECUNDARIOS

7.1 Comparar la frecuencia de exacerbaciones graves (requerimiento de hospitalización) en pacientes con EPOC con índice arteria pulmonar/aorta mayor a 1 vs menor a 1.

7.2 Comparar la proporción de exacerbaciones graves en pacientes con EPOC x tabaquismo e índice AP/Ao >1 vs pacientes con EPOC x humo de leña e índice AP/Ao >1

7.3 Comparar el tiempo a la 1ª exacerbación grave (meses) en pacientes con EPOC por tabaquismo vs humo de leña, con índice arteria pulmonar/aorta mayor a 1 vs menor a 1 .

7.4 Describir las características clínicas, espirométricas, radiográficas y exposicionales (índice tabáquico y/o exposición a humo de leña) de los pacientes con EPOC con índice arteria pulmonar/aorta mayor a 1 vs menor a 1.

7.5 Evaluar la relación existente entre la frecuencia de comorbilidades y el índice arteria pulmonar/aorta mayor de 1, en pacientes con EPOC.

7.6 Comparar la supervivencia a un año de pacientes con EPOC (por tabaquismo o humo de leña) e índice arteria pulmonar / aorta mayor a 1 en comparación con pacientes con EPOC con índice normal

8. METODOLOGÍA

8.1 Diseño del estudio: Estudio observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo y comparativo.

8.2 Lugar del estudio. Departamento de investigación de Tabaquismo y EPOC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”.

8.3 Descripción de la población de estudio

Pacientes: Muestra consecutiva de pacientes con EPOC pertenecientes a la Cohorte del DITABE, que hayan sido reclutados en el periodo enero 2012 a marzo del 2013.

8.4 Criterios de Inclusión:

Diagnóstico de EPOC de cualquier gravedad: Relación VEF1/CVF <69%

Pacientes ambulatorios mayores de 50 años de edad

Índice tabáquico >10 paquetes/año

Índice de Exposición a humo de leña >100 hrs/año

Hombres o mujeres

En seguimiento en la Cohorte de pacientes con EPOC (secundario a humo de leña y tabaquismo) del Depto. de Investigación en Tabaquismo y EPOC (DITABE).

Que cuenten con estudio tomográfico de tórax (la toma de la tomografía deberá haber sido fuera de exacerbación).

8.5 Criterios de exclusión:

Fuerón excluidos aquellos pacientes diagnosticados con tromboembolismo pulmonar crónico, cáncer y cardiopatías congénitas.

8.6 Procedimientos del estudio.

Se incluyeron los pacientes de la cohorte de EPOC del DITABE de 2012 con estudios radiológico disponible.

Se revisará mensualmente la base de datos de la Cohorte del DITABE y se vaciará en el formato de recolección de información a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Se revisará el expediente y se realizará llamada telefónica para evaluar la frecuencia y gravedad de exacerbaciones auto-referida, así como la supervivencia del paciente mediante un formato estandarizado.

Se complementó el seguimiento mediante:

- El expediente clínico
- El expediente de seguimiento de la Cohorte del DITABE que se realiza cada seis meses (con espirometría post broncodilatador, Caminata de Seis Minutos, escala de disnea mMRC, Saint George y CAT).

Se realizó estadística descriptiva utilizando medias y desviación estándar para variables numéricas de distribución normal, y medianas e intervalo intercuartilar para variables numéricas de distribución no normal.

Realizamos una correlación inter observador a fin de ver la concordancia en el índice de la arteria pulmonar aorta entre 2 observadores.

Se compararon las proporciones de exacerbaciones entre grupos con índice AP/Ao menor y mayor de 1 utilizando la prueba de X². Se realizó análisis multivariado mediante análisis de regresión logística para evaluar las variables asociadas a la presencia de exacerbaciones graves (o muerte) y evaluar la predicción del índice Ap/Ao en estos desenlaces, así como la predicción de otras variables independientes.

Variable dependiente: Exacerbaciones graves y muerte.

Variables Independientes: Índice arteria pulmonar/aorta; índice de masa corporal, asma, infarto al miocardio, enfermedad trombo-embólica, apnea del sueño, enfermedad por reflujo gastroesofágico, y uso de oxígeno suplementario, edad, género, fev1, clasificación gold, bronquitis crónica.

Las tomografías computarizadas fueron revisadas por personal médico de imagenología (Dra. Lya Edith Pensado Piedra, Dra. Aloisia Paloma Hernández Morales) en la estación de trabajo del servicio de imagen, sin tener conocimiento de la información clínica de los pacientes.

El observador a través de uso de calibración electrónica midió el mayor diámetro del eje corto de la arteria pulmonar principal en secciones axiales a nivel de la bifurcación. A continuación se realizó una medición del mayor diámetro del eje corto de la aorta ascendente en secciones axiales. Finalmente se calculó el índice a través de la división del diámetro medido en la arteria pulmonar y el diámetro de la aorta. La concordancia interobservador se calculó través de coeficiente kappa.

9. Resultados

9.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se reclutaron 43 pacientes con diagnóstico de EPOC pertenecientes a la Cohorte DITABE que contaban con tomografía de tórax disponible en el expediente electrónico del servicio de imagen Magic Web. Se entregó una lista con los nombres de pacientes a los 2 médicos de imagen que realizaron las mediciones de la arteria pulmonar y Aorta, de manera independiente.

Se recabaron las características generales de los pacientes a través del archivo clínico del INER y el archivo de la clínica de tabaquismo. De los 43 pacientes obtenidos la mayoría fueron del sexo masculino 62.8% y 37.2% del sexo femenino, cabe destacar que el 65% de los pacientes ya tenía indicación de oxígeno suplementario (28 pacientes). La comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial sistémica, la cual se encontró en 13 pacientes (30.2%). Entre el resto de las comorbilidades se encontró Cardiopatía isquémica en 6 pacientes (14%) Enfermedad ácido péptica y/o reflujo gastroesofágico en 4 pacientes (9.3%), Diabetes Mellitus 2 en 4 pacientes (9.3%) Depresión 3 pacientes (7%), osteoporosis, Síndrome de apnea obstructiva del sueño e insuficiencia cardiaca 1 paciente respectivamente (2.3%).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Características	Total de pacientes n=43	Porcentaje (%)	Características	Total de pacientes n=43	Porcentaje (%)
Hombres	27	62.8	Depresión	3	7
Mujeres	16	37.2	Osteoporosis	1	2.3
Diabetes mellitus 2	4	9.3	Oxígeno	28	65.1
HAS	13	30.2	Enfermedad ácido/péptica y ERGE	4	9.3
Dislipidemia	2	4.7	SAOS	1	2.3
Cardiopatía isquémica	6	14	Insuficiencia cardiaca	1	2.3

Realizamos una correlación intraclase a fin de ver la concordancia en el índice obtenido de la arteria pulmonar aorta medido por 2 observadores independientes con un resultado de 0.88 lo cual se considera casi perfecto con un valor estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

Tabla 2.

Correlación intraclase	IC	P
0.885	0.787, 0.938	<0.0001

Por lo anterior se consideró tomar la medición de 1 observador aleatorio, y con esos valores se inició el análisis de datos.

Del total de pacientes con tomografía ($n=43$) únicamente 12 (27.9%) obtuvo una índice arteria pulmonar/aorta superior a 1, y del total de la muestra estudiada 24 pacientes se reportaba una con al menos una exacerbación grave durante su evolución clínica.

Tabla 3. Muestra de pacientes que presentaron exacerbaciones graves e índice arteria pulmonar/aorta mayor a 1

	Total de pacientes N= 43	%
Exacerbaciones graves	24	55.8
Índice AP/Ao mayor a 1	12	27.9

Dentro de las mediciones obtenidas el menor índice obtenido fue de 0.6 y el mayor de 1.5. El índice de masa corporal (IMC) se encontró entre 20.2 y 48.9 con una media de 26.6 lo que señala que la mayor parte de la población estudiada se encontraba con sobrepeso. De las causas de EPOC obtuvimos a 33 pacientes con exposición a tabaquismo con una índice de exposición medio de 51.1 paquetes/año, con un valor mínimo de 3 paquetes lo cual no se consideraría significativo para el desarrollo de EPOC sin embargo fue únicamente 1 paciente el que se encontró con ésta característica y destaca que contaba también con exposición a biomasa lo que contribuyó al desarrollo de EPOC. 10 Pacientes con exposición a humo de leña con un índice de exposición mínimo de 40 horas/año y máximo de 735 con una media de 274 horas/año, nuevamente destaca que el valor mínimo reportado para desarrollo de EPOC es de 100 horas/año, sin embargo únicamente 1 paciente se encontraba con el índice comentado y también se presentaba exposición a tabaco significativo. La relación VEF1/VFVC se encontró mínimo de 23 y máximo de 73 con una media de 49.2. El volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF1) mínimo fue de 12% y máximo de 97% con una media de 48%. La Capacidad vital forzada (FVC) se encontró en su valor mínimo de 1.02 lt y máximo de 4.69 lt con una media de 2.28 lt (40%, 126% y 72 % respectivamente). Las mediciones de caminata de 6 minutos únicamente se tomaron de 40 pacientes ya que 3 pacientes eran incapaces de realizarlas por

problemas osteomusculares (fracturas u osteoartritis), los valores mínimos obtenidos fueron de 190 metros máximo 620 metros con una media de 368 metros. El cuestionario CAT fue contestado por 40 pacientes con una puntuación mínima de 0 y máxima de 22 media de 8.9. La disnea evaluada de acuerdo a la Medical Research Council se ubicó con un valor mínimo de 0 y máximo de 4, con una media de 2 y la escala pronóstica BODE osciló entre 0 como valor mínimo y 7 como valor máximo con una media de 3.

Tabla 4 CARACTERISTICAS GENERALES					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Índice AP/Ao Observador1	43	.6	1.4	.884	.1617
Índice AP/Ao Observador2	43	.7	1.5	.893	.1805
Peso	43	44	118	66.70	14.798
Talla	43	1.35	1.75	1.5795	.09817
IMC	43	20.2	48.9	26.691	5.3395
Índice tabáquico	33	3	165	51.10	32.137
Leña	10	40	735	274.40	193.753
FEV1/FVC	43	23	73	49.28	13.592
FEV1lt	43	.34	2.96	1.1481	.56771
FEV1%	43	12	97	48.16	20.305
FVC lt	43	1.02	4.69	2.2809	.81192
FVC%	43	40	126	72.88	19.176
Caminata de minutos	40	190	620	368.98	113.158
CAT	40	0	22	8.97	5.176
DISNEA MMRC	43	0	4	2.00	1.047
BODE	41	0	7	3.22	2.242

9.2 EXACERBACIONES

Las exacerbaciones se encontraron categorizadas de acuerdo a la gravedad siendo la exacerbación leve, cuando el paciente únicamente presenta el incremento de un síntoma sin requerir medicación a base de antibióticos ó esteroides orales, moderada cuando el paciente requería agregar antibiótico y/o ciclo de esteroides orales ó acudir a un servicio de urgencias sin ser hospitalizado, grave al requerir hospitalización y muy grave intubación ó apoyo ventilatorio no invasivo.

Dentro de las exacerbaciones leves se reportaron 13 pacientes, con 7 pacientes reportando 1 episodio, 2 exacerbaciones leves en 5 pacientes y 3 exacerbaciones leves 1 paciente.

Así mismo en el caso de exacerbaciones moderadas, éstas se reportaron en 13 pacientes con 1 episodio en 9 pacientes, 2 episodios en 3 pacientes y 3 exacerbaciones moderadas en 1 paciente.

Como ya se había descrito anteriormente la presencia de exacerbaciones graves estuvieron presentes en un poco mas de la mitad de los pacientes, con 24 pacientes afectados (55.98), con 22 pacientes con 1 episodio y 2 pacientes con 2 exacerbaciones graves. Dentro del grupo de exacerbaciones muy graves se encontraron 2 pacientes únicamente con 1 evento reportado.

Tabla 5. EXACERBACION LEVE

Exacerbaciones por individuo	Frecuencia N=43	Porcentaje %
0	30	69.8
1	7	16.3
2	5	11.6
3	1	2.3
Total	43	100.0

Tabla 6. EXACERBACIÓN MODERADA

Exacerbaciones por individuo	Frecuencia N=43	Porcentaje %
0	30	69.8
1	9	20.9
2	3	7.0
3	1	2.3
Total	43	100.0

Tabla 7. EXACERBACIÓN GRAVE

Exacerbaciones por individuo	Frecuencia N=43	Porcentaje %
Válidos 0	19	44.2
1	22	51.2
2	2	4.7
Total	43	100.0

Tabla 8. EXACERBACIÓN MUY GRAVE

Exacerbaciones por individuo	Frecuencia N=43	Porcentaje
Válidos 0	41	95.3
1	2	4.7
Total	43	100.0

Se resumió el número total de exacerbaciones sin tomar en cuenta la gravedad, obteniendo que 33 pacientes habían presentado algún tipo de exacerbación, con 13 pacientes únicamente un evento, 11 pacientes 2 exacerbaciones, 6 pacientes 3 eventos y 3 pacientes eventos.

Tabla 9. Número total de exacerbaciones

		Frecuencia N=43	Porcentaje %
Válidos	0	10	23.3
	1	13	30.2
	2	11	25.6
	3	6	14.0
	4	3	7.0
	Total	43	100.0

9.3 CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/ AORTA Y NÚMERO TOTAL DE EXACERBACIONES.

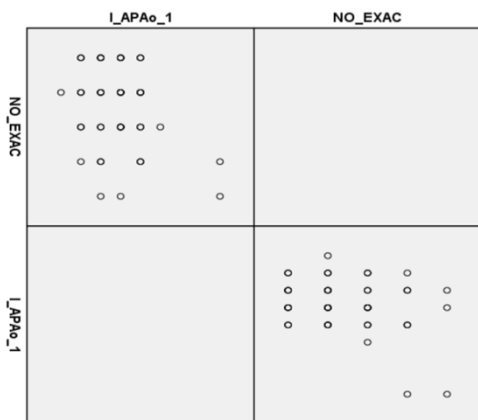
De los 12 pacientes que se obtuvieron con un índice arteria pulmonar/aorta superior a 1 quisimos conocer si éste se encontraba con mayor prevalencia en alguno de los 2 grupos de diferente exposición. Dentro del grupo con EPOC secundario a tabaquismo se obtuvo un mayor número de pacientes (8) mientras que en el grupo EPOC por humo de leña el índice se encontró superior únicamente en 4 pacientes, aunque aparentemente se encontró más prevalente en el grupo de EPOC por tabaquismo al realizar un análisis con Chi 2 se obtuvo una diferencia no significativa, lo que se podría atribuir a la poca población dentro del grupo incluido en exposición a humo de leña.

Tabla 10. Tabla de contingencia. EPOC secundario a exposición a humo de leña y tabaquismo. Relación con índice AP/AO mayor y menor a 1.

		EPOC		Total
		Leña	Tabaquismo	
Índice AP/Ao	Bajo	6	25	31
	Alto	4	8	12
Total		10	33	43

Se analizó a través de un diagrama de dispersión la posible relación entre el número total de exacerbaciones y el índice arteria pulmonar/aorta sin obtener una correlación significativa el cual se representa a continuación:

Figura 1. Diagrama de dispersión el cual se señala la falta de relación entre el número total de exacerbaciones y el índice AP/AO.

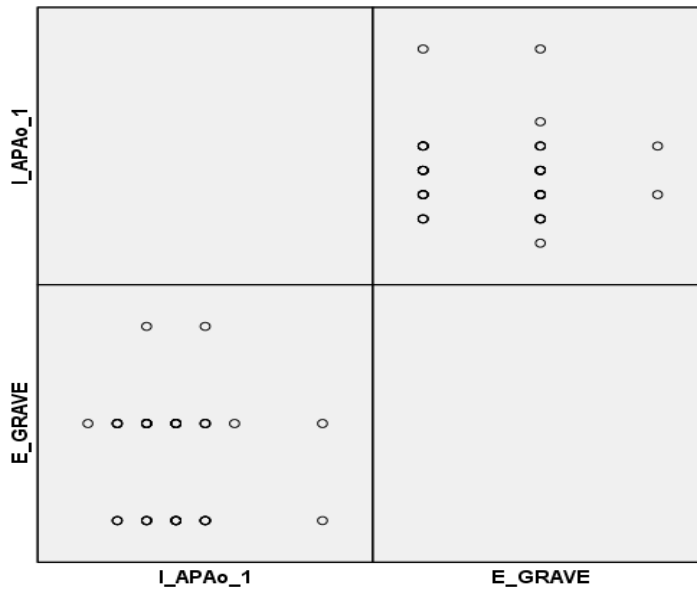


$r = 0.301$ $p < 0.05$.

9.4 CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/ AORTA Y EXACERBACIONES GRAVES

El dato más importante fue tratar de encontrar una correlación entre el índice de la arteria pulmonar/aorta con la presencia de exacerbaciones graves. A continuación se expone un diagrama de dispersión el cual señala una ausencia de correlación entre las 2 variables, figura 2. Al analizar los datos por correlación de Pearson se encontró un valor de $-.070$ con una p de $.656$ lo que indica que confirma que no hay correlación entre las exacerbaciones y el índice en la población estudiada, tabla 12.

Figura 2. Diagrama de dispersión el cual se señala la falta de relación entre las exacerbaciones graves y el índice AP /AO.



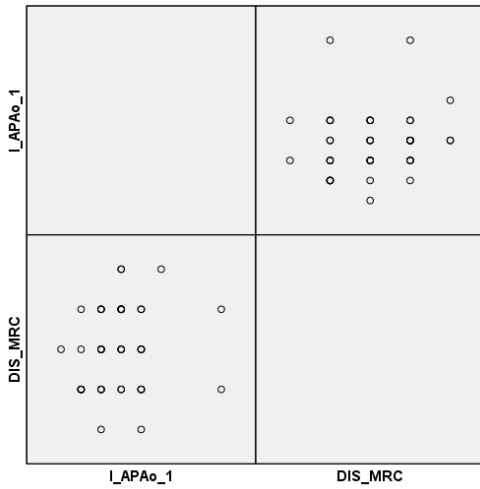
$r=-.070$ con una p de $.656$

Se realizó cálculo de odds ratio para valorar el si el tener un índice AP/AO alto confiere algún riesgo de tener exacerbaciones graves significativo obteniendo un valor de 0.16 con un intervalo de confianza de 0.616 y 2.212 , lo anterior interpretado como negativo.

9.5 CORRELACION ENTRE EL ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/AORTA Y EL GRADO DE DISNEA

Se realizó un análisis para determinar si el grado de disnea mantenía una relación lineal con el índice arteria pulmonar/aorta, sin encontrar una relación como se expone a través del siguiente diagrama de dispersión (Figura 3) lo que se corrobora a través de una correlación de Pearson de $.155$ con falta de significancia estadística $p=0.322$.

Figura 3. Diagrama de dispersión. Correlación entre el grado de disnea e índice AP/Ao.

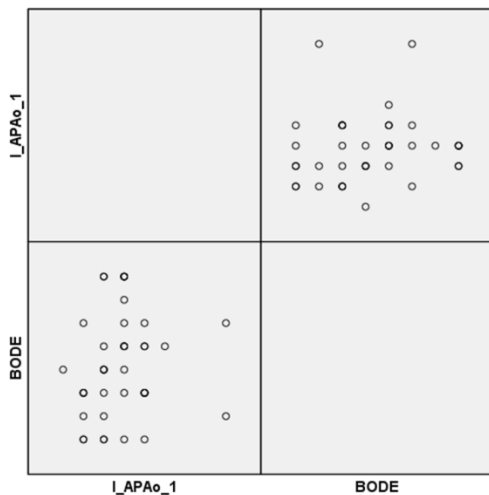


$r = 0.155, p = 0.322$

9.6 CORRELACION ENTRE EL ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/AORTA Y LA PUNTUACIÓN BODE.

Con los resultados de la escala de BODE obtenidos de una muestra de 41 pacientes se corrió un análisis comparando el puntaje obtenido por escala de BODE y el índice de la arteria pulmonar/aorta con resultados negativos para la presencia de correlación entre ambas variables como observamos en el siguiente diagrama de dispersión (figura 4) y matriz de correlación de donde se obtuvo una correlación de Pearson no significativa de .126 con p no significativa de .433 (tabla 14).

Figura 4. Correlación entre puntuación de la escala de BODE y el índice AP/Ao.

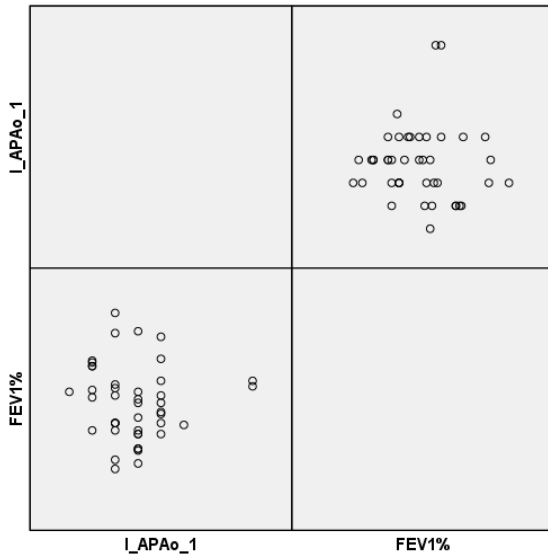


$r = .126, p = .433$

9.7 CORRELACION ENTRE EL ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/AORTA Y EL VOLUMÉN ESPIRADO EN EL PRIMER SEGUNDO (FEV1 %).

De la muestra total de 43 pacientes todos contaban con resultado de volumen espirado forzado la cual no se encontró con correlación durante el análisis univariado con la índice arteria pulmonar/aorta con una correlación de Pearson de -0.038 y una p no significativa de $.870$. (Figura 5).

Figura 5. Gráfica de dispersión. Correlación entre el porcentaje de FEV1 Y el índice AP/Ao.



$r = -0.038$ $p = .807$

9.8 ANÁLISIS MULTIVARIADO ENTRE EL ÍNDICE ARTERIA PULMONAR/AORTA Y DIFERENTES VARIABLES INDEPENDIENTES.

Se realizó análisis multivariado tomando en cuenta como variable dependiente el índice de la arteria pulmonar/aorta y como variables independientes el FEV1, exacerbaciones totales, hipertensión arterial sistémica e índice de masa corporal encontrando con este modelo únicamente una correlación estadísticamente significativa entre el índice AP/Ao y el IMC. El IMC fue el factor que tuvo correlación significativa (B estandarizada de 0.332 , $p = 0.044$,) LA FEV1 aunque no alcanzó significancia estadística mostró una $B = -0.15$ lo que es clínicamente importante.

Tabla 11. Análisis multivariado entre AP/Ao y diferentes variables

Modelo	Coeficientes tipificados	t	Sig.	Correlaciones		
	Beta			Orden cero	Parcial	Semiparcial
1 (Constante)		4.813	.000			
FEV1%	<u>-.150</u>	<u>-.892</u>	<u>.378</u>	<u>-.038</u>	<u>-.143</u>	<u>-.135</u>

Exacerb	.124	.780	.440	.116	.125	.118
<u>IMC</u>	<u>.332</u>	<u>2.084</u>	<u>.044</u>	<u>.302</u>	<u>.320</u>	<u>.316</u>
HAS	-.056	-.352	.727	-.123	-.057	-.053

Tabla 12. Correlaciones de los coeficientes^a

Modelo		HAS	IMC	Exacerb	FEV1%	
1	Correlaciones	HAS	1.000	.135	.174	-.260
		IMC	.135	1.000	.025	-.297
		Exacerb	.174	.025	1.000	-.263
		FEV1%	-.260	-.297	-.263	1.000
	Covarianzas	HAS	.003	3.604E-5	.001	-1.919E-5
		IMC	3.604E-5	2.329E-5	7.214E-6	-1.915E-6
		Exacerb	.001	7.214E-6	.004	-2.109E-5
		FEV1%	-1.919E-5	-1.915E-6	-2.109E-5	1.790E-6

a. Variable dependiente: I_APAo_1

FEV1 tuvo una correlación inversa con Has, IMC y exacerbaciones.

9.9 CURVA ROC E ÍNDICE DE EXPOSICION A HUMO DE LEÑA

Para valorar el umbral de discriminación de la exposición a humo de leña y el índice arteria pulmonar/aorta se realizó una curva ROC de donde se obtuvo el valor con mayor sensibilidad y especificidad de 229 hr/año lo que se representa en la gráfica a continuación.

Figura 6. Curva ROC de pacientes con exposición a humo de leña

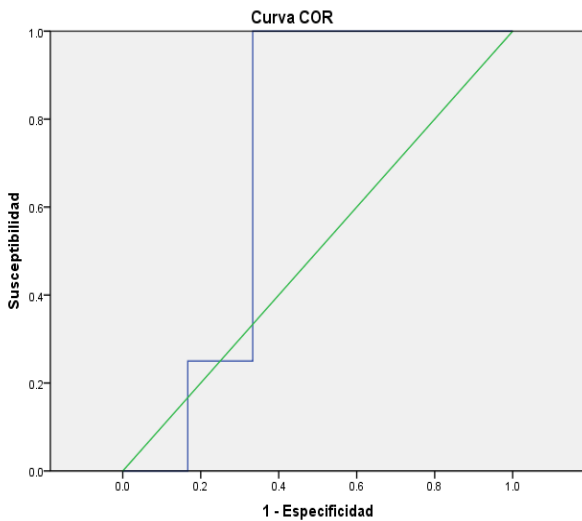


Tabla 13. Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: Leña

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
39.00	1.000	1.000
74.00	1.000	.833
144.00	1.000	.667
186.00	1.000	.500
205.50	1.000	.333
<u>229.50</u>	<u>.750</u>	<u>.333</u>
255.00	.500	.333
315.00	.250	.333
380.00	.250	.167
567.50	.000	.167
736.00	.000	.000

Tabla 14. Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Leña

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.708	.178	.286	.000	1.000

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

Se valoró si existió diferencia entre el número de exacerbaciones y la exposición a humo de leña y se encontró que los pacientes que se expusieron a humo de leña tuvieron mayor número de exacerbaciones (p = .047).

El riesgo de tener exacerbaciones por exposición al humo de leña es 1.43 (IC 1.14, 1.79).

Tabla 15. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.949 ^a	1	.047		
Corrección por continuidad ^b	2.433	1	.119		
Razón de verosimilitudes	6.157	1	.013		
Estadístico exacto de Fisher				.084	.048
Asociación lineal por lineal	3.857	1	.050		
N de casos válidos	43				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.33.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Se hizo un análisis multivariado para determinar la correlación con el número de exacerbaciones, la exposición al humo de leña y el índice AP/Ao, encontrando significancia estadística con la exposición al humo de leña y significancia límite para el índice arteria pulmonar/aorta aunque ambos tuvieron una B estandarizada mayor a 0.15.

Tabla 16. Análisis multivariado. Número total de exacerbaciones, exposición a humo de leña e índice AP/Ao

Modelo	Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B		Correlaciones		
	Beta			Límite inferior	Límite superior	Orden cero	Parcial	Semiparcial
Leña	.321	2.223	.032	-2.200	1.656	.363	.332	.316
Índice AP/Ao	.246	1.704	.096	-.341	3.999	.301	.260	.242

a. Variable dependiente: Número total de exacerbaciones

10 DISCUSION. Éste estudio comprueba resultados publicados previamente, como es la asociación del índice de masa corporal, y el índice de arteria pulmonar/aorta mayor a 1. Sin embargo no se logra demostrar la asociación con exacerbaciones graves aunque sí con el número total de exacerbaciones, teniendo como principal limitante, la población tan pequeña de estudio. Aunque la intención de este estudio fue describir la relación del índice con exacerbaciones graves en el grupo de EPOC por exposición a humo de leña, la muestra estudiada fue pequeña con únicamente 10 pacientes, por lo que no es posible a través de éste estudio descartar que el índice de la arteria pulmonar/aorta mayor a 1 sea un indicador de exacerbaciones en nuestra población. Resulta también interesante el hecho de que los marcadores clínicos de gravedad como son la disnea, no mantuvo relación con la presencia de índice mayor a 1, así como el resto de los marcadores de gravedad de enfermedad como son CAT y BODE.

Limitaciones del estudio. Una de las principales limitaciones fue la poca población incluida en el estudio ya que aunque en la cohorte DITABE se encontraban más de 160 pacientes, la mayoría no contaba con tomografía en el archivo.. Resulta interesante que en la población de EPOC secundario a humo de leña se encontró una relación y riesgo entre el índice de la arteria pulmonar/aorta y la presencia del número total de exacerbaciones, sin embargo éste grupo de pacientes representó la minoría del estudio.

Investigaciones en el futuro:

11 CONCLUSION

El índice de la arteria pulmonar mayor a 1 no se correlaciona con las exacerbaciones graves pero sí con la presencia de mayor cantidad de exacerbaciones en general, sobre todo en la población de EPOC por humo de leña. El índice de masa corporal en éste estudio mantuvo una relación directamente proporcional con el índice de la arteria pulmonar/aorta.

BIBLIOGRAFIA

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
2. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al; Platino team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American Cities (the Platino study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-1881.
3. Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI). <http://www.inegi.gob.mx/lib/estadísticas>.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
5. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011. www.goldcopd.org
6. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;21:46S-53S.
7. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
8. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73
9. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:554-64.
10. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
11. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung* 2010;188:321-9.
12. Pérez-Enguix D, Morales P, Tomás JM, Vera F, Lloret RM. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2405-8.
13. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Wort SJ, Hansell DM. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. *Radiology* 2010;254:609-16.
14. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999;14:270-8.
15. Michael Wells, M.D., George R. Washko, M.D., MeiLan K. Han, M.D. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367:913-21.
16. Pérez Padilla José Rogelio. La hipoxemia en la cd. De México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1997; 10(3) : 153-154.
17. R. M. Rivera, M. G. Cosío, H. Ghezzi, M. Salazar, R. Pérez-Padilla. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke. *INT J TUBERC LUNG DIS* 12(8):972-977 2008 The Union.
18. O. Moran-Mendoza, J. R. Pérez-Padilla, M. Salazar-Flores, F. Vazquez-Alfaro. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *INT J TUBERC LUNG DIS* 12(9):1092-1098.

19. Moreira MAC, Moraes MR, Silva DGST, Pinheiro TF, Vasconcelos Júnior HM, Maia LFL et al. J Comparative study of respiratory symptoms and lung function alterations in patients with chronic obstructive pulmonary disease related to the exposure to wood and tobacco smoke Bras Pneumol. 2008;34(9):667-674.
20. Alejandra Ramírez-Venegas, Raúl H. Sansores, Rogelio Pérez-Padilla, Justino Regalado, Alejandra Velázquez, Candelaria Sánchez, and María Eugenia Mayar. Survival of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Due to Biomass Smoke and Tobacco. Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 393–397, 2006