



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

=

**Programa de ciencias médicas, odontológicas y de la salud:  
Campo del conocimiento Epidemiología clínica**

**PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA ASOCIADA A DISFUNCIÓN  
ENDOTELIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA**

**TESIS**

Para Optar por el grado de :  
**Maestra en Ciencias**

ALUMNA:

M.C. Rocio Nayeli Sánchez Santillán

TUTOR:

Dr. Arturo Orea Tejeda

Programa de ciencias médicas, odontológicas y de la salud

Ciudad de México, Mayo 2018



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.

## índice

---

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>4</b>
DEFINICIÓN DE EPOC .....	4
DIAGNÓSTICO DE EPOC.....	4
CLASIFICACIÓN .....	5
EPIDEMIOLOGÍA EPOC .....	6
DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA .....	7
DIAGNÓSTICO DE IC .....	8
CLASIFICACIÓN DE LA IC.....	10
EPIDEMIOLOGÍA DE IC.....	11
EPOC E IC.....	11
MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE EPOC E IC .....	12
FISIOPATOLOGÍA DE EPOC E IC .....	14
FUNCIÓN ENDOTELIAL .....	15
DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	16
MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL .....	18
ENDOTELIO Y EPOC.....	22
ENDOTELIO E INSUFICIENCIA CARDIACA.....	23
EPOC, IC Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	24
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>26</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>29</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>30</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>30</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>31</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>31</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS .....</b>	<b>31</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>32</b>
DISEÑO.....	32
POBLACIÓN OBJETIVO .....	32
POBLACIÓN ACCESIBLE.....	32

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	33
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	33
TAMAÑO DE MUESTRA.....	34
MUESTREO .....	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
<b>MODELO CONCEPTUAL .....</b>	<b>36</b>
<b>MODELO ARQUITECTÓNICO.....</b>	<b>37</b>
<b>PROCEDIMIENTOS .....</b>	<b>37</b>
SELECCIÓN DE PACIENTES.....	37
RECOLECCIÓN DE DATOS .....	38
CONSULTA DE NUTRICIÓN .....	38
CONSULTA MEDICA .....	38
TOMA DE FOTOPLETISMOGRAFÍA.....	38
EVALUACIÓN DE LA ONDA FOTOPLETISMOGRÁFICA .....	40
TOMA DE ECOCARDIOGRAMA.....	41
<b>OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>43</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>46</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
<b>RECURSOS.....</b>	<b>74</b>
FINANCIAMIENTO.....	74
RECURSOS HUMANOS.....	74
RECURSOS MATERIALES.....	74
<b>ANEXOS .....</b>	<b>75</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>83</b>

## **Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca asociada a Disfunción endotelial en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

### **MARCO TEÓRICO**

#### *DEFINICIÓN DE EPOC*

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un estado de enfermedad prevenible y tratable caracterizado por una limitación al flujo de aire que no es totalmente reversible. La limitación al flujo de aire usualmente es progresiva y se encuentra asociada a una inflamación anormal por parte del pulmón a partículas nocivas o gases, primordialmente causadas por el humo del tabaco. Asimismo el EPOC no solo afecta el pulmón, también produce consecuencias sistémicas significativas (1,2,3).

#### *DIAGNÓSTICO DE EPOC*

Se debe considerar realizar la espirometría para el diagnóstico a todo paciente mayor de 40 años que presente los siguientes:

- 1) Tos crónica
- 2) Producción de esputo
- 3) Disnea
- 4) Exposición ambiental u ocupacional a factores de riesgo tales como humo de leña, tabaco, contaminantes, etc.

El diagnóstico se da en base a la espirometría postbroncodilatador, tomando en cuenta el Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo (Forced expiratory volume in 1 second = FEV1) / Capacidad Vital Forzada ( Forved Vital Capacity = FVC) < 0.70 confirma la presencia de limitación al flujo de aire no reversible (3).

En la figura 1 se muestra los pasos a seguir para el estudio de pacientes que se sospeche de EPOC.

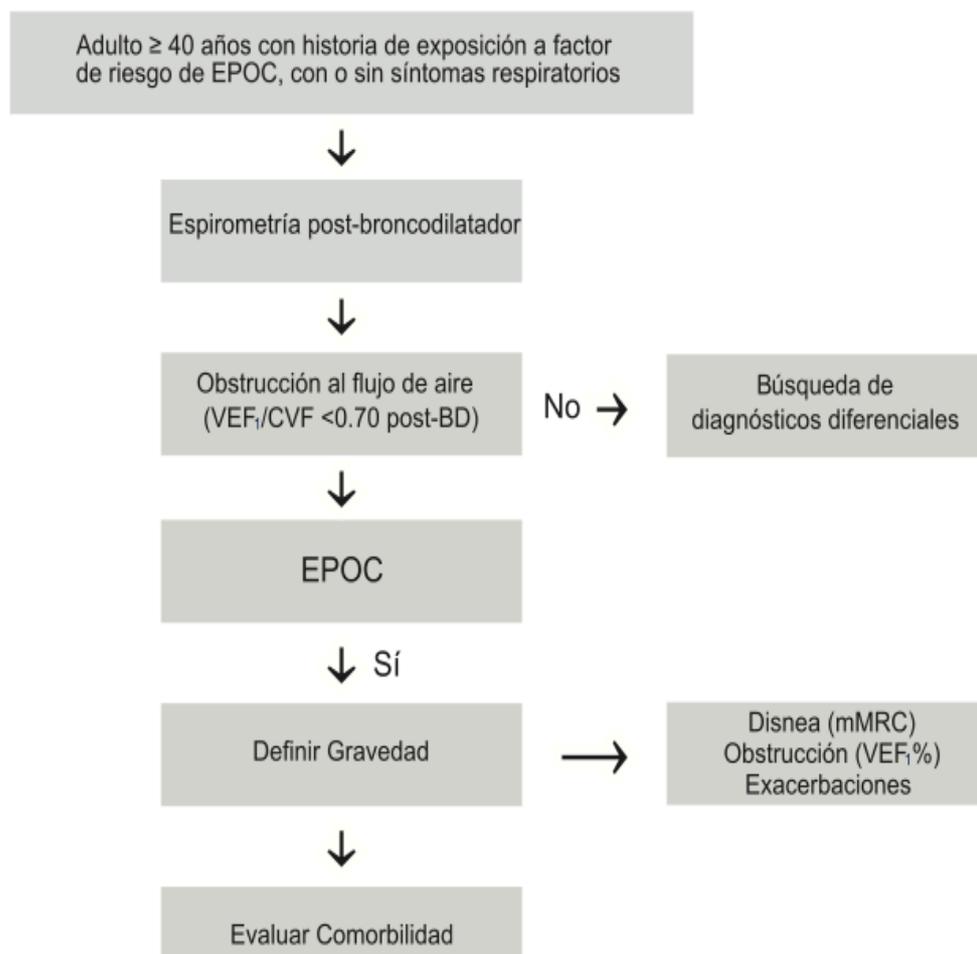


FIGURA 1. Evaluación del paciente con EPOC (tomado de Guía LatinEPOC–2014)

## CLASIFICACIÓN

En la Tabla 1 se muestra la clasificación de la EPOC con base a la espirometría, también se le puede denominar el estadio de la enfermedad o gravedad de la enfermedad; el uso de a espirometría se ha visto que es benéfico para disminuir el subdiagnóstico de

EPOC, al igual que es útil para predecir el estatus de salud, desarrollo de exacerbaciones y mortalidad (3-5).

<b>Tabla 1. Clasificación espirométrica del EPOC</b>		
<b>Severidad</b>	<b>FEV1/FVC postbroncodilatador</b>	<b>FEV1 % predicho</b>
<b>En riesgo *</b>	>0.70	≥ 80
<b>EPOC leve</b>	≤0.70	≥ 80
<b>EPOC moderado</b>	≤ 0.70	50-80
<b>EPOC severo</b>	≤0.70	30-50
<b>EPOC muy severo</b>	≤0.70	< 30

**EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, FEV1 = Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo, FVC= Capacidad Vital Forzada, \*en aquellos pacientes en riesgo (fumadores, trabajadores expuesto a contaminantes, humo de leña)**

## *EPIDEMIOLOGÍA EPOC*

La EPOC, afecta predominantemente a pacientes fumadores y aquellos con exposición a humo de leña, con una prevalencia superior al 10% de la población mundial en mayores de 40 años, ocupando la sexta causa de enfermedades crónicas (3,6). En México, de acuerdo al estudio PLATINO y respecto al criterio GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) su prevalencia es del 7.8 %, presentándose con mayor frecuencia en hombres (11 % hombres vs 5.6% mujeres), incrementa de acuerdo a la edad (18.4 % en > 60 años vs 4.5% en personas de 50-59 años) y al número de paquetes fumados (15.7% >10 pqts/año vs 6.3 % < 10 pqts/año), y en fumadores alcanza hasta el 50% de prevalencia. Sin embargo, su prevalencia se considera una cifra subestimada tanto a nivel mundial como nacional, por lo que se desconoce una cifra exacta en su prevalencia (6).

Respecto a la mortalidad ocupa el quinto lugar a nivel mundial de mortalidad, y se estima que para el 2020 ocupará el tercer(3,5,6). En México, la EPOC ocupa la octava causa de muerte en la población en general y la quinta en los sujetos mayores de 65 años (7).

## DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad crónica progresiva que se inicia con daño al músculo cardiaco, con la pérdida resultante de los miocitos cardiacos funcionantes, o la pérdida de la capacidad del miocardio de generar fuerza, impidiendo que el corazón se contraiga con normalidad (8).

De acuerdo a las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se refiere a un síndrome en el cual los pacientes presentan tanto síntomas (disnea, fatiga en reposo y/o durante el ejercicio, ortopnea) como signos (retención de líquidos tales como congestión

Tabla 2. Síntomas y signos típicos de pacientes con insuficiencia cardiaca.

<b>Síntomas</b>	<b>Signos</b>
<b>TÍPICOS</b>	<b>ESPECÍFICOS</b>
Falta de aire Ortopnea Disnea paroxística nocturna Baja tolerancia al ejercicio Fatiga Lenta recuperación tras el ejercicio Edema de tobillo	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido (ritmo de galope) Impulso apical desplazado lateralmente
<b>MENOS TÍPICOS</b>	<b>MENOS ESPECÍFICOS</b>
Tos nocturna Sibilancias Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión (especialmente en adultos mayores) Depresión Palpitaciones Mareos Sincope Bendopnea	Ganancia de peso (>2kg/semana) Pérdida de peso (aquellos pacientes con IC avanzada) Caquexia Murmuro cardiaco Edema periférico (escrotal, sacral, tobillos) Disminución en la entrada de aire Opacidad a la percusión pulmonar Taquipnea Taquicardia Pulso irregular Respiración tipo Cheyen Stokes Ascitis Hepatomegalia Extremidades frías Oliguria

Tabla 2. Tomado y modificado de las guías de insuficiencia cardiaca por la European Society of Cardiology

pulmonar, edema, ingurgitación yugular) y evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional en reposo (9).

Existen anomalías ecocardiográficas que nos pueden hablar de una IC diastólica como los son una hipertrofia ventricular concéntrica sin anomalías de la pared, incremento relativo en el espesor de la pared, anomalía en el volumen diastólico final.

### *DIAGNÓSTICO DE IC*

En la tabla 2 se especifican los síntomas y signos típicos de un paciente con insuficiencia cardiaca, de ahí la sospecha de una probable IC con el siguiente estudio detallado en el algoritmo de la figura 2.

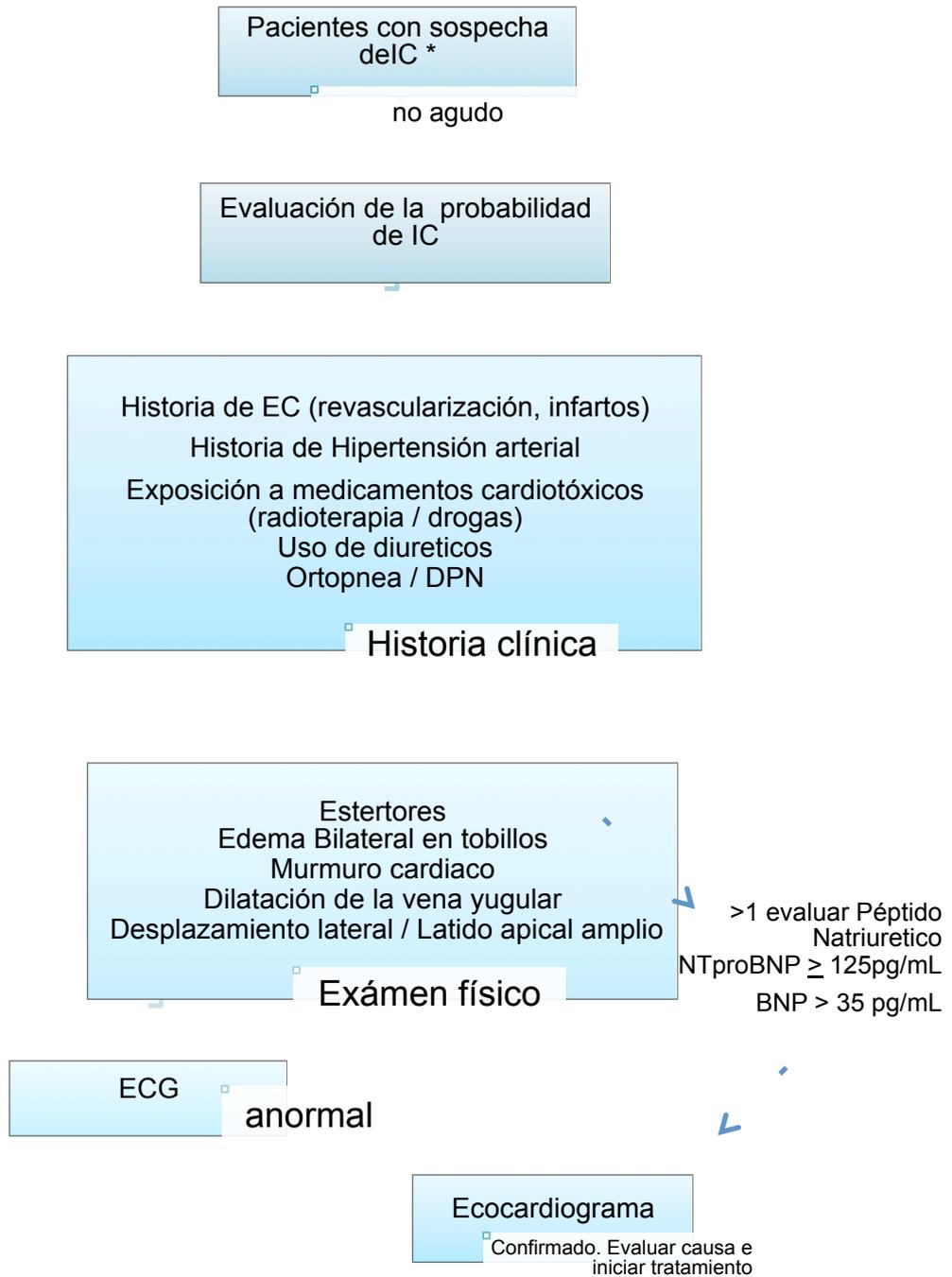


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca. \*síntomas clínicos dados en tabla 1. BNP Péptido natriurético tipo B, DPN Disnea paroxística nocturna , NTproBNP N terminal pro B péptido natriuretico

## CLASIFICACIÓN DE LA IC

Se puede clasificar en 6 tipos de acuerdo a la función sistólica/ diastólica. La disfunción diastólica es la IC causada por compromiso en la relajación miocárdica, en la presencia de una contractilidad miocárdica y fracción de eyección (FE) normales. La disfunción sistólica (DS) es causada por un daño en la contractilidad miocárdica y FE. Dentro de la DS, se encuentra la IC de bajo gasto, la IC de alto gasto, IC derecha, IC izquierda, IC biventricular o mixta (10).

Anteriormente la insuficiencia cardiaca se clasificaba de acuerdo a lo mencionado anteriormente y en la IC diastólica presentan síntomas y signos de IC y una fracción de eyección (FE) conservada >40-50%. Cuando se habla de una IC derecha o izquierda se hace referencia a los síndromes que presenta el paciente, como congestión venosa pulmonar o sistémica respectivamente (8)

Sin embargo, de acuerdo a las nuevas Guías de la ESC (European Society of Cardiology) 2016, se puede clasificar en tres tipos dependiendo de la fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI): ICFEp= Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección preservada, ICFEr= Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida e ICFErm = Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio, se clasifica de acuerdo a la siguiente Tabla 3:

TIPO DE IC	ICFEr	ICFErm	ICFEp
Criterios	1	Síntomas $\pm$ signos $\neq$	Síntomas $\pm$ signos $\neq$
	2	FEVI $\leq$ 40%	FEVI 40-49%
	3	-	1) Elevación de péptidos natriuréticos 2) Al menos un criterio adicional a) Enfermedad cardíaca a nivel estructural (HVI y/o AAI) b) Disfunción diastólica
			3) Elevación de péptidos natriuréticos 4) Al menos un criterio adicional a) Enfermedad cardíaca a nivel estructural (HVI y/o AAI) Disfunción diastólica
AAI = agrandamiento de la aurícula izquierda, FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HVI = Hipertrofia Ventricular izquierda, $\neq$ Los síntomas se pueden enmascarar con el uso de diuréticos, Síntomas y signos previamente descritos en la tabla 1,			
Tabla 3. Tomado y modificado de las guías de insuficiencia cardíaca por la European Society of Cardiology			

## EPIDEMIOLOGÍA de IC

Se estima que su incidencia va en aumento, en el estudio de Hillingdon y Rotterdam se reporta una incidencia de IC de 0.2/1000 persona año en aquellos de 45-55 años a 12.4/1000 persona año en >85 años. En estudios recientes en EUA la prevalencia fue de 2.2% (95% IC, 1.6%-2.8%), incrementando en un 0.7% en personas de 45 a 54 años y 8.5 a aquellos >75 años (11-13).

En el 2001 un estimado de 53,000 pacientes murieron por IC como causa primaria(12). Su incidencia se aproxima a 10 por cada 1000 en mayores de 65 años (11). Es una causa importante de morbi-mortalidad ya que del 30 a 40% de pacientes mueren al año de haber sido diagnosticados (13).

## EPOC E IC

La IC y el EPOC son enfermedades globales que cada una afecta a más de 10 millones de personas (14). La prevalencia de IC es del 20% en pacientes con EPOC (15,16). El riesgo de desarrollar IC en pacientes con EPOC es 4.5 veces mayor comparado con individuos sin la enfermedad. La enfermedad cardíaca isquémica es la principal causa de mortalidad en ellas. (14,16)

En un estudio, cohorte prospectivo, realizado por Macchia y cols., cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia y pronóstico de la coexistencia de disfunción ventricular en pacientes con EPOC; y la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con IC estables de 60 años con IC y EPOC. Los pacientes se siguieron por un periodo de dos años. El estudio mostró que la prevalencia de obstrucción aérea en pacientes con IC fue de 37.3% y la prevalencia de disfunción ventricular en pacientes con EPOC fue de 17%. Cuando existía disfunción ventricular en pacientes con EPOC tendían a incrementar la mortalidad durante el seguimiento (HR 2.34: 95% IC; 0.99 – 5.54, p = 0.053) (16-18).

#### *MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE EPOC E IC*

Tanto las enfermedades cardíacas como las enfermedades vasculares son altamente prevalentes en pacientes con EPOC; de acuerdo a un estudio realizado por el Lung Health Study en una cohorte de pacientes con EPOC leve, reveló que dos tercias de las personas murió por complicaciones de cáncer pulmonar y cardiovasculares durante el seguimiento(18)(19). Además, El FEV1 se considera como un buen predictor de mortalidad cardiovascular (20). Stavem y cols., valoraron el rol de la función pulmonar en muerte cardiovascular, controlado por buena salud y estado de fumador, en un seguimiento de 23 años a 1,623 hombres sanos de 40 - 59 años, de las 615 muertes, el 50% se atribuyeron a causas cardiovasculares y al ajustar por edad, tabaquismo, presión arterial sistólica, IMC, colesterol y ejercicio, el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue de 10 por ciento mayor (RR 1.10, IC 95 % : 1.06 - 1.15, p < 0.01) cuando el FEV1 disminuye 10%. El riesgo para causa de muerte cardiovascular y respiratoria fue de (RR: 1.07, 95% IC : 1.01 - 1.14, p

= 0.04) y (RR: 1.34, 95% IC; 1.21 - 1.49;  $p < 0.001$ ) respectivamente (20). Se estima que con cada 10% en la disminución del FEV1 se asocia a un incremento del 30% de riesgo en mortalidad cardiovascular.(15)

Dentro de las causas de mortalidad en pacientes con EPOC, se ubican como primer lugar el cáncer de pulmón, como segundo lugar eventos cardiovasculares, dentro de sus comorbilidades presentes en pacientes con EPOC, se ha observado que los más prevalentes han sido las enfermedades cardiovasculares. (19) En un estudio con 135 pacientes hospitalizados se observó que las comorbilidades eran predictores independientes de mortalidad y dentro de ellos, se identificó que IC crónica era la comorbilidad más común. (21).

Existen varios estudios que demuestran un incremento en el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes cardiopatas con EPOC. En un estudio de cohorte realizado por Suellen Curkendal y cols., cuyo objetivo era conocer la prevalencia, incidencia y la mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC, se incluyeron 11,493 pacientes con EPOC, el 54% de estos fueron hombres y el 75% contaba con edad  $> 65$  años, se comparó con sujetos sanos ajustados por edad y sexo sin EPOC, ni asma, se encontró que los pacientes con EPOC tenían mayor prevalencia en enfermedades cardiovasculares que en los sanos. Tras ajustar por riesgo cardiovascular, mostraron un riesgo en Arritmias OR1.76, 95% IC: 1.64 - 1.89; Angina OR1.61, 95% IC: 1.47 - 1.76; IAM OR1.61, 95% IC: 1.43 - 1.81; ICC OR3.84, 95% IC: 3.56 - 4.14; EVC OR1.11, 95% IC: 1.02 - 1.21. El riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes con EPOC fue de RR: 2.07, 95% IC; 1.82 - 2.36. Otro dato interesante fue que al valorar el Riesgo Relativo (RR) de año-persona para enfermedades cardiovasculares encontraron que para arritmias el RR 2.14, IC 95%; 1.98 - 2.31, angina RR 2.02, 95% IC; 1.82 - 2.25, Infarto agudo al miocardio RR 1.99, 95% IC; 1.72 - 2.32, ICC RR 4.59, 95% IC; 4.25 - 4.95, se encontró que el riesgo de mortalidad dada por ICC, arritmias, infartos, era significativamente mayor en pacientes con EPOC vs sin EPOC (21). El riesgo de hospitalización por enfermedades cardiacas fue de RR 2.45, 95% IC; 2.27 -

2.65 y aun ajustado por historia de eventos cardiovasculares, diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia fue de RR 2.17 95% IC; 2.00 - 2.3, dentro de estas, los pacientes con EPOC presentaron un RR de 5.24, 95% IC; 4.42 - 6.20, comparado con los controles (22).

### *FISIOPATOLOGÍA DE EPOC E IC*

Dentro de la fisiopatología que se comparte en ambas enfermedades se encuentra la inflamación sistémica, la cual, puede desarrollar un rol importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

El ser fumador es uno de los factores de riesgo más importantes para ambas enfermedades ya que se ha visto que disminuye la elasticidad de las arterias al igual que reducen el óxido nítrico el cual nos lleva a generar una disfunción endotelial y es uno de los factores de riesgo modificables para el desarrollo de eventos cardiovasculares principalmente infartos, siendo este último la principal causa de IC (3) (17) (23).

El tener EPOC incrementa el riesgo en morbi-mortalidad cardiovascular aproximadamente 2 veces más (24). Anthonisen y cols., han encontrado que existe relación entre EPOC, enfermedades cardiovasculares y un incremento sérico en marcadores inflamatorios. La inflamación se ha considerado una de las manifestaciones del EPOC, y provee una hipótesis alternativa que explica la relación entre la limitación del flujo aéreo y el riesgo cardiovascular (24-25).

En un estudio realizado por Berger et cols. evaluaron el efecto del EPOC en los resultados a largo plazo en pacientes con enfermedades cardiovasculares sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Tras el seguimiento a 3 años de 4,284 pacientes que recibieron tratamiento hospitalario por enfermedad coronaria ICP encontraron una mortalidad de 21% en pacientes con diagnóstico de EPOC vs 9% en aquellos sin EPOC ( $p < 0.001$ ). Otro dato interesante fue que encontraron que el EPOC se asoció

independientemente con un incremento 2 veces más en mortalidad a largo plazo (HR 2.14, 95% CI; 1.52 - 3.021,  $p < 0.001$ ) (26).

### *FUNCIÓN ENDOTELIAL*

El endotelio funciona como barrera permeable para macromoléculas en el torrente sanguíneo, juega un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. Es capaz de detectar cambios físicos, como químicos y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas (27,28). El endotelio vascular tiene un papel de mantenimiento del tono vascular, regulación de crecimiento vascular, la adhesión leucocitaria, la trombosis y fibrinólisis, y mediador de la inflamación, cada uno de estas funciones se ve afectada en enfermedades tales como el EPOC y la IC, que contienen varios factores de riesgo que afectaran a cada uno (29).

El estatus de la función endotelial puede reflejar la propensión al desarrollo de aterosclerosis y este puede llegar a servir como un marcador desfavorable para el pronóstico de enfermedades cardiovasculares (30). Los factores de riesgo para alteración de la función endotelial son: edad, tabaquismo, hipertensión, hiperglicemia, e historia familiar prematura de aterosclerosis (27,29).

Tabla 4. Función del Endotelio Sano	
Rol	Substancias
<b>Vasoregulación</b>	ON, FHDE, PGI2, ET-1, ANgII, TXA2
<b>Coagulación</b>	PGI2, TXA2, vWF, fibrinogeno, trombomodulina, TF
<b>Fibrinólisis</b>	t-PA, PAI-1
<b>Inflamación</b>	Selectina Py E, VCAMs e ICAMs, NF-K B
<b>Adherencia Eritrocitaria</b>	Integrinas
<b>Permeabilidad</b>	RAGE
<b>Vasculogénesis/angiogénesis</b>	VEGF, PDGF, TGF-B

Ang II: angiotensina II; FHDE= Factor Hiperpolarizante Derivado de Endotelio; ET1= endotelina 1; ICAM= molecula de adhesión molecular; NF-KB= Factor Nuclear Kappa Beta; ON= oxido nítrico; PAI-1= inhibidor del activador del plasminógeno; PDGF= factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGI2= prostaciclina; RAGE= Receptor for advanced glycosilated end-products; t-PA activador de plasminógeno tisular; TXA2 = Tromboxano; VCAM= molécula de adhesión vascular celular; VEGF Factor de crecimiento vasculo anedotelial; vWF= Factor de Von Wilebrand

En la tabla 4, se muestran la actividad que realiza el endotelio vascular y los factores involucrados en dichas actividades (31).

Tabla 4. Funciones específicas del endotelio vascular. Tomado y modificado de Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol (31)

## DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial (DE) es un proceso que ocurre en el sistema vascular y que se caracteriza por la reducción en la biodisponibilidad del Óxido Nítrico (ON) lo cual resulta en una regulación anormal del tono vascular entre la vasoconstricción y vasodilatación promoviendo el desarrollo de hipertensión por diferentes mecanismos. Por otro lado hay pérdida de las propiedades ateroprotectoras del endotelio vascular, tales como un incremento en la permeabilidad endotelial, agregación plaquetaria, estado pro-inflamatorio y pro-coagulatorio y la migración de monocitos a la intima del subentodelio y la transformación a macrófagos, lo cual empieza a acumular lípidos y la posterior la formación de placas ateroscleróticas(30). Actualmente se considera como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis.

Se conoce que dentro de la función normal del endotelio, el ON juega un papel importante en el mantenimiento silencioso de la pared vascular por inhibición de la inflamación,

proliferación celular y trombosis (28). Dentro de la DE, se ha observado una reducción en la disponibilidad de ON, el cual ayuda a reducir la expresión de varios mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión los cuales incrementan la vulnerabilidad al desarrollo de placa aterosclerótica (30)(32).

En un endotelio con actividad normal, predomina la actividad antitrombótica y anticoagulante. Los factores de riesgo tales como fumar, el envejecimiento, la hipercolesterolemia, hipertensión, hiperglicemia se han asociado a alteración en la función endotelial, con una pérdida de factores antitrombóticos y un incremento en productos vasoconstrictores y protrombóticos, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares (28).

La DE se asocia con un incremento en el estrés oxidativo, un promotor en procesos inflamatorios(27). El cambio fundamental hecho en el endotelio es un intercambio en el proceso celular de mediadores del ON a una activación por las señales Redox. Las especies de oxígeno reactivo (ROS) en la presencia de oxido dismutasa, lleva a una generación de peróxido de hidrogeno el cual difunde rápidamente a través de la célula y actúa con el grupo cisteína de la proteína para alterar su función. La interacción entre ROS y ON manda a un círculo vicioso, que resulta de una inflamación y activación del endotelio (33).

En si la DE resulta en una adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular, con una liberación de factores de crecimiento con tendencia a la proliferación de células musculares lisas y un estado protrombótico dando lugar a una regulación anormal del tono vascular (34).

Modena et cols., realizaron un estudio cuyo objetivo fue conocer si el tratamiento antihipertensivo modificaba la DE y mejoraba el flujo medio de las arterias; ellos reclutaron a 400 mujeres postmenopausicas con estadios 1 y 2 de acuerdo a la JNC-V (Joint National Commitment) de hipertensión y disfunción endotelial medida por ultrasonografía de la arteria braquial basal y a los 6 meses, con un control de la presión arterial por medio

farmacológico en caso de requerirlo y a todos se implementó cambios en estilo de vida. Se siguieron por un periodo medio de 67 meses, la función endotelial se maneja como dilatación por flujo medio (DFM) de la arteria braquial, con ultrasonido de alta resolución. Tras seis meses de tratamiento, la DFM no cambio ( $\leq 10\%$  al valor basal) en 150 (37.5%) de 400 mujeres (grupo1), mientras que en el remanente de 250 (62.5%) mujeres tuvieron una mejora significativa ( $\geq 10\%$  del valor base) (grupo2). Durante el seguimiento se reportaron 32 eventos cardiovasculares en el grupo 1 (3.5 x 100 personas año) y 15 eventos cardiovasculares en el grupo 2 (.51 x 100 personas año)  $p < 0.001$ , lo que demuestra que el tratamiento de la DE se puede mejorar tras 6 meses de tratamiento antihipertensivo y claramente se identifican a los pacientes que pueden tener un pronóstico más favorable (35).

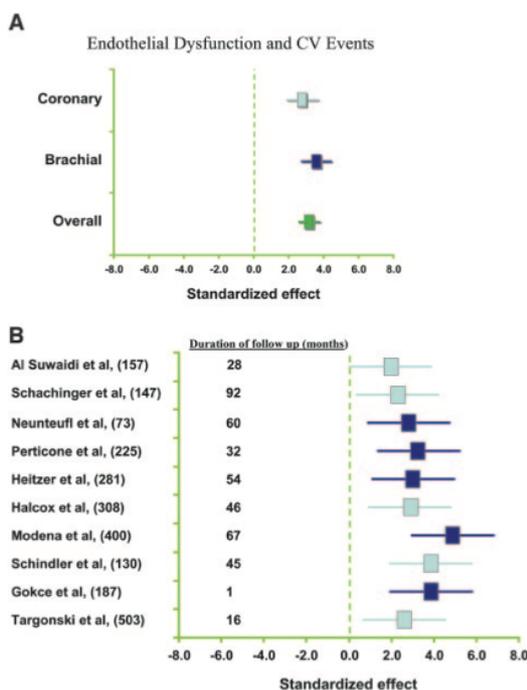


FIGURA 3 . Tomado de endothelial dysfunction: cardiac events (30)

### MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

La DE se puede evaluar en vasos periféricos, incluyendo las arterias: braquial, femoral y carótida, y ésta se correlaciona con ciertas características de las arterias coronarias, es

anormal en sujetos con riesgo de aterosclerosis y en pacientes con enfermedad arterial coronaria (36,37).

Para la medición de la función endotelial se puede evaluar tanto en la circulación periférica como coronaria. Es más común el estudio mediante la arteria coronaria al administrar una infusión intracoronaria de acetilcolina, la cual actúa por medio de los receptores muscarínicos en las células endoteliales causando la liberación de ON y la dilatación de la arteria coronaria (38). Sin embargo, en aquellos vasos ateroscleróticos que presentan deterioro en la función endotelial responden con una vasoconstricción como consecuencia de un efecto vasoconstrictor directo de la acetilcolina en el músculo liso vascular en ausencia de liberación de ON.

Igualmente se puede evaluar la dilatación dependiente de ON, por medio de fármacos como la nitroglicerina, agonistas endoteliales como sustancia P, adenosina y bradiginina.

Sin embargo, una de sus desventajas es que suelen ser invasivos y con un costo elevado, y únicamente se realiza en pacientes con sospecha de una coronariopatía, por ello se ha estudiado métodos no invasivos para su evaluación; dado que la disfunción endotelial es un proceso a nivel sistémico el cual afecta de manera simultánea a diferentes territorios vasculares(39), se considera que los métodos no invasivos para la medición de la función endotelial a nivel periférico son buenos para considerar la disfunción endotelial indirectamente.

Estos métodos se basan en el hecho que las fuerzas de rozamiento debido al incremento del flujo estimulan la producción de ON por las células endoteliales. Cuando ocurre la hiperemia reactiva (incremento del flujo en arteria) el diámetro de la arteria incrementa más de un 20%. Esta vasodilatación es debida a la liberación de ON y nos refleja la respuesta vasodilatadora de las arterias coronarias (31). Sin embargo existen limitaciones y beneficios en cada una de estas técnicas, las cuales se discutirán mas detalladamente en los siguientes párrafos.

### **a. DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO ULTRASONIDO**

En este procedimiento se evalúa la dilatación dependiente, la cual se da a través de la liberación de óxido nítrico (ON) tras existir un estrés o fricción en la pared del endotelio, dada por una hiperemia reactiva inducida por una oclusión por medio del manguito del baumanómetro por arriba de la fosa antecubital de 40 a 50mmHg por arriba de la presión sistólica basal.

En esta técnica se requiere un ultrasonido bidimensional a color junto con un electrocardiograma (ECG) interno y un transductor lineal vascular de alta frecuencia, ya que se evaluara de manera simultánea el ECG y las ondas del pulso de la arteria elegida.

La oclusión de la arteria braquial se realiza durante 5 minutos tras una oclusión suprasistólica (40 - 50 mmHg por arriba de la presión arterial sistólica); basada en el ciclo cardiaco, la medición de la arteria braquial comienza al inicio de la onda R identificando el inicio de la sístole. Durante esta fase tras la contracción del ventrículo izquierdo se inicia la expansión de las venas y la adaptación de la presión dada.

Dentro de las limitaciones, se encuentran el hecho de que el ultrasonido es operador dependiente, se requiere de un experto en el área y se han encontrado que la variación inter e intra operador es muy alta, por lo que es un método muy poco confiable; otra de sus limitaciones se encuentra la imagen que transmite el ultrasonido, en frecuentes ocasiones la imagen no es clara por lo que la medición de las ondas es variable. Por último, el diámetro de la arteria medida es importante, debido a que aquellas arterias menores de 2.5 mm son difíciles de medir por ultrasonido.

La fotopletismografía ha mostrado potencial para la evaluación de la función endotelial y a menor costo que el ultrasonido (31, 37, 40).

### **b. FOTOPLETISMOGRAFÍA (FPG)**

Los primeros datos conocidos para la FPG datan de 1963, con Molitor y Kniazak quienes describieron la circulación periférica arterial en animales. Posteriormente, se le dio el nombre de fotopletismografía, por Alrick Hertzman; las herramientas usadas consistían en una lámpara por arco de tungsteno y un tubo fotomultiplicador, sin embargo debido a la amplitud del ancho de banda, no consiguió obtener la onda asemejada a la realidad.

De aquí es que ahora la técnica se encuentra basada en la medida y análisis de una señal óptica relacionada con los cambios de volumen sanguíneo durante el ciclo cardiaco.

Las condicionantes de la señal de la FPG que se registra en las extremidades son: la relación producida entre la contracción cardiaca y la correspondiente expulsión de sangre a alta velocidad, cargada de mucha energía en la circulación arterial, la elasticidad de arterias y el movimiento de la sangre, tras el cierre de la válvula aórtica, que trae como consecuencia que sólo estructuras arteriales con elasticidad conservada y sin obstrucciones importantes en su interior (ateromas) sean capaces de transmitir de forma adecuada los elementos morfológicos de la onda fotopletismográfica en la periferia.

Una de las limitantes de este estudio es el correcto posicionamiento de los dispositivos optoelectrónicos y la presión ejercida en el dedal, al igual que el ruido emitido durante la señal de onda de pulso inducido por los movimientos que se generan en las extremidades.

Para estas últimas limitantes se han utilizado filtros adaptativos los cuales atenúan los llamados “ruidos” o movimientos en las extremidades y ajustando a la señal que se desea procesar.

Este método fue evaluado por Bonetti y cols. para la detección de DE, usando un estudio prospectivo en el cual evaluaron a 94 pacientes sin enfermedad coronaria, y con una función endotelial microvascular normal (n=39) o anormal (n=55). Valoraron el índice de la DE como la relación existente entre el volumen de la onda de pulso en fase hiperémica

sobre el volumen de la onda de pulso basal. Compararon con la angiografía coronaria y evaluaron el mejor índice mediante curvas ROC. El mejor dato fue en aquellos con un índice  $<1.35$  con una sensibilidad del 80% y especificidad del 85% para detectar a aquellos pacientes con DE (41).

## *ENDOTELIO Y EPOC*

La velocidad de la onda de pulso se ha asociado a inflamación sistémica, tanto en sanos como en pacientes con EPOC, por lo que se ha indicado que ésta podría contribuir al aumento de la rigidez vascular observada en la EPOC(42)

Moro et. Cols. realizaron un estudio para establecer la relación entre DE y EPOC y evaluar el grado de asociación entre la severidad de la obstrucción bronquial y el grado de DE. La DE se evaluó al medir la dilatación por Flujo medio (FMD), con y sin nitroglicerina sublingual (NMD) en pacientes con EPOC, se realizó en 44 pacientes con EPOC y 48 controles sin enfermedades respiratorias. Los pacientes con EPOC comparado con los controles tuvieron un FMD peor que los controles (5.4% vs 8.2%,  $P < .001$ ) y con NMD (12.0% vs 13.9%,  $P = .007$ ). Se encontró que el FMD era inversamente relacionado a FEV1/FVC ratio ( $r = -0.327$ ,  $P = .030$ ). Tras corregir por edad, sexo, tabaquismo, EVC, enfermedad arterial periférica, diabetes, uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), B-bloqueadores, estatinas, nitratos, y NMD, aun así se encontró que en promedio las personas con EPOC tuvieron una peor función endotelial ( $\beta = -1.9\%$ ,  $p = .003$ ), en este modelo también se encontró que el uso de B- bloqueadores se asoció con un mayor FMD( $\beta = 2.3\%$ ,  $p = .003$ ). Como conclusión ellos encontraron que la dilatación endotelial dependiente y en menor medida la endotelio independiente están dañadas en pacientes con EPOC, y que el daño es proporcional a la severidad de la obstrucción bronquial(43).

## ENDOTELIO E INSUFICIENCIA CARDIACA

Por su parte en la insuficiencia Cardiaca, se conoce que existe disfunción endotelial debido a una vasoconstricción sistémica y que se da en su mayoría en IC avanzada, sin embargo, existen estudios recientes que demuestran su participación es más central, y que tiene que ver con el sistema ROS y el balance anormal entre el ON y el estrés oxidativo. (42,43)

Se ha visto que por su parte los ROS (especies reactivas del oxígeno) ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , y OH) juegan un papel importante en el daño cardiovascular, por un lado mediante la oxidación de constituyentes celulares, incluidas las proteínas de anclaje excitación-contracción del músculo cardiaco, y por la disminución de biodisponibilidad del ON, igualmente por su desactivación y degradación de este. (44–46)

En un estudio realizado por Douglas y cols. Se valoró la inflamación y DE en 42 pacientes con IC NYHA II-III, utilizando el modelo de vasodilatación reactiva post compresión para valorar DE, encontraron que de los 34 pacientes masculinos con IC, 28 pacientes (67%) presentaron DE y que la presencia de IC y DE se asoció a presencia de factores proinflamatorios (PCR,  $TNF\alpha$ ) y a un mayor deterioro de la capacidad funcional de la NYHA. (31)

Bank y cols. realizaron un estudio con pletismografía, para valorar la respuesta del flujo sanguíneo del antebrazo (FBF) dependiente de endotelio, independiente de endotelio y la hiperemia reactiva en pacientes con IC leve (NYHA I-II), severa (NYHA III-IV) y en sujetos normales. El pico de hiperemia reactiva se encontró severamente reducida en pacientes con IC severa comparada con sujetos sanos. La respuesta del FBF a la metacolina intra arterial fue significativa ( $p < .005$ ) con una disminución en pacientes con IC leve y severa; igualmente la respuesta de la FBF al nitroprusiato fue significativamente reducida en IC severa y leve comparado con sujetos normales. (47)

Suwaidi y cols. realizaron un estudio prospectivo para evaluar la enfermedad coronaria (EC) en base a la DE, ellos evaluaron el seguimiento a 157 paciente con EC leve quienes fueron evaluados mediante reactividad vascular coronaria y la graduaron en base a la respuesta obtenida mediante administración intracoronaria de acetilcolina, adenosina y nitroglicerina durante el estudio se realizo un ultrasonido intracoronario. Se dividió en tres grupos a los pacientes en base a la respuesta a acetilcolina: grupo 1 (n=83) pacientes con función endotelial normal ; grupo 2 (n=32), pacientes con DE leve; grupo3 (n= 42), pacientes con DE severa. Tras el seguimiento de 28 meses, ningún paciente del grupo 1-2 tuvo eventos cardiovasculares. Sin embargo, 6(14%) del grupo 3 tuvo 10 eventos cardiovasculares ( $p < 0.05$  vs grupo 1 y 2). De estos 6 pacientes, 2 desarrollaron subsecuentemente ICC por disfunción sistólica, 2 murieron por causas cardiovasculares, 1 de ellos secundario a IC y el otro a muerte súbita. (51)

### *EPOC, IC Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL*

La relación que existe entre las enfermedades cardiovasculares y el EPOC, es compleja, ya que hay nexos documentados, como el tabaquismo, la inflamación sistémica, estrés oxidativo, la hipoxia, el envejecimiento que son mecanismos etiopatogénicos que llevan a una activación del endotelio vascular y a la DE que como ya se sabe es el primer paso para la aterosclerosis y la razón por la cual en pacientes con EPOC existen mayor frecuencia de episodios cardiovasculares. (35)

Los factores de riesgo incluidos en el EPOC como en la IC, se correlacionan entre sí, al igual que entre ellos cada uno da factores de riesgo que nos llevan a la DE. En la figura 1, se muestra la relación que existe entre la IC junto con el EPOC, la base de ambos es la inflamación, siendo aguda en el EPOC y crónica en la IC, por parte de el EPOC, existe ciertos factores de inflamación como la IL-6 que activan la cascada de coagulación, al igual que los factores estimulantes de granulocitos, en conjunto, todos ellos activan la

función endotelial, llevando así a una alteración en el balance del endotelio, originando la DE. (14)

Muchos de los factores de riesgo cardiovasculares incrementan la producción de ROS, promoviendo inflamación sistémica en los vasos sanguíneos y cerebrales, de donde se desprende que la DE juega un papel importante como factor de riesgo para generar eventos cerebrovasculares (EVC), al igual que la hipertensión arterial, que es la mayor causante de los EVC, y en la que la DE se ha visto asociada también causando un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales. (36)(37)

Targonski y Cols., realizaron un estudio para conocer la asociación entre la disfunción endotelial coronario (DEC) y EVC. Estudiaron a 502 pacientes sin enfermedad arterial coronaria (CAD), ellos evaluaron la función endotelial coronaria por infusión intracoronaria de acetilcolina. Se dividieron a los pacientes de acuerdo a la presencia (61%) o ausencia de DEC (39%), con un seguimiento medio de 16 meses (media entre 1 a 88 meses), se revisaron los expedientes de los pacientes durante el seguimiento para conocer la aparición de eventos transitorios isquémicos (TIA), EVC isquémicos o hemorrágico tanto antes (prevalencia) o después (incidencia) del diagnóstico de DEC. Durante el estudio, se presentaron un total de 25 EVC, de los cuales 22 tenían DEC y 3 pacientes sin DEC. Los EVC fueron más frecuentes en aquellos que presentaban DEC (7.2%; 95% IC: 4.6 - 10.7) que aquellos con función endotelial normal (1.5%; 95%IC: 0.0 - 4.4)  $p = 0.008$ . El análisis univariado identificó la presencia de DEC como el mayor factor de riesgo para EVC o TIA en la población estudiada (OR 5.08, 95% IC: 1.50 - 17.16) seguido por diabetes historia de IAM, edad. Durante el análisis multivariado para identificar una asociación independiente entre DEC y EVC, se encontró que el DEC era el factor mas fuerte asociado a EVC o TIA (OR 4.32, 95%IC: 1.26 - 14.83). Se encontraron 12 infartos al miocardio durante el seguimiento en el grupo de DE coronaria y 1 en el grupo con función endotelial normal ( $p = 0.05$ ). Se ha demostrado que la DE no solo afecta grandes vasos sino también afecta a la microvasculatura. (38)

## ANTECEDENTES

Se realizó una búsqueda de la información de los temas en estudio, con las palabras mesh “endothelial dysfunction” “endothelial function” “chronic obstructive pulmonary disease” y “heart failure”, en las plataformas, pubmed, cochrane, y medline , encontrando un solo abstract en línea con respecto a los temas de interés, por lo que se prosiguió con la búsqueda de disfunción endotelial en cada una de las patologías mencionadas.

En la Tabla 5, se muestran los estudios más relevantes con respecto a la DE en pacientes con EPOC.

**Tabla 5. Tabla de antecedentes de disfunción endotelial en pacientes con EPOC**

Título/año	Objetivo	Métodos	Población	Resultados
<b>Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD VÍCTOR I. PEINADO, JOAN A. 1998 Barcelona</b>	Evaluar la reactividad de los anillos de arteria pulmonar in vitro con vasodilatadores NO-dependientes NO-independientes. evaluar las anormalidades morfológicas en las arterias pulmonares en pacientes con EPOC moderado	Casos y controles Resección pulmonar (lobectomía) por estudio de Ca. pulmonar Pruebas de función pulmonar (espirometría, capacidad de difusión de CO <sub>2</sub> , gases arteriales, volúmenes pulmonares) Morfología de las arterias	41 pacientes grupo 1: no fumadores, FP normal Grupo 2: fumadores FP normal Grupo 3: EPOC + fumadores	Pacientes fumadores y EPOC había rigidez de las arterias y no había una adecuada relajación tras pruebas de vasodilatación. Cigarro juega un papel fundamental en las anormalidades de las arterias pulmonares. DE se ve desde un EPOC leve
<b>Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Leo Moro, MD, Claudio Pedone, 2008.</b>	verificar la relación entre EPOC y disfunción endotelial evaluar el grado de asociación entre la severidad de la obstrucción bronquial y grado de disfunción endotelial.	Casos y controles Evaluó la función del endotelio por medio de FMD 12hrs (tabaco, vasodilatadores) evaluó FMD a los 50,60,70 seg. post hiperemia reactiva. Midieron dilatación dependiente/independiente (nitratos)	44 COPD 48 Controles 75 + 9.5 años 56.5% M	EPOC tuvieron menor FMD que aquellos sin EPOC (5.4% vs 8.9%, p>0.001) FMD menor en EPOC vs sin EPOC (12% vs 13.9 p=0.007)
DE disfunción endotelial, EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, FMD Dilatación mediada por flujo, FP función pulmonar , ON Óxido Nítrico.				

En la tabla 6, se muestran los artículos mas relevantes de IC y DE .

Tabla 6. Insuficiencia cardiaca y disfunción endotelial				
Título/año	Objetivo	Métodos	Población	Resultados
<b>Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation or death</b> D Fischer 2004	Dilucidar el impacto pronóstico de la DE en hospitalizaciones debido a empeoramiento de la IC, trasplante cardiaco o muerte	Cohorte Pacientes con IC NYHA II-III Seguimiento de 45.7 meses DE evaluó mediante ultrasonido (FMD) Muerte CV Hospitalización CV Trasplante cardiaco	67 pacientes 24 px presentaron el evento 82% hombres edad 60.7 ± 11.1 Grupo 1 → FMD >6.2 % Grupo 2 → FMD <6.2 % Kaplan Meier	Aquellos px con FMD <6.2% tuvieron más eventos cardiovasculares , mayores hospitalizaciones vs grupo 1
<b>The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without Coronary Disease</b> Stefan Toggweiler Suiza 2010	H: aunque no tengas CAD, si hay FR cardiovasculares, tendrás DE	Transversal 341 pacientes angiografía coronaria (electiva o dolor de pecho) PAT + Hiperemia reactiva para diagnosticar DE	Grupo 1 (n=79)→ sin CAD Grupo 2 (n=177)→ con CAD crónica Grupo 3 (n=85)→ con CAD aguda	Grupo 1 prevalencia de DE 33% Grupo 2 prevalencia de DE 46% Grupo 3 prevalencia de DE 58% DM valor predictor elevado para DE Tabaquismo
CAD Enfermedad coronaria , CV cardiovascular , DE disfunción endotelial, FMD dilatación mediada por flujo, FR factores de riesgo, IC Insuficiencia cardiaca, NYHA New York Heart Association				

Se ha visto que el estudio de la función endotelial tiene beneficio para el tratamiento oportuno y reducción de eventos cardiovasculares como la aterosclerosis, y que la restauración de la función endotelial estabiliza el proceso de aterosclerosis, lo que nos lleva a un mejor conocimiento de la enfermedad y aprender a tratarlo oportunamente para el manejo integral en pacientes con dichas enfermedades. (22)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la prevalencia de EPOC en México contando como quinta causa de mortalidad en mayores de 65 años y que su prevalencia entre los individuos con IC (entre un 20 - 35 %) y viceversa, los pacientes con EPOC tienen 4,5 veces más riesgo de desarrollar IC, aunado a que en estos pacientes se ha reportado un incremento de dos a cuatro veces más riesgo de muerte a 3 años y esto es dado por enfermedades cardiovasculares (RR 2.07, 95% IC: 1.82 – 2.36), comparado a sexo y edad en controles sin EPOC. Específicamente se encontró que los pacientes con EPOC tenían un riesgo mayor de muerte por insuficiencia cardíaca congestiva (RR 4.09, 95%IC: 2.64 - 6.33), arritmia (RR 2.81, 95%IC: 1.59 - 4.98) e infarto agudo al miocardio (RR 1.51, 95%IC: 1.14 - 2.01), mostrando que la IC juega un papel muy importante en la mortalidad en estos pacientes. Por otro lado, se ha detallado que la DE se presenta en ambas enfermedades y contienen varios factores de riesgo en común, y que ambas enfermedades su factor en común es la inflamación sistémica alterando la función del endotelio favoreciendo así los mecanismos de oxidación permitiendo desarrollar la DE y posteriormente la aterosclerosis, conllevando a la larga a enfermedades cardiovasculares de gran importancia como los infartos con su posterior desarrollo de Insuficiencia cardíaca, por lo que es importante el estudio de la DE en estos pacientes con ambas comorbilidades para poder dar un manejo integral y apropiado para el funcionamiento del sistema cardiopulmonar de la mano con el endotelial.

## JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En varios estudios se ha asociado el EPOC y el daño en la función endotelial, al igual que se ha relacionado que las mayores causas de muerte y hospitalización en pacientes con EPOC son las enfermedades cardiacas, y dentro de ellas la de mayor prevalencia es la IC (21,39,41) por su parte la IC también se ha asociado con mayor daño endotelial y que este conlleva mayor riesgo de mortalidad (42,43,45,46,50). Sin embargo, falta evidencia sobre el rol que tiene la DE sobre la IC en los pacientes con EPOC. Por lo cual, proponemos estudiar la prevalencia de IC asociada a disfunción endotelial en pacientes con EPOC

Una de las razones de las cuales es importante este estudio, es debido a que el manejo adecuado de la DE disminuye el número de muertes cardiovasculares y el manejo es preventivo para la IC.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de Insuficiencia Cardíaca asociada a Disfunción Endotelial (evaluada mediante fotopletismografía) comparada con aquellos sin Disfunción Endotelial en pacientes >40 años con diagnóstico de EPOC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” ?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con EPOC y disfunción endotelial tendrán 32% mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca que los pacientes sin disfunción endotelial y EPOC.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la prevalencia de insuficiencia cardiaca y disfunción endotelial en los pacientes con EPOC.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Evaluar la disfunción endotelial por medio del fotopletismógrafo a todos los pacientes con EPOC.

Clasificar a aquellos pacientes con DE y sin DE.

Evaluar por medio de ecocardiograma la prevalencia de insuficiencia cardiaca en los pacientes con EPOC.

Evaluar la sintomatología presente en los pacientes con EPOC.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Comparar la prevalencia de insuficiencia cardiaca derecha y/o izquierda de los pacientes con y sin disfunción endotelial en los pacientes con EPOC.

Comparar la prevalencia de las diferentes comorbilidades de los pacientes con y sin disfunción endotelial en los pacientes con EPOC.

Comparar si existen diferencias estadísticamente y clínicamente significativas en los pacientes con EPOC e IC divididos por aquellos con DE y sin DE.

Evaluar posibles asociaciones entre DE e IC.

# METODOLOGÍA

## *DISEÑO*

Estudio tipo Transversal

## *POBLACIÓN OBJETIVO*

Personas con diagnóstico de EPOC corroborado mediante espirometría.

## *POBLACIÓN ACCESIBLE*

Pacientes mayores de 40 años de edad con diagnóstico de EPOC de acuerdo a las guías internacionales GOLD con una espirometría con la relación VEF1/FVC  $<0.70$  post-broncodilatador, que acudan al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” a el área de consulta de EPOC y la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria en el periodo 2016-2017.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Ambos sexos
- Pacientes mayores de 40 años que acudan a consulta de EPOC
- Con diagnóstico de EPOC por espirometría. Con obstrucción del flujo aéreo con relación a FEV1/FVC <0.70 post broncodilatador \*
- Que acepten participar en el estudio

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Hospitalizaciones recientes (3meses)
- IAM < 3 meses
- Exacerbaciones <3 meses
- Que no deseen participar en dicho estudio

## TAMAÑO DE MUESTRA

Para realizar el tamaño de muestra se uso la fórmula para una proporción, conociendo los datos de la prevalencia de DE existente en una población de 143 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas “ de la clínica de EPOC del año 2016, dado a conocer en el congreso de París de ese mismo año(59).

Se cuentan con los siguientes datos:

$$n = \frac{N p q}{(N - 1) D + p q}$$

$$n = \frac{(143) (0.34) (0.66)}{(143-1) (.000625) + [(0.34)(0.66)]} = \frac{32.0892}{.08875 + 0.2244} = \frac{32.0892}{0.31315} = 102.47$$

$$D = \frac{B^2}{4} \quad D = \frac{(.05)^2}{4} = .000625$$

$$n = 102 + 20\% \text{ de perdidas} = 122.4$$

n = Tamaño de la muestra.

N= Total poblacional. --→ 143

p = Proporción de interés. → 34%\*

q = 1 - p → 1-0.34 = 0.66

B = Magnitud del límite de error -→ 5%

\* de Acuerdo a resumen previo

## MUESTREO

No probabilístico por conveniencia

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se capturaron en microsoft excel, posteriormente se evaluaron de acuerdo al programa SPSS por sus siglas en ingles (Statistical Package for the Social Science) versión 23 para MAC.

Para describir las características de la población general y de cada grupo de estudio, se tomaron las comorbilidades, consumo de fármacos, características sintomáticas de la población y se presentarán como frecuencia y porcentaje.

Se evaluaron las variables cuantitativas para conocer si presentan distribución normal con la prueba para normalidad de Kolmogorov Smirnov y aquellas que presentaron una distribución normal fueron presentadas como media y desviación estándar, mientras que las que tuvieron libre distribución se presentan como mediana y rango intercuartílico.

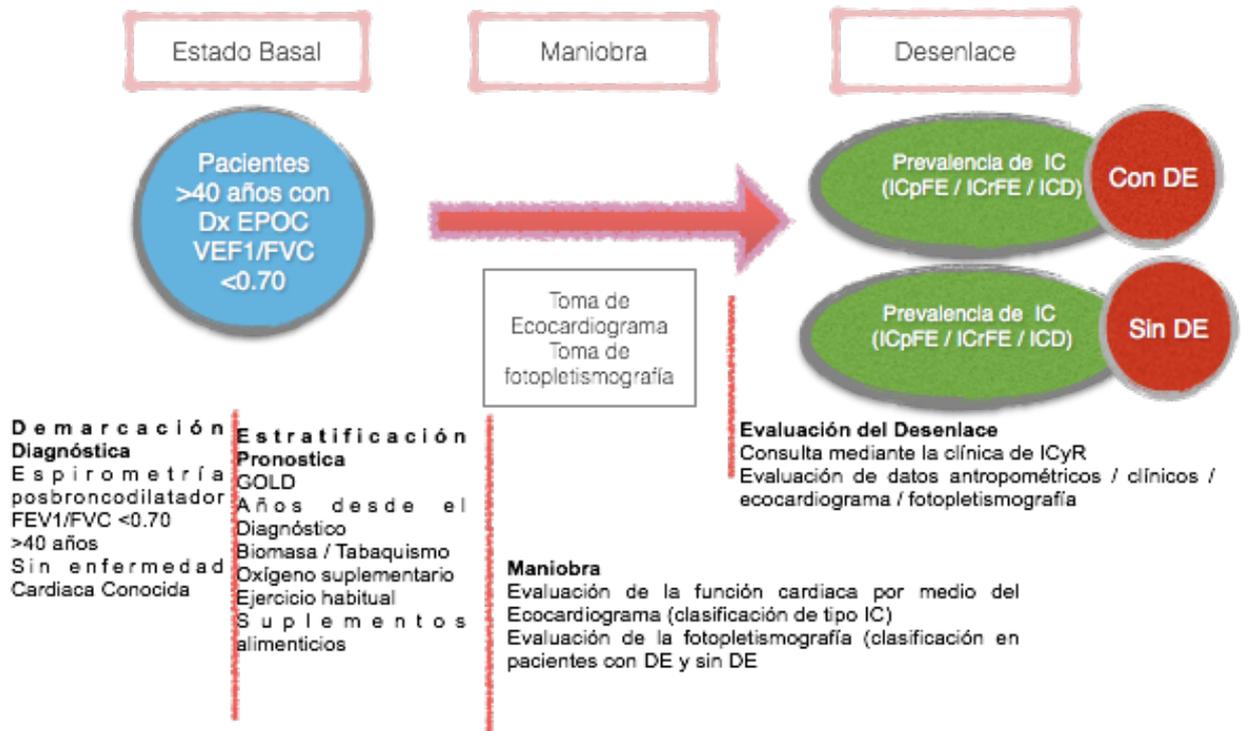
Para la comparación de características basales de los grupos se utilizó una chi cuadrada o una prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas de acuerdo a los datos dados. Se utilizó una prueba t de student para las variables paramétricas y U-Mann de Whitney para las no paramétricas.

Se realizó una regresión logística para la evaluación del riesgo de Insuficiencia Cardíaca en pacientes con EPOC, se consideraron variables confusoras aquellas que en el análisis bivariado sean  $p < 0.20$  y se tomó el mejor modelo predictivo.

## Modelo Conceptual



## Modelo Arquitectónico



## PROCEDIMIENTOS

### SELECCIÓN DE PACIENTES

Dentro de la clínica de EPOC, los pacientes que acudieron a consulta, se les platico del protocolo de disfunción endotelial, en que consiste, cuales son los beneficios a su persona y en el campo del conocimiento, se explicó a detalle el procedimiento de la fotopleletismografía incluyendo los síntomas que pudo llegar a presentar dentro de la toma y posteriormente se procedió a la lectura y firma del consentimiento informado. (ANEXO 2)

## *RECOLECCIÓN DE DATOS*

Una vez que se contó con la aprobación del paciente, se utilizó una hoja para recolección de datos de importancia, como: la historia clínica, antecedentes heredofamiliares, medicamentos de uso frecuente, enfermedades conocidas y tiempo de estas, numero de cigarrillos por día, u horas de exposición a biomasas, entre otros, como se muestra en el anexo 3.

## *CONSULTA DE NUTRICIÓN*

Durante la consulta en donde se recabaron los datos pertinentes a la historia clínica se realizaron mediciones antropométricas por un nutriólogo estandarizado, se le realizó la Bioimpedancia eléctrica por análisis vectorial, un recordatorio de 24 hrs y posteriormente dieron recomendaciones de nutrición.

## *CONSULTA MEDICA*

Durante esta misma consulta, tras la recopilación de los datos de la historia clínica, se pidió al paciente que se recuestara en la cama de exploración para continuar con la evaluación medica, se tomaron signos vitales y exploración cardiológica. Posterior a esta, se explicó al paciente la toma de la fotopletismografía y paso a paso, lo que se le fue haciendo durante la toma.

## *TOMA DE FOTOPLETISMOGRAFÍA*

Con el paciente sentado, con un reposo de 20 minutos, con el brazo izquierdo descansando en pronación a nivel de corazón, se tomó la presión arterial y frecuencia cardiaca basal, se comenzó a colocar el instrumento de medición, colocando en primera instancia el baumanómetro de mercurio, posteriormente se le colocó en ese mismo brazo izquierdo, en el dedo índice el dedal, posteriormente se colocaron los caimanes para la toma de un electrocardiograma simple de 3 derivaciones, uno en brazo izquierdo, brazo derecho y pie izquierdo, simulando el triángulo de Einthoven, consecutivamente se corroboró a conectar la señal del fotopletismógrafo a una laptop, mediante un cable USB y conectando al software WinZip7, se tomó una curva fotopletismográfica de 30 segundos basales, parando el registro durante la fase de isquemia. De manera subsecuente se indujo una fase de isquemia utilizando el brazalete de presión insuflado 40mmHg por encima de la presión sistólica durante cinco minutos. 5 segundos antes de que terminara el tiempo, se procedió a continuar registrando la curva fotopletismográfica durante 120 segundos posteriores a la fase de isquemia.(fase postisquémica); la onda fotopletismográfica se evaluó cada 30 segundos, tomando una media entre los valores obtenidos y posteriormente comparándolos con la fase basal.

Al termino de la consulta, se solicitó al paciente acudiera a próxima cita para la toma del Ecocardiograma para la evaluación de la función del corazón.

## EVALUACIÓN DE LA ONDA FOTOPLETISMOGRÁFICA

Tras la toma de la fotopletismografía, continuamos con la lectura de la onda fotopletismográfica, siempre tomando en cuenta la señal dada por el electrocardiograma, la cual nos da el inicio de la sístole y los datos observados en la onda de pulso, los datos obtenidos se evaluaron de la siguiente forma:

Se obtuvieron imágenes similares a las observadas en la figura y de aquí continuamos a evaluar cada una de las ondas que correspondían a los 30 segundos basales, y 120 segundos pos isquemia, midiéndolos de la siguiente manera:



TAM= Tiempo de Amplitud máximo, medido desde el inicio de la onda, hasta el pico de la onda, como se muestra en la siguiente figura:

TT= Tiempo Total de la onda, dado desde el inicio de la onda, al final de esta.



TAM



TT

Tras la medición de cada una de las ondas se tomó el promedio de estas, posteriormente se creó el índice TAM/TT, dado al dividir el TAM entre el TT, en el tiempo basal y pos isquemia.

Se clasificó como paciente con Disfunción Endotelial, a aquel que presentó un TAM/TT >0.30

### *TOMA DE ECOCARDIOGRAMA*

Esta modalidad se realiza desde la pared anterior del tórax y el ultrasonido pasa a través de los espacios intercostales, esto incluye el análisis de las diversas estructuras cardiacas (ventrículos, aurículas, válvulas y pericardio junto con los elementos que los componen) la medición de diámetros de cavidades, grosores parietales, cálculos de función ventricular y presiones intracardiacas, así como la identificación de cambios estructurales y flujos anormales.

Los estudios ecocardiograficos se realizaron con el paciente recostado, con una elevación del tronco de 30°, y generalmente en decúbito lateral izquierdo, ya que con esta postura el corazón se acerca a la pared anterior de la caja torácica. Se colocó el brazo izquierdo del paciente por detrás de su cabeza, con objeto de ensanchar los espacios intercostales, realizando un registro simultáneo de una derivación del electrocardiograma.

Generalmente la exploración se inició colocando el transductor en la línea paraesternal izquierda a nivel del tercer o cuarto espacio intercostal (lo que se le denomina ventana paraesternal izquierda) y posteriormente se desplaza a la punta (ventana apical). Estas imágenes se obtienen con el paciente en decúbito lateral izquierdo.

-Con el paciente en decúbito supino se obtuvieron imágenes subcostales y supraesternales. El abordaje supraesternal, con la cabeza del paciente en hiperextensión, permitió visualizar la base del corazón y de los grandes vasos, por ultimo la ventana paraesternal derecha es particularmente para evaluar la aorta y el septum ínter auricular, para ello se colocó al paciente en decúbito lateral derecho.

## Operacionalización De Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Categorías	Tipo de Variable
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas 1.	Clasificación por interrogatorio directo.	Hombre o Mujer	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa Nominal dicotómica
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. 2.	Por interrogatorio directo Años cumplidos al momento del estudio	Años	>18 años	Cuantitativa discreta
<b>Talla</b>	Estatura o altura de las personas. 3.	Medición al momento del estudio, mediante estadímetro	Centímetros	Sin categorías Dada en centímetros	Cuantitativa discreta
<b>Peso</b>	Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa.	Tomado al momento del interrogatorio con Balanza Mecánica.	Kilogramos	NA	Cuantitativa continua
<b>Presión sistólica</b>	presión máxima que se alcanza en el sístole (5)	Tomado al momento del estudio con baumanómetro	mm/Hg	<120 130-139 140-159 160-179 >180 sin categorías	Cuantitativa discreta
<b>Presión diastólica</b>	mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante el diástole (5)	Tomado al momento del estudio mediante esfigmomanómetro manual	mmHg	Z80 85-89 90-90 100-109 >110 sin categorías	Cuantitativa discreta
<b>TAM</b>	Tiempo de Amplitud Máxima de la onda, distancia dada entre el comienzo de la onda y el pico máximo de la misma	Medido mediante software lectora 2-1	ms	NA	Cuantitativa continua

<b>TT</b>	Tiempo Total de la onda, dada la medición desde el inicio de la onda al final de la misma.	Medida mediante software lectora 2-1	ms	NA	Cuantitativa continua
<b>Índice TAM/TT</b>	Promedio de la medición del TAM/TT	Medida mediante software lectora 2-1	ms	NA	Cuantitativa continua
<b>Disfunción Endotelial</b>	Condición en la cual las funciones del endotelio se encuentran desreguladas.	Medida mediante el índice TAM/TT basal con respecto a los cambios dados pos isquemia.	DE= $\geq 0.30$ Sin DE = $> 0.30$	SI= 1 No=0	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Frecuencia cardiaca</b>	número de pulsaciones (latidos del corazón) por unidad de tiempo	Tomado al momento del estudio mediante oxímetro de pulso	Latidos por minuto	NA	Cuantitativa discreta
<b>NYHA</b>	La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea. 6.	Medida al momento del estudio en base a la sintomatología presentada durante las ultimas semanas	NHYA o CF	CF-I CF-II CF-III CF-IV	Cualitativa Ordinal
<b>FR cardiovasculares</b>					
<b>Hipercolesterolemia</b>	Aumento del nivel de <b>colesterol</b> en sangre por encima de 2,5 g/l	Interrogado durante el estudio y corroborado mediante expediente clínico	Si No	SI=1 No=0	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Hipertensión</b>	trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlo	interrogado durante el estudio y corroborado mediante expediente	Si No	SI=1 No=0	Cualitativa nominal dicotómica

clínico					
<b>Diabetes mellitus</b>	enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. 7	interrogado durante el estudio y corroborado mediante expediente clínico	Si No	SI=1 No=0	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Fumador</b>	Que tiene la costumbre de fumar (8)	Valorado durante el interrogatorio	Si No	SI=1 No=0	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Índice Tabáquico</b>	Estimación acumulativa de consumo de tabaco mediante la siguiente fórmula (Número de cigarrillos fumados al día) (Número de años de fumador)/ (20)	Recopilado durante la consulta. Corroborado con expediente	Paquetes / año	<10 1-20 21-40 >41	Cualitativa ordinal
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	Condición heterogénea en el cual el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo. (21)	Valorado durante la consulta de acuerdo a valores obtenidos mediante ecocardiograma o gama grama cardíaco	IC derecha ICFEr ICFEp IC mixta	IC derecha = 1 ICFEr = 2 ICFEp= 3 ICmixta =4	Cualitativa nominal politómica
<b>Severidad del EPOC</b>	Enfermedad crónica con obstrucción del flujo aéreo irreversible.	Valorado en la primera consulta, mediante espirometría.	GOLD I GOLD II GOLD III GOLD IV	GOLD I =1 GOLD II = 2 GOLD III =3 GOLD IV = 4	Cualitativa ordinal

## ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con el número E07-15.

Durante los estudios realizados, ningún paciente corrió riesgo alguno.

## RESULTADOS

Se estudió un total de 264 pacientes dentro de los cuales se excluyeron 93 pacientes por diferentes causas. En la figura 4 se muestra en detalle los procesos de selección. Se incluyeron 171 pacientes elegidos para el estudio con diagnóstico de EPOC.

Se realizó un análisis univariado para la caracterización de la población con EPOC y conocer la prevalencia de insuficiencia cardiaca así como el tipo de ésta. Posteriormente la población se dividió en dos de acuerdo a la variable de interés o exposición (Disfunción Endotelial); Se consideró como Disfunción Endotelial cuando el promedio del total de las ondas evaluadas en el sujeto en las determinaciones postisquemia, fue con un TAM/TT  $\geq 0.30$ .

Los grupos quedaron constituidos en aquellos con DE con 125 sujetos y aquellos sin DE con 46 sujetos. Se evaluaron las características de la población que sugieran o explicaran la aparición del desenlace: insuficiencia cardiaca, así como el tipo de ésta y las frecuencias encontradas en cada grupo.

Por último dentro de los objetivos secundarios, se evaluó si existía asociación entre DE e insuficiencia cardiaca.

En la tabla 8, se muestran las características demográficas, antropométricas, clínicas de la población con EPOC. En el 50.6% de la población el diagnóstico de EPOC era debido a tabaquismo, en segundo lugar con 34.9% de la población aparece aquellos pacientes de EPOC por biomasa y en el 14.5% EPOC debido a ambas condiciones. La mediana de

exposición a humo de leña fue de 240 (90-384) horas año; mientras que la mediana de exposición a tabaco fue de 40 (20-60) paquetes/año. El 38.8% se clasificó como Gold 4, seguido con el 30.1% como Gold 2, el 17.5% como Gold 3 y el 13.6% en Gold 1.

Las mujeres constituyeron el 55% de la población, la edad de la población fue  $71.9 \pm 10.3$  años, y una media del IMC de  $68.8 \pm 20.2$ . El 26% de la población se encontraba en estado caquéctico de acuerdo a su Masa Muscular Esquelética.

Dentro de las comorbilidades, la mas prevalente fue la HAS con un 54.5% de la población, la Enfermedad Cardiovascular con un 30.4% y la Diabetes con un 24.6%. La Obesidad clasificada por IMC se encontró un 39.2% sin embargo al clasificarla mediante BIVA, se encontró un 6.4% del total de la población. La HAP estaba presente en el 22.6% de la población y el SAOS en un 17.5%.

El 53.5% de la población con EPOC refirió el uso de Oxígeno suplementario, con una media de uso de  $2.5 \pm 0.68$  litros por minuto y una media de  $16.7 \pm 6.8$  hrs. de uso durante el día.

La prevalencia de IC en la población de EPOC fue de 44%, dentro de la clasificación de acuerdo a la ESC, el 37.6% de ellas correspondían a ICFEp y únicamente el 2.9% de la población presentó una ICFEr. El 38.8% de la población tenía insuficiencia Cardiaca derecha.

El 73 % De los pacientes se diagnosticó con DE. La media para el índice Tiempo de Amplitud Máxima / Tiempo Total de la Onda de pulso, fue de  $0.349 \pm 0.05$ .



FIGURA 4. Diagrama de flujo con la muestra y selección de pacientes, así como la división en grupos. Se muestra a aquellos pacientes con IC izquierda.

**Tabla 8. Características de la población con EPOC**

VARIABLE	TODOS n=171	<a href="#">IC 95%</a>
Sexo n(%)		
Femenino	94 (55)	
Edad $\mu \pm DS$	71.9 $\pm$ 10.3	
Peso (kg)	68.8 $\pm$ 20.2	
Talla (cm)	154.7 $\pm$ 17.2	
IMC	28.4 $\pm$ 8.0	
<b>Tipo EPOC n(%)</b>		
Biomasa	58 (34.9)	
Tabaquismo	84 (50.6)	
Mixto	24 (14.5)	
<b><i>n (%)</i></b>		
Obesidad: (IMC>30)	67(39.2)	
Obesidad: (BIVA)	11( 6.4)	
Caquexia: (MME)	36 (26)	
Hipertensión Arterial Sistémica	93 (54.4)	
Diabetes	42 (24.6)	
Enfermedad cardiovascular	52 (30.4)	
SAOS	30 (17.5)	
Cáncer	9 (5.3)	
TEP	13 (7.6)	
Nefropatía	4 (2.3)	
Dislipidemia	27 (15.8)	
EVC	5 (2.9)	
HAP	36 (22.6)	
Enf. Tiroideas	18 (10.5)	
Uso de Oxígeno	91 (53.5)	
Oxígeno (lt/min) $\mu \pm DS$	2.5 $\pm$ 0.68	
Oxígeno (hr/día)	16.7 $\pm$ 6.8	
IT (paquetes/año)	40 (20-60)	
Índice de humo de leña	240 (90-384)	

(horas/año)		
Disfunción Endotelial n(%)	125 (73)	<u>65.7 – 79.5</u>
TAM/TT	0.349 ± 0.05	<u>0.341 – 0.356</u>
IC	76 (44)	<u>36.8 – 52.2</u>
<b>Clasificación de IC n(%)</b>		
ICpFE	41 (37.6)	<u>17.7 – 31</u>
ICIEF	2 (1.9)	<u>0.14 – 4.1</u>
ICrEF	1 (1)	<u>0.01 – 3.2</u>
IC derecha	57 (38.8)	<u>26.3 – 40.9</u>
<b>GOLD n(%)</b>		
1	14 (13.6)	
2	31 (30.1)	
3	18(17.5)	
4	40 (38.8)	

---

Los datos se presentan como n (%) en aquellas variables cualitativas. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar DS o mediana y (p25-p75) de acuerdo al tipo de distribución, según sea el caso. **BIVA**= Bioimpedancia eléctrica por Análisis vectorial, **ESC** = European Society of Cardiology, **EVC**= Enfermedad Cerebro Vascular, **FEVI**= Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo, **HAP**= Hipertensión Arterial Pulmonar, **IC**= Insuficiencia Cardiaca, **ICpEF**= Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión preservada, **ICIEF**= Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión en rango medio (leve), **ICrEF**= Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección reducida **IMC**= índice de Masa Corporal, **IT**= Índice Tabáquico, **MME** = Masa Músculo Esquelética, **SAOS**= Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño **TEP**= Tromboembolia pulmonar.

En la Tabla 9, se observa los datos clínicos encontrados durante la consulta, los síntomas mas específicos de la IC, así como los signos sugerentes de falla cardiaca. Se puede observar que el 74.9% de la población, refería disnea y que el 40.6% tuvieron edema a la exploración física, así como en un tercio de la población tuvo se encontró reflujo hepatoyugular, y el 46.5% refirió tos. El 46.5% de ellos refirió bendopnea y el 35.7% ortopnea.

**Tabla 9. Signos y síntomas del paciente con EPOC**

VARIABLE	TODOS (n=171)
TAS (mm/Hg) $\mu \pm DS$	122.9 $\pm$ 21.6
TAD(mm/Hg)	70.5 $\pm$ 11.5
FC (latidos por minuto)	78.1 $\pm$ 12.6
<b><i>n (%)</i></b>	
Dolor precordial n (%)	9 (6.8)
Reflujo hepatoyugular	45 (33.6)
Hepatomegalia	7 (5.3)
Ascitis	7 (5.3)
Plétora yugular	11 (44)
Sibilancias	31 (18.1)
Tos	20 (46.5)
Disnea	128 (74.9)
Disnea Paroxística Nocturna	44 (26)
Ortopnea	61 (35.7)
Bendopnea	20 (46.5)
Edema	69 (40.6)

Los datos se presentan como n (%) en aquellas variables cualitativas. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar SD o mediana y (p25-p75) de acuerdo al tipo de distribución, según sea el caso. **FC**= Frecuencia Cardíaca, **TAS**= Tensión Arterial Sistólica, **TAD**= Tensión Arterial Diastólica.

En la figura 5, se muestran las prevalencias de DE e IC en la población con EPOC (73%

[IC95%;65.7 – 79.5](#) y 44% [IC95%; 36.8 – 52.2](#) respectivamente).

## Prevalencia de Disfunción Endotelial e Insuficiencia Cardíaca en Pacientes con EPOC

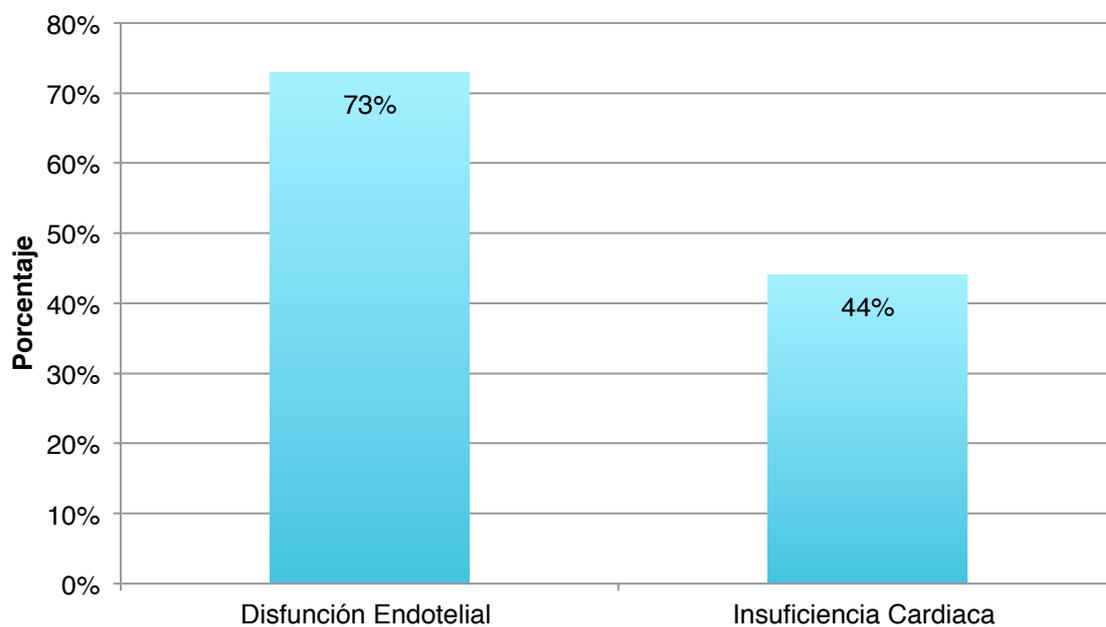
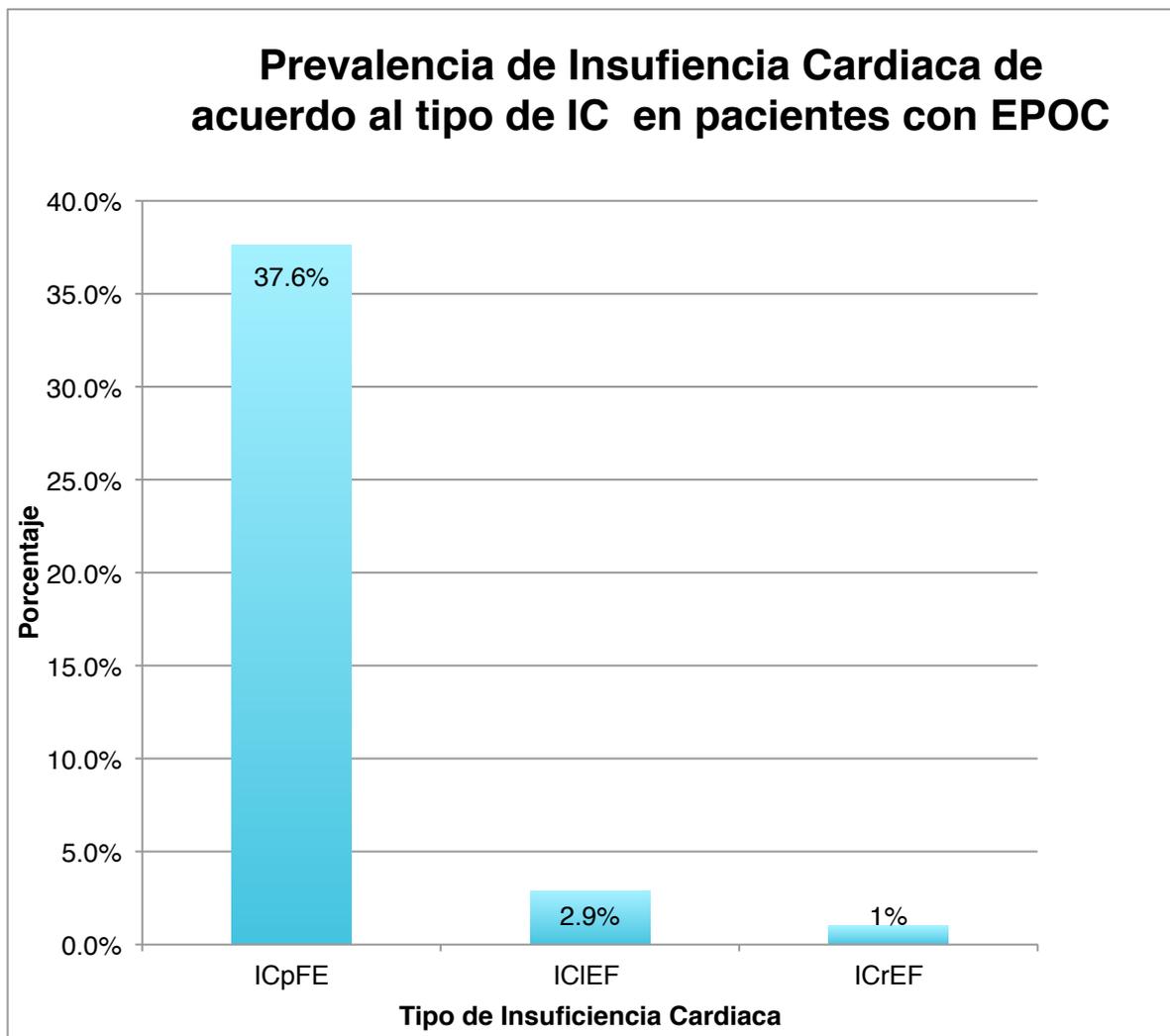


FIGURA 5. Prevalencia de disfunción endotelial e insuficiencia cardíaca en la población con EPOC.

En la Figura 6, se muestran la prevalencia de IC de acuerdo a la Clasificación de la European Society of Cardiology. Se puede observar que el 37.6% (IC95%; 17.7 – 31.0) de los pacientes contaban con ICpFE.



En la tabla 10, se muestran estas diferencias

FIGURA 6. Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca de acuerdo a la Fracción de Expulsión (clasificación ESC)

entre grupos con Disfunción Endotelial y sin ésta. En el grupo con DE predomina el sexo femenino (59.2% vs 43.5%,  $p=0.067$ ) sin llegar a ser estadísticamente significativa, su media de peso es menor que en el grupo sin DE ( $66.8 \pm 21.7$  vs  $74.2 \pm 14.6$ ,  $p=0.043$ ), destaca que aquellas con DE fueron de menor estatura ( $153 \pm 18.6$  vs  $159 \pm 12$ ,  $p=0.051$ ). Dentro de las comorbilidades, la caquexia fue diferente en ambos grupos, siendo de mayor prevalencia en el grupo con DE (31.3% vs 12.8%,  $p=0.026$ ), la IC se encontró similar en ambos grupos (50% vs 47.5%), sin embargo, se encontró una tendencia a ser significativa en la clasificación de insuficiencia cardíaca derecha, siendo mayor en el grupo con DE (48.4% vs 34%,  $p=0.092$ ). En la clasificación por GOLD, se observó que en el grupo con DE se encontraban en mayor proporción en GOLD 4 (39.4% vs 37.5%) y en el grupo sin DE se observó que el 40% de los pacientes se encontraba en un GOLD 2 vs 25.4%.

**Tabla 10 Comparación entre grupos de disfunción endotelial**

VARIABLE	CON DISF END n= 125	SIN DISF END n=46	p
Sexo n(%)			
Femenino	74 (59.2)	20 (43.5)	0.067
Edad (años) $\mu \pm DS$	72.4 $\pm$ 10.8	70.4 $\pm$ 8.7	0.271
Peso (kg)	66.8 $\pm$ 21.7	74.2 $\pm$ 14.6	0.043
Talla (cm)	153 $\pm$ 18.6	159 $\pm$ 12	0.051
IMC (kg/m2)	28 $\pm$ 8.5	29.6 $\pm$ 6.6	0.249
<b>n (%)</b>			
Obesidad (IMC) n(%)	46(36.8)	21 (45.7)	0.293
Obesidad (RJ)	10 (8)	1 (2.2)	0.292
Caquexia (mme)	31 (31.3)	5 (12.8)	0.026
Hipertensión Arterial	70 (56)	23 (50)	0.485
Sistémica			
Diabetes	30 (24)	12 (26.1)	0.779
Enfermedad cardiovascular	40 (32)	12 (26)	0.574
<b>Tipo de EPOC n(%)</b>			
Biomasa	45 (37.5)	13 (28.3)	
Tabaquismo	61 (50.8)	23 (50)	0.207
Mixto	14 (11.7)	10 (21.7)	
Tabaquismo	79 (62.6)	34 (73.9)	0.189
SAOS	22 (17.6)	8 (17.4)	1
Cáncer	8 (6.5)	1 (2.2)	0.447
TEP	11 (8.8)	2 (4.3)	0.518
Nefropatía	3 (2.4)	1 (2.1)	1
Dislipidemia	18(14.4)	9 (19.6)	0.479
EVC	5 (4)	0 (0)	0.325
HAP	23 (18.4)	14 (30.4)	0.090
Enf. Tiroideas	14 (11.2)	4 (8.7)	0.783
Uso de oxígeno	62 (50)	29 (63)	0.130
Oxígeno (lt/min) $\mu \pm DS$	2.6 $\pm$ 0.71	2.4 $\pm$ 0.59	0.230
Oxígeno (hr/día)	17.3 $\pm$ 6.6	15.6 $\pm$ 7.1	0.275
IT (paquetes/año)	40 (20-60)	40 (22.5-55.9)	0.850
Índice de humo de leña	240 (80-400)	160 (51-300)	0.284

(horas/año)			
IC	56 (50)	19 (47.5)	0.786
IC derecha	60 (48.4)	16 (34)	0.092
<b>Tipo de IC n(%)</b>			
ICpEF	29 (39.2)	12 (34.4)	
ICIEF	1 (1.4)	1 (2.9)	0.443
ICrEF	0 (0)	1 (2.9)	
<b>GOLD n (%)</b>			
1	14 (19.7)	0 (0)	
2	18 (25.4)	13 (40.6)	0.017
3	11 (15.5)	7 (21.9)	
4	28 (39.4)	12 (37.5)	

Los datos se presentan como n (%) en aquellas variables cualitativas. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar DS o mediana y (p25-p75) de acuerdo al tipo de distribución, según sea el caso. **BIVA**= Bioimpedancia por Análisis vectorial, **EVC**= Enfermedad Cerebro Vascular, **FEVI**= Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **HAP**= Hipertensión Arterial Pulmonar, **IC**= Insuficiencia Cardíaca, **ICpEF**= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada, **ICIEF**= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección en rango medio (leve), **ICrEF**= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida, **IMC**= índice de Masa Corporal, **IT**= Índice Tabáquico, **MME** = Masa Musculo Esquelética, **SAOS**= Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño **TEP**= Tromboembolia pulmonar.

En la tabla 11, se observan los datos clínicos obtenidos durante la evaluación de consulta de los pacientes por grupos de estudio. Dentro de los datos más relevantes, se encontró, que aquellos pacientes con DE, tuvieron una presión arterial diastólica mayor que los pacientes sin DE, sin embargo, clínicamente no entra dentro de parámetros anormales. Así como, en el grupo con DE se encontró mayor proporción de pacientes que referían tener disnea paroxística nocturna ( 30.9% vs 13%, p=0.019). Se encontró una tendencia significativa en signos tales como las sibilancias, encontrándose más prevalentes en el grupo con DE (20.8% vs 8.3%, p=0.135), al igual que mayor ortopnea (39.2% vs 26.1%, p=0.112).

**Tabla 11. Signos y síntomas por grupo de comparación de DE**

VARIABLE	CON DISF END	SIN DISF END	
	n= 125	n=46	p

TAS	124.4 ± 22.6	118.9 ± 18.4	0.139
TAD	70.8 ± 12.4	69.9 ± 9.1	0.026
FC	77.9 ± 13	78.6 ± 11.4	0.760
FR	19.7 ± 4.6	21 ± 5.4	0.186
Fatiga	77 (61.6)	29 (63)	0.863
Edema	50 (40.3)	19 (41.3)	0.908
Dolor precordial	6 (6)	3 (9.4)	0.452
Reflujo hepatoyugular	36 (35.3)	9 (28.1)	0.454
Hepatomegalia	5 (4.9)	2 (6.7)	0.657
Ascitis	7 (6.9)	0 (0)	0.350
Ingurgitación yugular	9 (47.4))	2 (33.3)	0.661
Sibilancias	26 (20.8)	5 (8.3)	0.135
Tos	16 (14.9)	5 (36.4)	0.501
Disnea	92 (73.6)	36 (78.3)	0.533
Disnea Paroxística	38 (30.9)	6 (13)	0.019
Nocturna			
Ortopnea	49 (39.2)	12 (26.1)	0.112
Bendopnea	16 (14.9)	4 (5.1)	0.501

Los datos se presentan como n (%) en aquellas variables cualitativas. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar SD o mediana y (p25-p75) de acuerdo al tipo de distribución, según sea el caso. FC= Frecuencia Cardiaca, TAS= Tensión Arterial Sistólica, TAD= Tensión Arterial Diastólica

EN la tabla 12, se resume el uso de fármacos en la población general con EPOC, así como en el grupo de comparación en aquellos con DE y sin DE. Se observa que menos de un tercio de los pacientes con EPOC tomaba fármacos cardiovasculares, y que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos y el consumo de fármacos.

**Tabla 12. Fármacos de la población con EPOC y por comparación de grupos**

VARIABLE	TODOS	CON DISF	SIN DISF	
n(%)	n=171	END	END	p
		n=125	n=46	
<b>Medicamentos de uso en Cardiología</b>				
Betabloqueadores	16 (9.4)	9 (7.2)	7 (15.2)	0.110
IECAS	28 (16.4)	22 (17.6)	6 (13)	0.475

BRAs	34 (19.9)	25 (20)	9 (19.6)	0.950
ARM	26 (15.2)	20 (16)	6 (13)	0.633
Diureticos				
Hipoglucemiantes	29 (17)	20 (16)	9 (19.6)	0.582
Insulina	6 (3.5)	5 (4)	1 (2.2)	0.565
Fibratos	1 (0.6)	0	1 (2.1)	0.098
Estatinas	18 (10.5)	13 (10.4)	5 (10.9)	0.929
Calcio antagonistas	25 (14.7)	17 (13.7)	8 (17.4)	0.547
Digital	7 (4.1)	6 (4.8)	1 (2.1)	0.676
Nitrato	12 (7)	9 (7.3)	3 (6.5)	0.868
Antiarrítmicos	6 (3.6)	5 (4.1)	1 (2.2)	1
AINES	20 (11.7)	12 (9.7)	8 (17.4)	0.165
<b>Medicamentos de uso en Neumología</b>				
Broncolidatadores	132 (77.7)	93 (75)	39 (84.8)	0.174
Budesonida-	21 (12.4)	14 (11.4)	7 (15.2)	0.501
Formoterol				
Salbutamol	53 (31.4)	34 (27.6)	19 (41.3)	0.088
Fluticasona-	28 (16.6)	17 (13.8)	11 (23.9)	0.116
Salmeterol				
Ipratropio-Salbutamol	47 (27.7)	38 (30.7)	9 (19.6)	0.151
Tiotropio	57 (33.5)	39 (31.5)	18 (39.2)	0.346
Acetilsiteina	12 (7.1)	10 (8.1)	2 (4.4)	0.516
Ipratropio	2 (1.18)	1 (0.81)	1 (2.2)	0.469
Indacaterol	18 (10.6)	12 (9.7)	6 (13)	0.577
Indacaterol	19 (18.5)	13 (15.5)	6 (31.6)	0.113
glicopirronio				
Teofilina	3 (1.8)	2 (1.6)	1 (2.2)	1
Vilanterol	14 (8.2)	12 (9.7)	2 (4.4)	0.356
Fluticasona vilanterol	12 (7.1)	8 (6.5)	4 (8.7)	0.732
Bromuro de	15 (8.9)	9 (7.3)	6 (13)	0.240
glucopirronio				
Inhibidores de	3 (1.8)	1 (0.8)	2 (4.4)	0.182
fosfodiesterasa				

Los datos estan dados como frecuencias n(%), se considero como una diferencia estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . **ARM**= Antagonistas de los Receptores Mineralocorticoides, **BRAs**= Bloqueador de los Receptores de Angiotensina II **IECAS**= Inhibidores de la Enzima Convertidora

En la figura 7 se observa la prevalencia de Insuficiencia Cardíaca por grupo de Comparación, en aquellos con DE se observa que la prevalencia es del 50% mientras que en el grupo sin DE es de 47.5% sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

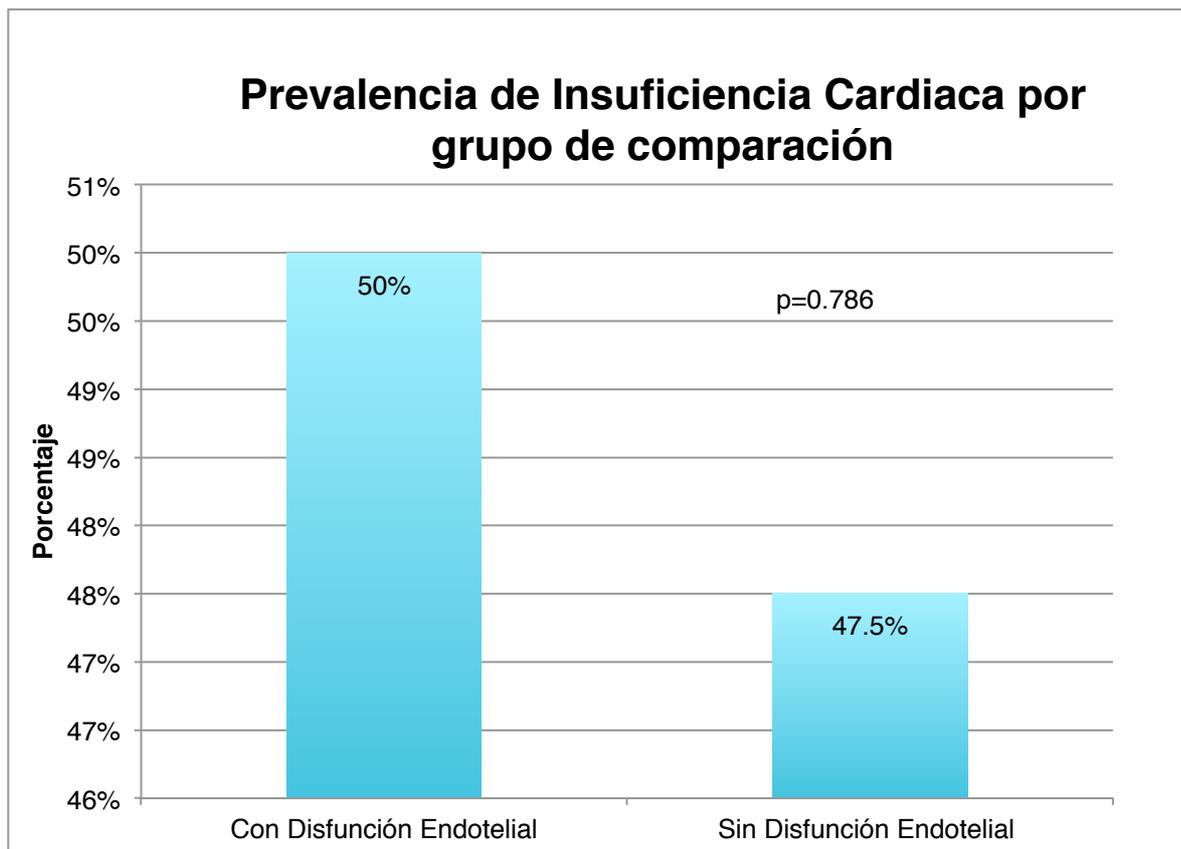


FIGURA 7. Prevalencia De Insuficiencia cardíaca en aquellos con Disfunción Endotelial y sin Disfunción Endotelial.

En la figura 8 se observa que existió mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca derecha en el grupo con DE comparado con aquellos sin disfunción endotelial (48.4% vs 34%,  $p=0.092$ ), sin embargo no llega a ser significativa.

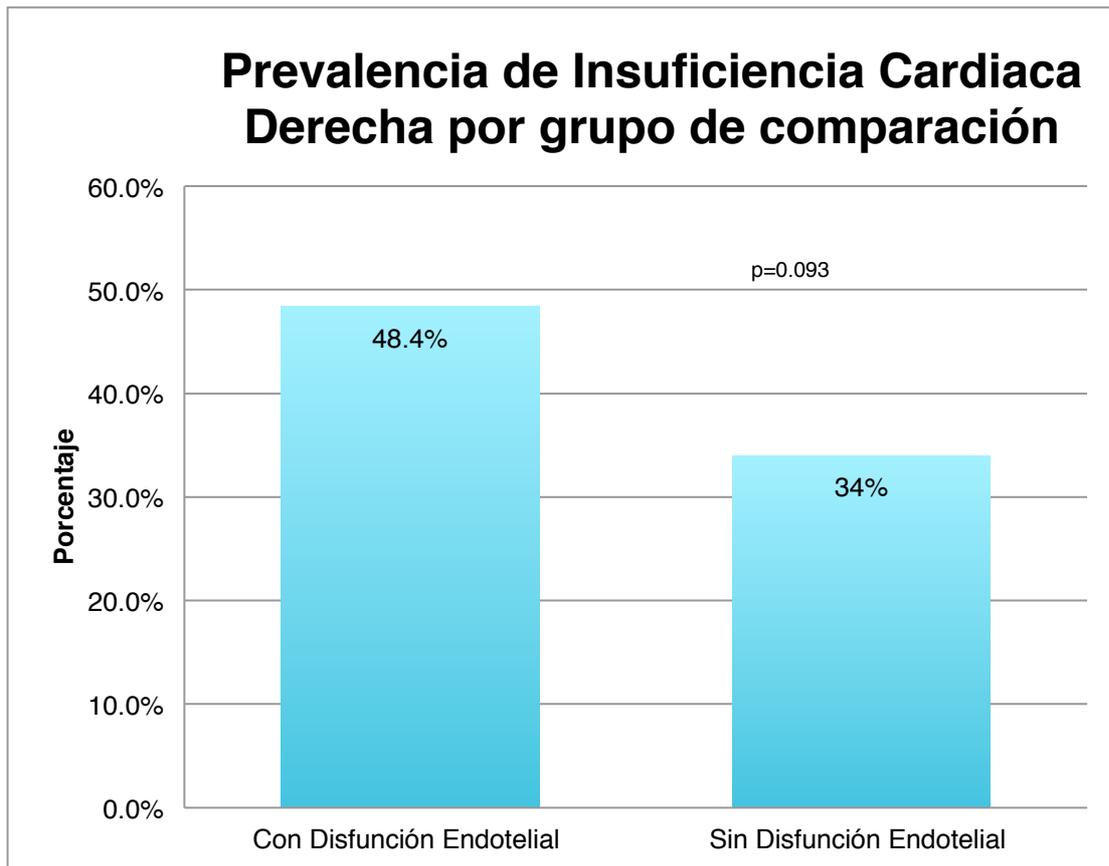


FIGURA 8. Prevalencia de Insuficiencia Cardiaca Derecha por grupo de comparación

En la figura 9 se realizó un gráfico de caja dividido en pacientes con Insuficiencia Cardiaca y sin Insuficiencia Cardiaca y se determinó el TAM/TT, en donde se observa que no existe diferencia en aquellos pacientes con IC y sin IC.

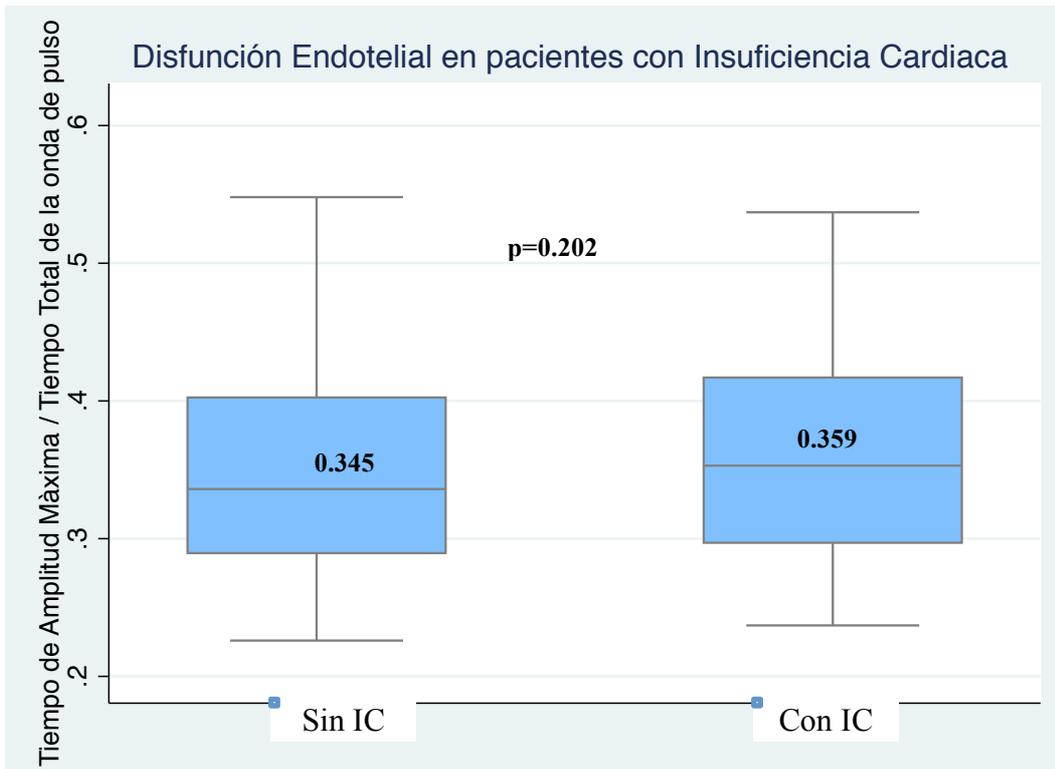


FIGURA 9. Tiempo de Amplitud Máxima /Tiempo Total en pacientes con Insuficiencia cardiaca

En la Figura 10 se divide a aquellos pacientes con IC derecha y sin IC derecha, observando que aquellos pacientes con IC derecha, presentan una media de TAM/TT mayor que el grupo sin ICD.

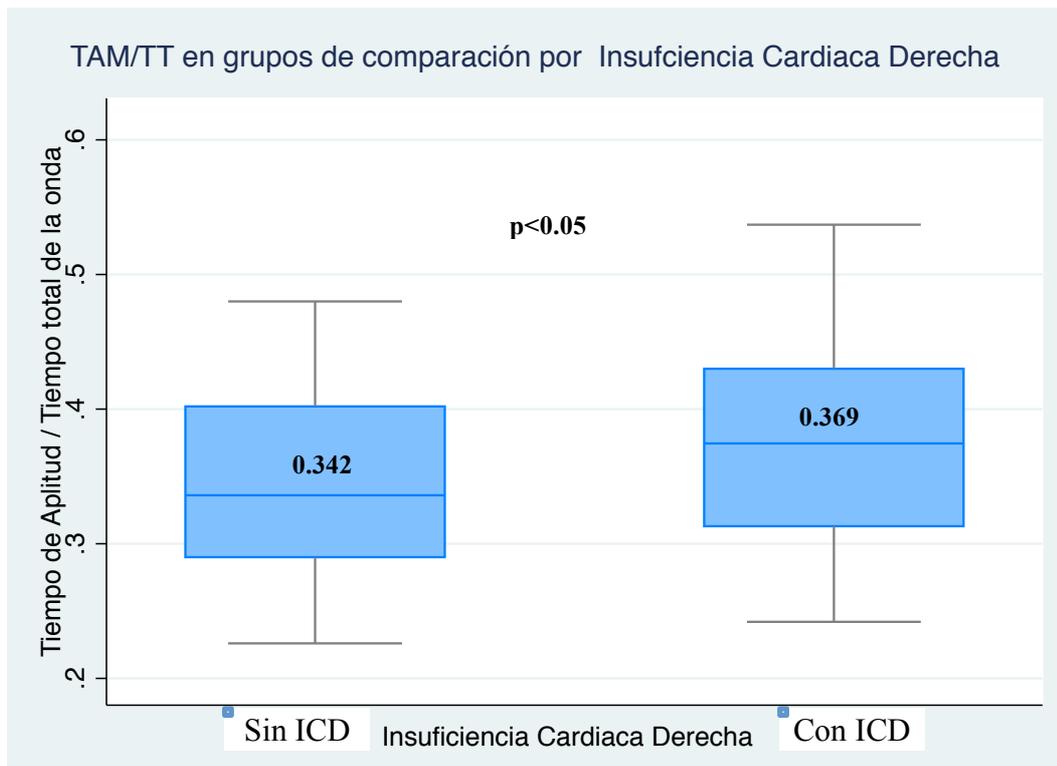


FIGURA 10. Tiempo de Amplitud Máximo /Tiempo Total en pacientes con Insuficiencia cardiaca derecha.

En la tabla 13, se realizó un análisis de comparación entre grupos con DE y sin DE, cabe destacar que en esta tabla ambos grupos presentaban tanto EPOC como Insuficiencia Cardiaca.

Se puede observar que hay una mayor proporción de mujeres en el grupo sin DE (35.7% vs 63.2%,  $p=0.059$ ), sin llegar a la significancia estadística. Las pacientes con DE son de una mayor edad ( $72.8 \pm 9.8$  vs  $67.1 \pm 9.5$ ,  $p=0.03$ ), tienen un menor peso ( $64$  [51.5-76.8] vs  $78.4$  [67-89]  $p < 0.01$ ) y son de menor talla ( $153.3 \pm 11.4$  vs  $162.9 \pm 13.4$ ,  $p < 0.01$ ) en comparación con aquellas sin DE.

El dato mas relevante es que en aquellas pacientes con DE, se observo que la proporción de pacientes con IC derecha fue de 84.9 % versus 63.2% en el grupo sin DE, con una  $p=0.05$ .

**Tabla 13. Comparación entre grupos de disfunción endotelial en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y EPOC.**

VARIABLE	TODOS n=75	CON DISF END n=56	SIN DISF END n=19	p
Sexo n(%)				
Femenino	32 (42.7)	20 (35.7)	12 (63.2)	0.059
Edad $\mu \pm DS$	72 $\pm$ 10	72.8 $\pm$ 9.8	67.1 $\pm$ 9.5	0.034
Peso	67.3 (57-79.5)	64.2 (51.5- 76.8)	78.4 (67- 89)	0.004
Talla	155.8 $\pm$ 12.6	153.3 $\pm$ 11.4	162.9 $\pm$ 13.4	0.003
IMC	29.5 $\pm$ 9.4	29.1 $\pm$ 10.2	30.6 $\pm$ 7.1	0.550
Obesidad	30 (40)	20 (35.7)	10 (52.6)	0.279
Obesidad (BIVA)	5 (6.7)	5 (8.9)	0	0.328
Hipertensión Arterial Sistémica	39 (52)	30 (53.6)	9 (47.4)	0.791
Diabetes	21 (28)	13 (23.2)	8 (42.1)	0.143
Enfermedad cardiovascular	32 (42.7)	24 (42.9)	8 (42.1)	1
<b>Tipo de EPOC</b>				
Biomasa	34 (47.2)	28 (52.8)	6 (31.6)	
Tabaquismo	28 (38.9)	19 (35.9)	9 (47.4)	0.228
Mixto	10 (13.9)	6 (11.3)	4 (21)	
Caquexia (mme)	13 (23.2)	12 (30)	1 (6.3)	0.082
SAOS	18 (24)	12 (21.4)	6 (31.6)	0.370
Cáncer	5 (6.8)	5 (9.1)	0 (0)	0.319
TEP	8 (10.7)	6 (10.7)	2 (10.5)	1
Nefropatía	3 (4)	2 (3.4)	1 (5.3)	1
Dislipidemia	8 (10.7)	5 (8.9)	3 (15.8)	0.410
EVC	3 (4.1)	3 (5.5)	0 (0)	0.565
HAP	24 (32)	15 (26.8)	9 (47.4)	0.153
Enf. Tiroideas	9 (12)	7 (12.5)	2 (10.5)	1
IT (pqts/año) $\mu \pm$ DS	40 (25-60)	43 (20-60)	40 (31-60)	1

Índice de humo de leña (hrs/año)	240 (150-384)	270 (150-400)	200 (52-264)	0.357
Oxígeno	91 (53.5)	62 (50)	29 (63)	0.130
Oxígeno (lt/min)	2.5 ± 0.62	2.51 ± 0.61	2.3 ± 0.63	0.319
Oxígeno (hr/día)	17.4 ± 6.9	17.9 ± 6.6	16.1 ± 7.6	0.448
<b>Tipo de IC</b>				
ICpEF	40 (88.9)	28 (93.3)	12 (80)	
ICIEF	2 (4.4)	1 (3.3)	1 (6.7)	0.268
ICrEF	1 (2.2)	0 (0)	1 (6.7)	
IC derecha	57 (79.2)	45 (84.9)	12 (63.2)	0.056

Los datos se presentan como n (%) en aquellas variables cualitativas. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar SD o mediana y (p25-p75) de acuerdo al tipo de distribución, según sea el caso. **BIVA**= Bioimpedancia por Análisis vectorial, **ESC**= European Society of Cardiology, **EVC**= Enfermedad Cerebro Vascular, **FEVI**= Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **HAP**= Hipertensión Arterial Pulmonar, **IC**= Insuficiencia Cardíaca, **ICpEF**= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada, **ICIEF**= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección en rango medio (leve), **ICrEF**= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida **IMC**= índice de Masa Corporal, **IT**= Índice Tabáquico, **MME**= Masa Musculo Esquelética, **SAOS**= Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño **TEP**= Tromboembolia pulmonar.

Se realizó una regresión logística para conocer el riesgo de DE sobre la Insuficiencia Cardíaca. El cual en la tabla 14 se puede observar que no es estadísticamente significativo

Tabla 14. Riesgo de Insuficiencia Cardíaca dado el tener DE.

Variable	OR	IC 95%	p
Disfunción Endotelial	1.03	0.53 – 2.01	0.917

Además, se realizó una regresión logística para conocer el riesgo de IC derecha dado el tener DE. Los Odds Ratio se presentan en la tabla 15, se observa que el modelo crudo presenta un riesgo con tendencia a ser estadísticamente significativo.

Tabla 15. Riesgo de Insuficiencia Cardiaca derecha dado el tener DE.

Variable	OR	IC 95%	p
Disfunción Endotelial	1.78	0.89 – 3.59	0.103

De acuerdo a estos datos, se decide ajustar el modelo por las variables que en el análisis bivariado previo (tabla16) hayan obtenido una  $p < 0.20$  o variables que se consideren de importancia clínica. Se puede observar en la tabla 17 que existe un riesgo de 2.3 veces (OR 2.33, IC95% 1.02-5.30,  $p=0.043$ ) para IC dado el tener DE, ajustado por sexo, talla, peso, hap, oxígeno y tipo de EPOC .

Tabla 16 Análisis Bivariado. Riesgos Individuales de factores conocidos para IC derecha

Variable	OR	IC 95%	p
TAM/TT	227.11	1-9 – 27 308	0.026
Disfunción endotelial	1.6	0.73 – 3.5	0.233
Hipertensión arterial	1.2	0.67 – 2.2	0.481
Sexo	0.72	0.39 – 1.3	0.291
Talla	0.99	0.96 – 1.02	0.672
Caquexia	1.6	0.72 – 3.7	0.230
Hipertensión pulmonar	1.9	0.96- 3.8	0.064
Uso de Oxígeno	1.4	0.78 – 2.7	0.232
Diabetes	1.5	0.72 - 2.9	0.286
Tipo de EPOC			
Tabaquismo	2.7	1.36 – 5.3	0.004

\*

Tabla 17. Riesgo de Insuficiencia Cardiaca derecha dado tener DE.

Variable	OR	IC 95%	p
Disfunción Endotelial	2.3	1.02 – 5.30	0.043

\*Ajustado por sexo, talla, peso, hipertensión pulmonar, oxígeno, Tipo de EPOC

## DISCUSIÓN

Nuestros datos en este estudio confirman que las características de la población con EPOC son similares a los obtenidos en los 1065 pacientes de la participación mexicana de estudio GOLD-PLATINO realizado en cinco países latinoamericanos en el año 2005-

El 34.9% de nuestra población estuvo expuesta a humo de biomasa, mientras que en dicho estudio el 37.5% , proporciones similares en ambos estudios. Sin embargo la proporción de pacientes con exposición al tabaquismo, fue de 50.6% en nuestra población a diferencia de lo consignado en el estudio Platino, que fue de 25.5%, lo que implica un aumento alarmante en el uso del tabaco en la última década.

De las comorbilidades encontradas, la mas prevalente fue la HAS con un 54.5% , la enfermedad cardiovascular con un 30.4% y la diabetes mellitus con un 24.6%, proporciones muy similares a las reportadas por Moro y cols. Los cuales refieren como la mayor prevalencia en HAS, seguida por enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus, tanto en la población general como en la comparación de grupos [1].

De la misma forma, la proporción de pacientes con EPOC en su gran mayoría fue mujeres con el 59.5% , en dicho estudio, mientras que en el nuestro la proporción fue de 55%. En dicho estudio, el 44.5% de la población tenía sobrepeso (IMC entre 25.5 al 29.9), semejante a nuestra población, donde la media de IMC fue de  $28.4 \pm 8.0$ , no obstante en nuestro caso únicamente el 26.9% se encontraba en sobrepeso [2]. De acuerdo a los datos antropométricos, un dato interesante fue que el 39.2% de la población con EPOC tenían obesidad por clasificación de IMC, sin embargo, mediante Bioimpedancia Eléctrica por Análisis Vectorial (BIVA), solo el 6.4% fue clasificado como en obesidad, lo que nos habla que el IMC sobreestima considerablemente la prevalencia de Obesidad en este tipo de pacientes, dado que el IMC considera el peso pero no los cambios en la composición corporal, tales como: el agua corporal total, existencia de edema, la pérdida de masa

muscular y la proporción de grasa, ya que en su mayoría los pacientes de esta muestra fueron adultos mayores y en estos, no es infrecuente la pérdida de la musculatura con una el desarrollo de caquexia, cuya prevalencia en nuestra población alcanzo un 26%.

Adicionalmente para explicar lo impreciso del IMC en esta población, como previamente se mencionó, es la amplia variación en el estado de hidratación, tanto en el agua corporal total, como su distribución en compartimentos intra y extracelulares, en esta población con EPOC el 40.6 por ciento tenía edema al momento del estudio, tanto clínicamente como por BIVA .

Respecto a la redistribución de líquidos en este tipo de pacientes es fundamental el papel que juega en la sintomatología y su participación en diferentes procesos funcionales como en el endotelio vascular y posterior disfunción endotelial, cuya disfunción participa activamente en el desarrollo de IC. En los próximos párrafos, explicaremos la sintomatología de los pacientes con los cambios hemodinámicos resultantes y la activación del endotelio en el EPOC.

El síntoma principal reportado por los pacientes con EPOC en nuestra población fue la disnea, que, de acuerdo a la teoría de Campbell y Howell (1963) “teoría de la tensión-longitud inapropiada” dada por la discordancia entre la presión (tensión) de los músculos respiratorios y el volumen corriente (cambio en la longitud).

En los pacientes con EPOC, como se menciona previamente existe una pérdida muscular y agotamiento de los músculos respiratorios a través de mecanismos bioquímicos y estructurales en la fibra muscular, tales como la atrofia en las fibras oxidativas tipo I y el aumento en las vías glicolíticas de las fibras tipo IIa y IIb lo que genera un descenso en la actividad enzimática oxidativa, ocasionando un desbalance en el endotelio secundario a ese aumento del estrés oxidativo, dando como resultado no sólo la sintomatología referente a la disnea, sino también a la sobre estimulación del endotelio vascular por esta vía oxidativa. [3]

Por otro lado, parte de esta sintomatología se debe a la redistribución de los líquidos corporales, la cual juega un papel fundamental en la presentación de síntomas como en la activación del endotelio. Cuando el paciente se encuentra en decúbito dorsal, ocurre una redistribución de volumen, de las extremidades inferiores hacia los pulmones, causando en este tipo de pacientes una incapacidad o intolerancia a permanecer en esta posición, adicionalmente, existe también una reducción significativa en la capacidad vital y la complianza pulmonar dando como resultado la “falta de aire” por lo que estos pacientes requieren el uso de 2 almohadas o calzar la cama . [4]

En el paciente con enfermedad pulmonar, dada la coexistencia de comorbilidades y el proceso inflamatorio sistémico con liberación de sustancias pro-inflamatorias como IL-6, TNF alfa, ocasionando daño al endotelio y al sistema cardiovascular con las alteraciones hemodinámicas que por ello ocurren, y, finalmente, IC que compromete aún más la distribución de líquidos corporales. Suele ocurrir en estos casos que un aumento de presión retrógrado, desde el corazón izquierdo, favorezca que el líquido presente en los alveolos capilares no sea reabsorbido, y sumada a la inflamación altere el intercambio gaseoso

Un problema común en este tipo de población, es que los síntomas referidos por los pacientes con EPOC coexisten y su fisiopatología es muy similar a los generados por la IC , por lo que se suelen atribuir a la EPOC y no por una causa coexistente como la IC: [5]

La prevalencia de IC en pacientes con EPOC varía mucho dependiendo del tipo de estudio y el subdiagnóstico de dicha comorbilidad. La prevalencia va desde un 5% a un 24%, sin embargo, la mayoría de dichos estudios, toman en cuenta la insuficiencia cardiaca de origen sistólica o la previamente conocida como la insuficiencia cardiaca sistólica o izquierda. [6–8]

En nuestra población la prevalencia encontrada de IC fue de un 44%, considerando con esta falla cardiaca a aquellas de origen izquierdo como derecho. Destaca sobre manera que, pacientes con IC FE únicamente representan el 2.9% de la población y que en su mayoría el 37.6% mostró la Fracción de Expulsión preservada.

Estos hallazgos sorprenden considerando que al tabaquismo se le ha implicado en enfermedad coronaria y diversas formas de isquemia miocárdica, desde miocardio hibernante hasta infarto agudo, como causas de insuficiencia cardíaca con FE reducida [9] En nuestros casos (y ESTUDIO PLATINO), de población latinoamericana esta proporción de ICFEr fue mínima, muy probablemente por el elevado porcentaje de EPOC por humo de biomasa o mixtos (a diferencia de otras poblaciones, donde predomina el tabaco y posiblemente mayor proporción de alimentos de origen animal con grasas saturadas), a pesar del alarmante aumento de consumo de tabaco que se documentó en nuestros casos en una década.

Como era de esperarse en los pacientes con EPOC documentamos una gran proporción de pacientes con IC de origen derecha, representando un 38.8% del total de la población, esto debido a la sobrecarga de volumen inducida por la falla del capilar pulmonar por aumento de presiones retrogradadas de corazón izquierdo, al inadecuado intercambio gaseoso, por lo mismo, más la pérdida de espacios alveolares por la enfermedad pulmonar, la hipoxemia resultante y el aumento de presión pulmonar por la vasoconstricción hipóxica y mayor sobrecarga de presión al corazón derecho. [10]

Sabit y cols estudiaron la disfunción ventricular, así como la función del ventrículo derecho, encontrando que los pacientes con EPOC, sin diferencia en la severidad del EPOC medida por GOLD tenían un 33% mayor engrosamiento del ventrículo derecho, así como una función sistólica del ventrículo derecho deficiente, al igual que disfunción sistólica derecha, comparado con los controles.

Probablemente la variabilidad en la prevalencia de la insuficiencia cardíaca es debida a que al corazón derecho se le ha prestado, tradicionalmente, poca atención, a que los criterios para su caracterización están aún mal definidos. A que su análisis desde el punto de vista ecocardiográfico es difícil, suele ser soslayado y/o a que la patología toraco-pulmonar, limita la ventana ecocardiográfica, por lo que existe un subdiagnóstico de la falla de este

ventrículo, a pesar de su importancia pronóstica superlativa en la morbi-mortalidad de estos casos. [11,12]

En nuestro estudio se encontró que la prevalencia de ICD es del 38.8%, Independientemente de los varios mecanismos expresados anteriormente, los pacientes con EPOC desarrollan enfermedades cardiovasculares, como la IC, asociadas a los cambios del endotelio vascular existentes en esta población, lo que podría ser el común denominador de la elevada morbi-mortalidad cardiovascular; este factor es la DE, y se ha propuesto como un desencadenante en estos pacientes debido a los múltiples cambios existentes en el endotelio vascular, tanto a nivel pulmonar como sistémico.[13][14][15–17]

La prevalencia encontrada de DE en pacientes con EPOC en nuestro estudio es del 73%, esta podría deberse a que en este tipo de pacientes el daño al endotelio proviene de varias vías, por un lado se encuentra la activación plaquetaria, desregulación de la actividad anticoagulante, activación endotelial con su agregación de leucocitos y la desregulación del tono vascular. [17]

De la comparación por grupos aquellos con disfunción endotelial y aquellos sin esta, encontramos una mayor proporción de mujeres en el grupo con DE (59.2% vs 43.5%,  $p=0.06$ ), con una talla mas baja ( $153 \pm 18.6$  vs  $159 \pm 12$ ,  $p= 0.05$ ), menor proporción de HAP (18.4% vs 30.4%,  $p=0.09$ ), y mayor prevalencia de IC derecha (48.4% vs 34,  $p=0.09$ ), con una tendencia a la significancia estadística.

Llama la atención que se esperaría encontrar mayor proporción de HAP en aquellos pacientes con DE, sin embargo, nuestros datos arrojan que existe una mayor proporción de pacientes con HAP en aquellos sin DE. Dado estos datos podemos especular que probablemente aquellos pacientes con HAP debido a la pos-carga generada hacia el ventrículo derecho, aumenta el consumo miocárdico de  $O_2$  por el aumento en la contractilidad, e hipertrofiando el ventrículo derecho, ([12,18]) a largo plazo, se desarrolla un cambio en las fibras musculares, incrementando el radio del VD y disminuyendo el grosor parietal, mayor tensión en el mismo y finalmente un descenso en la función del VD,

lo que probablemente se traduce como una incapacidad de sostener un gasto útil sin éste factor, menor presión pulmonar, lo que explicaría la aparente discordancia de DE sin HAP y que nuestros casos justamente en aquellos con DE la proporción de ICD fue mayoritaria (diagnosticado mediante ecocardiograma). [18]

Otro aspecto significativos que se encuentra es la diferencia entre grupos son: el peso, en aquellos pacientes con DE la media de peso fue menor, con respecto a aquellos sin DE ( $66.8 \pm 21.7$  vs  $74.2 \pm 14.6$ ,  $p=0.043$ ), la proporción de caquexia fue mayor en el grupo de la DE (31.3% vs 12.8,  $p=0.026$ ) lo que refleja que aquellos pacientes aun con un peso aparentemente adecuado, un tercio de ellos cumple criterios de caquexia, , por lo que en ellos una mejor evaluación de la composición corporal mediante BIVA, es mandatorio, dado que el IMC no permiten detectar la pérdida de masa muscular, y que cuando ocurre, se asocia a mas sintomatología y peor calidad de vida por la intolerancia a la actividad física.

Por último y como era de esperarse, aquellos pacientes con DE se encontraban con mayor grado de obstrucción, es decir, pertenecían al estadio 4 de GOLD, mientras que los pacientes sin DE el 40.6% se encontraba el GOLD 2, sin embargo, aquellos sin DE el 37.5% de ellos también se encontraron en un GOLD 4, por lo que la DE no es únicamente o como se creía debido a el grado de obstrucción o es una consecuencia de los años de evolución de la EPOC.

Moro y cols. encontraron que el grado de Obstrucción se correlaciona con la severidad de la disfunción endotelial medida por (Dilatación mediada por flujo ( $b=0.327$ ,  $p=0.030$ )). Donde a menor DMF mayor grado de obstrucción. [1,16]

En concordancia con otros estudios y el mecanismo fisiopatológico como ocurre la disfunción endotelial en los pacientes con EPOC el 73% de ellos tenían DE, seguramente como parte de este proceso proinflamatorio sistémico, atribuible a la propia enfermedad y a las comorbilidades con las que se asocia la EPOC y también estrechamente relacionado a la severidad de la obstrucción, sin omitir, que como Barr y colaboradores también sugieren

que la disfunción endotelial se encuentra desde la EPOC leve, hasta el estadio final con cor pulmonale. [19]

En la EPOC se documentado la existencia de rigidez en las arterias, y que esta, debido a los cambios y la activación del endotelio, genera una adhesión leucocitaria con una activación en la cascada de coagulación y la formación de las placas ateromatosas, por sí misma, la rigidez arterial contribuye como un factor de riesgo cardiovascular lo que podría llevar a una insuficiencia cardiaca. [16,17,20]

En nuestra población la disfunción endotelial no mostró relación significativa con el tipo de insuficiencia cardiaca izquierda, sin embargo, clínicamente y por fisiología, decidimos conocer si existía algún riesgo de IC derecha por lo que se realizó una regresión logística, la cual demuestra que la DE juega un papel como posible agente causal; encontrando una asociación de 1.78 veces el riesgo de ICD con una tendencia a ser significativa (OR 1.78, IC95% 0.89-3.59,  $p=0.103$ ), al ajustar los riesgos por las variables conocidas como factor de riesgo, como sexo, talla, peso, HAP, uso de oxígeno y el tipo de EPOC, se observa una clara asociación de 2.3 veces el riesgo de tener ICD en aquellos con DE (OR2.3 IC95% 1.02-5.3,  $p=0.043$ ), lo que nos lleva a reflexionar el papel que juega la DE en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca y en especial en la derecha, siendo la patología de origen respiratorio.

Se necesitan mas estudios longitudinales para poder corroborar la teoría y poder establecer una asociación causal entre la disfunción endotelial y el desarrollo de Insuficiencia Cardiaca Derecha, como se aprecia en nuestros resultados y que justifica una investigación de la existencia de insuficiencia del ventrículo derecho en los pacientes con enfermedad respiratoria, mediante procedimientos más certeros que en ecocardiograma, en etapas más tempranas de la vida, en los pacientes con EPOC.

sin embargo, este estudio nos da datos importantes para empezar a considerar el ventrículo derecho en los pacientes con enfermedad respiratoria, al igual que da

importancia al manejo de la disfunción endotelial y probable foco terapéutico para una mejor calidad de vida y prevención de comorbilidades como la insuficiencia cardiaca.

## RECURSOS

### *FINANCIAMIENTO*

Financiamiento es por parte de protocolos de Investigación de CONACYT

### *RECURSOS HUMANOS*

#### CONSULTA MEDICA

Cardiólogo Ecocardiografista para la realización del Ecocardiograma

Médico Epidemiólogo para el análisis de datos y la presentación del protocolo.

Médico Cardiólogo para la evaluación de la consulta cardiológica.

Médico estandarizado en la toma y lectura de la fotopletimografía.

(2) Nutriólogos estandarizados para la consulta, evaluación antropométrica y realización de Bioimpedancia.

### *RECURSOS MATERIALES*

- 1 Fotopletimógrafo
- 1 Baumanómetro
- 1 Ecocardiograma 2D
- 1 Bioimpedancia Eléctrica por Análisis Vectorial
- 1 Cinta métrica
- 1 Estadímetro con Bascula integrada
- 1 laptop para lectura de ondas

\*Todo el material marcado son parte de la clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del INER y serán usados para la evaluación de los pacientes.

# ANEXOS

## ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### CORNOGRAMA DE PROTOCOLO:

Actividad	Mes					
	Julio `16	Agosto `16	Septiembre `16	Octubre `16	Noviembre `16	Diciembre `16
<b>Semestre 1</b>						
Revisión de la literatura	X	X	X	X	X	X
Adecuación y actualización del protocolo	X	X	X			
Elaboración de instrumentos de recolección de datos		X	X	X		
Sometimiento a comités de ética e investigación				X		
Elaboración de base de datos					X	X
Asistencia a clases programadas		X	X	X	X	X
<b>Semestre 2</b>						
Revisión de la literatura	X	X	X	X	X	X
Recolección de la muestra/reclutamiento de participantes del estudio	X	X	X	X	X	X
Captura de datos		X	X	X	X	X
Asistencia a clases programadas	X	X	X	X	X	X

<b>Semestre 3</b>	<b>Julio `17</b>	<b>Agosto `17</b>	<b>Septiembre `17</b>	<b>Octubre `17</b>	<b>Noviembre `17</b>	<b>Diciembre `17</b>
Revisión de la literatura	X	X	X	X	X	X
Captura de datos	X	X	X	X	X	X
Asistencia a clases programadas	X	X	X	X	X	X
<b>Semestre 4</b>	<b>Enero `18</b>	<b>Febrero `18</b>	<b>Marzo `18</b>	<b>Abril `18</b>	<b>Mayo `18</b>	<b>Junio `18</b>
Revisión de la literatura	X	X	X	X	X	X
Limpieza de la base	X	X	X			
Análisis estadístico		X	X	X		
Redacción de tesis			X	X	X	
Elaboración de artículo				X	X	X
Asistencia a clases programadas	X	X	X	X	X	X
Examen de grado						X
Presentación de Tesis						X

## ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CARTA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

NOMBRE DEL PACIENTE

Dra. Rocío Nayeli Sánchez Santillán alumna de la maestría en epidemiología y el Dr. Arturo Orea Tejeda del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, del Departamento de Cardiología ubicado en calzada de TLalpan n.4502 col. sección XVI CP. 14080 Tlalpan México DF tel. 5554871700 ext. 5501 me han invitado a participar en una investigación que tiene por objeto determinar la prevalencia de disfunción endotelial con el uso de fotopleletismografo, en pacientes con disfunción diastólica.

Estoy informado de todos los beneficios, riesgos, responsabilidades y derechos que tendré al participar en dicha investigación y que podré interrumpir mi participación en cualquier momento del estudio sin que ello afecte a mis beneficios como paciente del INER. Así mismo, he leído, entendido y aclarado el "Informe de Consentimiento para participar en el estudio: **“Prevalencia de Disfunción ventricular izquierda y o derecha asociada a disfunción endotelial (evaluada por fotopleletismografía) en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica”**

Por lo tanto, mi firma significa que acepto libremente participar en este estudio.

_____	_____	_____
Nombre y firma del paciente	Fecha	Nombre y Firma del Investigador
Fecha		

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria

_____	_____	_____
Nombre y firma del Testigo	Fecha	Nombre y Firma del Testigo
Fecha		



mano, el cual registra los cambios de volumen sanguíneo a nivel local, mediante la emisión de una señal luminosa para después transmitir dicha señal a una computadora. Se realizará la toma de presión arterial para posteriormente realizar una hiperemia reactiva al inflar el manguito del esfigmomanómetro 30mmHg por arriba de la presión inicial durante 3 minutos para posteriormente valorar las curvas del flujo sanguíneo en la computadora.

#### RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Durante el estudio, el paciente debe permanecer quieto durante el registro de la fotopleletismografía.

#### RIESGOS O MOLESTIAS

El registro de la fotopleletismografía, no implica ningún riesgo para la salud. Podría experimentar calor en la mano, hormigueo, adormecimiento, o enrojecimiento del brazo estudiado, los cuales no implican ningún riesgo.

#### BENEFICIO

Este estudio pretende conocer la prevalencia de pacientes con disfunción ventricular asociada a disfunción ventricular. Mediante un método sencillo, seguro, de bajo costo, que es la fotopleletismografía. De ser así podrá plantearse la utilización de este método para evaluar la función endotelial en pacientes con disfunción endotelial y EPOC, con lo que finalmente podrá contribuir a la toma de decisiones para manejo.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA/ DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO

La participación es totalmente voluntaria. La decisión de participar o no en el estudio solo le corresponde a usted. Inclusive, si decide participar y posteriormente por algún motivo no puede concluir en el estudio, usted es libre de retirarse en cualquier momento. Además, cualquiera que sea el caso, su decisión no afectará de ningún modo la atención médica o nutricional futura. LA toma de la fotopleletismografía no ocasionara costos extras a su consulta habitual.

#### CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos obtenidos durante su participación se mantendrán como confidenciales. Sólo el personal autorizado de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria tendrá acceso a los mismos para la captura y procesamiento de la información. Los datos obtenidos se utilizarán sin indicar su nombre (se utilizará un número o clave) y se emplearán para evaluar el estudio y quizá puedan emplearse en el futuro en relación con otros estudios.

#### REVISIÓN ÉTICA

El Comité Institucional de ética del INER ha revisado los objetivos y la conducción propuesta del estudio. Dicho comité otorgó su aprobación sobre los mismos. En caso de duda en cuanto a su participación en el protocolo de investigación puede dirigirse a la Dra. Rocio Chapela Mendoza presidente del comité de ética e investigación al tel. +52 55 54 87 17 00

#### PREGUNTAS / INFORMACIÓN

Si usted o su familiar tienen alguna pregunta relacionada con el presente estudio o para cualquier aclaración, pueden comunicarse con la Dra Rocio Nayeli Sánchez o, con el Dr. Arturo Orea Tejeda al teléfono 5554871700 ext. 5501.

#### ***ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS***



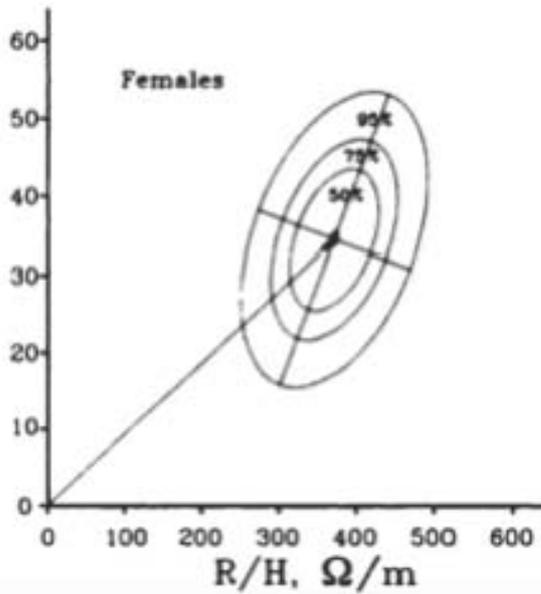
Nombre:

Registro:

Folio:

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS				
Fecha			R/L	BODY
Edad		Resistencia (R)		
Peso		Reactancia (Xc)		
Talla		Ángulo de fase		
IMC		R/H		
Dinamometría		Xc/H		
CMB		Cuadrante		
Cintura		Hidratación		
Cadera		Percentil		
5k Hz				
50 kHz				
100 kHz				
200 kHz				
Índice de impedancia				
Tercer espacio				
TBW (%H)				
ECW (%H)				

Saturación de oxígeno	Acorado	Sentado	Acorado	Sentado	Acorado	Sentado	Acorado	Sentado
Frecuencia cardíaca								



	Tronco	Abdomen	Torax
S			
55			
100			
200			
I.L			
AF			
Ser			

Icono	Fecha

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_

INDICADORES BIOQUÍMICOS		INDICADORES CARDIOÓGICOS		INDICADORES CIÍNICOS	
<b>Fecha perfil de</b>		<b>Fecha muga</b>		<b>Fecha</b>	
Colesterol total		FEVI reposo		Tipo de disfunción	
HDL colesterol		FEVI esfuerzo		TAS/TAD	
LDL colesterol		PeakFiling Rate Izq		NYHA	
Triglicéridos		TimetoPeakFilingIzqr		GOLD	
<b>Fecha química</b>		PFR Izq esfuerzo		Frecuencia cardiaca	
Glucosa		TlPF Izq esfuerzo		Frecuencia	
Creatinina		Vol.dias.final.IZQ.repo		Temperatura	
BUN		Vol.dias.final.IZQ.esfu		Dolor precordial	
IFG		Vol.Sist.final.IZQ.repo		Reflujo hepatoyugular	
<b>Fecha</b>		Vol.sist.final.IZQ.esfue		Soplo (S3, S4)	
Hemoglobina		FEVD reposo		Hepatomegalia/	
Hematocrito		FEVD esfuerzo		Ascitis	
Leucocitos		PeakFiling Rate Der		<b>INDICADORES CIÍNICOS</b>	
Linfocitos		TimetoPeakFilingDerr		Ansiedad (Puntaje/	
<b>Fecha</b>		PFR Der esfuerzo		Depresión (Puntaje/	
Albumina		TlPF Der esfuerzo		SF-12	
Troponina I		TAS/TAD reposo		Función física	
Troponina T		Vol.dias-final-der-		Rol físico	
BNP		Volumen dias final Der		Dolor corporal	
Fecha		Vol.sist.final-der-		Salud general	
Globulinas		Vol.sist.final.der.repos		Vitalidad	
Bilirubina Total		FC reposo		Función social	
Bilirubina Directa		TAS/TAD esfuerzo		Rol emocional	
Bilirubina Indirecta		FC esfuerzo		Salud mental	
Fosfatasa alcalina		Tiempo en banda		Evolución de la salud	
LDH		Mets		Total	
AST/ TGO		<b>Fecha</b>		Bienestar psicológico	
ALT/TGP		FAC/FE		Apoyo social Duke-11	
Fecha		DdVI/DsVI		Adherencia MGB	
T3 total		DAI/DAo		Riesgo	
T4 libre		EdSIV/EdPP			
T4 total		DdVD/TRIVI			
TSH		Patrón de llenado VI			
		PAP			
<b>PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR</b>					
Fecha				Fecha	
FVC				pH	
Relación FEV1/FVC				pO2	
FEF 25-75				pCo2	
FEV1 (1/3)				HCO3	
FEV6				Saturación de O2	
TLC ó CPT				FiO2	
PEF ó FEM (l/min)				Lactato	
<b>FOTOPLETISMOGRAFÍA</b>					
<b>Tiempo</b>	<b>BASAL</b>	<b>30" POSTISQ.</b>		<b>60" POSTISQ.</b>	<b>90" POSTISQ.</b>
<b>TAM</b>					
<b>TT</b>					
<b>Amplitud</b>					
<b>ONDA FOTOPLETISMOGRAFIA:</b>					

## REFERENCIAS

1. Hinojosa E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Acta Médica Peru.* 2009;26(4):188–91.
2. Enfermedad D, Obstructiva P, Consenso C, Epoc D. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Neumol Cir Torax.* 2012;71(1).
3. Adem D. Artemisa Panorama epidemiológico e impacto económico actual. 2007;66:13–6.
4. Ramirez A. Panorama epidemiológico e impacto económico actual. *Neurol y Cirugía Tórax, Epidemiol.* 2007;66:13–6.
5. Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli-incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology.* 2008;59(3):357–64.
6. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Peter Libby DPZ. Braunwald Tratado de Cardiología. novena edi. Elseiver. elseiver; 2013. 1689-1699 p.
7. Steven A. Dosh, M.S. PMG. Diagnosis of Heart Failure in Adults. *Am Fam Physician* [Internet]. 2004;70(10):2145–52. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2008;61(12):1329.e1–1329.e70. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-practica-clinica-sociedad-europea/articulo/13129755/>
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* [Internet]. 2009;119(14):e391–479. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065>
10. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet].

2007;93(9):1137–46. Available from:

11. Münzel T, Gori T, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2015;(Mi). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142467>
12. Cataluña JJS, García MÁM. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(SUPPL.5):18–23.
13. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure. *Arch Bronconeumol (English Version)* [Internet]. 2009;45(08):387–93. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/en/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and/articulo/13145064/>
14. Díez JDM, Morgan JC, García RJ. The association between COPD and heart failure risk : a review. 2013;305–12.
15. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2009;11(2):130–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfn013>
16. Macchia A, Moncalvo JJR, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. 2012;39(1):51–8.
17. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí a. G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* [Internet]. 2006;28(6):1245–57. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00133805>
18. Mathew MC. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):614–5; author reply 615.
19. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjørnholt J V., Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J*. 2005;25(4):618–25.
20. Almagro P. Mortality After Hospitalization for COPD\*. *Chest* [Internet]. 2002;121(5):1441–8. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.121.5.1441>
21. Curkendall SM, deLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2006;16(1):63–70. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279705001055>

22. Carr CS, Suwaidi J AI. Endothelial dysfunction : cardiovascular risk factors , therapy , and outcome. 2005;1(3):183–98.
23. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest*. 1994;93(1):50–5.
24. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Jama* [Internet]. 1998;279(2):119–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.2.119>
25. Sin DD, Man SFP. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? 2003;
26. Maclay JD, McAllister D a., MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(5):634–41.
27. Badimón L. Disfunción endotelial. 2006;21–30.
28. Vita J a., Keaney JF. Endothelial Function: A Barometer for Cardiovascular Risk? *Circulation* [Internet]. 2002;106(6):640–2. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000028581.07992.56>
29. París JV. Función endotelial. 2006;76:164–9.
30. Hayward C, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysisA clinical application. *J ...* [Internet]. 2002;40(3):521–8. Available from: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1130238>
31. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):631–8.
32. Simón A, Castro A, Carlos Kaski J. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2001;54(2):211–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(01\)76293-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(01)76293-8)
33. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):505–10.
34. Lerman A. Endothelial Function: Cardiac Events. *Circulation* [Internet].

2005;111(3):363–8.

Available

from:

<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14>

35. Miravittles M, Soler-cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio J, et al. Guía española de la EPOC ( GesEPOC ). Actualización 2014. 2015;50(Supl 1):1–16.
36. Cosentino F, Rubattu S, Savoia C, Venturelli V, Pagannone E, Volpe M. Endothelial dysfunction and stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2001;38 Suppl 2(2):S75–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11811384>
37. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2013;9(10):1057–69. Available from: <http://www.ijbs.com/v09p1057.htm>
38. Targonski P V. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With an Increased Risk of Cerebrovascular Events. *Circulation* [Internet]. 2003;107(22):2805–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000072765.93106.EE>
39. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;164(12):2181–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751184>
40. Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli-Incalzi R. Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Angiology* [Internet]. 2008;59(3):357–64. Available from: <http://ang.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0003319707306141>
41. Berger JS, Sanborn T a., Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2004;94(5):649–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914904007994>
42. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Quyyumi A a., Butler J. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;60(16):1455–69. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712025235>
43. Joshua M H and JSS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J or Clin Ivestigation*. 2005;115:509–17.

44. Soediono B. No Title No Title. *J Chem Inf Model*. 1989;53:160.
45. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2005;100(3):347–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837076>
46. Katz SD, Khan T, Zeballos G a, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, et al. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation* [Internet]. 1999;99(16):2113–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217650>
47. Bank a J, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail*. 2000;6(1):29–36.
48. Kuvin JT, Patel AR, Sliney K a, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* [Internet]. 2003;146(1):168–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870303000942>
49. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–95.
50. Greig D, Castro P, Gabrielli L, Miranda R, Verdejo H, Alcaíno H, et al. Inflamación y disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia. 2008;687–93.
51. Al Suwaidi, J., Hamasaki, S., Higano, S. T., Nishimura, R. A., Holmes, D. R., & Lerman, A. (2000). Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 101(9), 948-954.
52. INEGI INDEYG. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido [Internet]. 2013 [cited 2016 Jan 25]. Available from: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
53. Atherton, J. J., Bauersachs, J., Carerj, S., Ceconi, C., Coca, A., Erol, Ç., ... & Guazzi, M. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37, 2129-2200.
54. Celli, B. R., MacNee, W. A. T. S., Agusti, A. A. T. S., Anzueto, A., Berg, B., Buist, A. S., ... & Fein, A. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*, 23(6), 932-946.

55. nthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, the IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14–20.
- 56 Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268–273.
- 57 Scheaffer, R.L., Mendenhall W. OTTL., 1987,. Elementos de muestra Gpo. Editorial Iberoamérica.
- 58 Kuvin, J. T., & Karas, R. H. (2003). Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time?. *Circulation*, 107(25), 3243-3247.
- 59 Herrera Saucedo Endothelial Dysfunction Evaluated by photoplethysmography in patients with COPD and Heart Failure European Respiratory Society congress 2106 (París, Francia) 2016 .