

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS



TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE NEUMOLOGIA

TITULO
PREVALENCIA DE SÍNDROME DE METABÓLICO EN LOS
DIFERENTES FENOTIPOS DE EPOC: BRONQUITICO CRÓNICO Y
ENFISEMATOSO

PRESENTA- Dr. Héctor Glenn Valdez López
TUTOR- Dra. Alejandra Ramírez Venegas

MÉXICO, D.F. AGOSTO DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Agradesco a Dios por permitirme vivir.

A mi familia que siempre ha estado a mi lado, apoyandome y no se alejan a pesar de la distancia.

A la Dra. Gisella L. Bearzotti por su apoyo, paciencia y dedicación. Por ser la persona que más me ha ayudado en esta residencia.

Al Dr. Francisco Castillo por ser el iniciador de mi gusto por la Neumología.

A los Drs. Ramírez, Hernández y Flores por permitirme colaborar con ellos en sus investigaciones.

Y todos los maestros y amigos residentes que me ayudaron estos 3 años a salir adelante y prepararme profesionalmente.

ÍNDICE

I	RESUMEN.....	1
II	TÍTULO.....	2
III	ANTECEDENTES.....	2
IV	HIPÓTESIS.....	6
V	JUSTIFICACIÓN.....	7
VI	OBJETIVOS.....	8
VII	MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
VIII	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	13
IX	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	14
X	CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
XI	RESULTADOS.....	16
XII	DISCUSIÓN.....	22
XIII	CONCLUSIONES.....	25
XIV	ANEXOS.....	26
XV	BIBLIOGRAFÍA.....	29

I. RESUMEN

TÍTULO :Prevalencia de Síndrome Metabólico en los diferentes fenotipos de EPOC: Bronquítico crónico y Enfisematoso

ANTECEDENTES: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una causa mayor de muerte en la cual se produce inflamación de la Vía Aérea y destrucción alveolar¹. Los mediadores inflamatorios liberados por macrófagos, neutrófilos y otras células tienen diferentes efectos sobre el tejido pulmonar¹. Se conocen dos fenotipos característicos en los pacientes con EPOC, ambos con características clínicas y morfológicas distintas, el bronquítico crónico y enfisematoso⁷. La Relación entre alteraciones del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con EPOC aún no está clara, pero pudiera estar en relación a los mediadores inflamatorios. Determinar la prevalencia de Síndrome Metabólico en los fenotipos de EPOC y las citocinas involucradas nos ayudaría a entender mejor la evolución natural de la enfermedad.

OBJETIVOS: Determinar la prevalencia de Síndrome Metabólico en los subtipos de EPOC. Objetivo secundario determinar biomarcadores en cada subtipo.

MÉTODOS: Se realizó una Cohorte de la base de datos de la clínica de EPOC del INER de enero del 2007 a Agosto del 2008, todos con diagnóstico de EPOC según los criterios GOLD y estándar de la ATS/ERS, con espirometría post-broncodilatador con una relación VEF1/FVC menor de 70. Se determinó la presencia o ausencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATP III. Se realizaron mediciones antropométricas para caracterizar el fenotipo y exámenes de Laboratorio. Se midieron diferentes citocinas por el método de Bioplex en el laboratorio de Investigación y se analizaron con Bio-Plex Manager software version 4.1 de Coming Costar Corporation.

RESULTADOS: El 54.3 % del fenotipo bronquítico crónico presentó Síndrome Metabólico Vs el 18% de los enfisematosos. No hubo diferencia en el nivel de citocinas entre los fenotipos.

CONCLUSIONES: Los pacientes con EPOC de fenotipo Bronquítico Crónico presentan más Síndrome metabólico que los enfisematosos.

II. TÍTULO

PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LOS DIFERENTES FENOTIPOS DE EPOC: BRONQUÍTICO CRÓNICO Y ENFISEMATOSO.

III. ANTECEDENTES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una causa mayor de muerte y discapacidad en la cual se produce inflamación de la Vía Aérea y destrucción alveolar.¹ Además es un factor de riesgo para diversos padecimientos y tiene una morbi - mortalidad elevada, con un riesgo cardiovascular 2 a 3 veces mayor.²

Dentro de las enfermedades cardiovasculares derivadas del tabaco, destaca la aterosclerosis, responsable de la reducción de la luz arterial , debido a la proliferación celular en las paredes arteriales , acumulación de lípidos y finalmente producción de placas de ateroma.³ Además de un efecto tóxico directo del tabaco sobre el endotelio, los trastornos del metabolismo de los lípidos son comunes en los fumadores y pacientes con EPOC, ya que induce estrés oxidativo, produciendo LDL oxidadas , que a su vez, estimulan una respuesta inflamatoria por parte de los macrófagos.⁴ Los mediadores inflamatorios liberados por macrófagos, neutrófilos y otras células tienen diferentes efectos sobre el tejido pulmonar, así el factor de crecimiento transformador Beta (TGF- β) y el factor de crecimiento del Tejido conectivo (CTGF) están involucrados en la inflamación y obstrucción de la Vía aérea pequeña. El factor de crecimiento alfa (TGF α), Anfiregulina (AR), Factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), y el factor de crecimiento nervioso beta (BNGF) y su asociación con FEV1 bajo y disminución de la TLCO sugieren un rol en la remodelación del tejido conectivo pulmonar en la EPOC. Se han encontrado diferencias en proteínas del sistema proteasa – antiproteasa entre los pacientes con EPOC y sujetos sanos, como las Metaloproteinasas (MMP)

7,8,9 y 10, de las cuales la MMP9 se ha relacionado a desarrollo de enfisema en forma experimental, así como disminución de VEF1 y TLCO.¹

El síndrome metabólico es una condición patológica asociada a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que presenta un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, así como obesidad e Hipertensión arterial, la cual se ha relacionado con incremento en la mortalidad.⁵

La resistencia a la insulina es una condición que se caracteriza por una menor actividad biológica de la hormona, expresada en sus diferentes acciones metabólicas, siendo mas evidente en el metabolismo de la glucosa. Esto se manifiesta en órganos y tejidos, siendo la obesidad el principal factor patogénico y mas del 80% de los obesos son insulino-resistentes, la expansión de los adipositos viscerales modifica su actividad endocrino-metabólica con aumento de secreción y niveles de ácidos grasos libres, del FNT alfa y otras citocinas pro inflamatorias, con disminución de la adiponectina. La menor utilización de glucosa a nivel de los adipocitos y células musculares junto a una mayor producción hepática por gluconeogenesis, son la causa de la hiperglucemia y de la hiperinsulinemia compensadora.⁶

Se conocen dos fenotipos característicos en los pacientes con EPOC, ambos con características clínicas y morfológicas distintas, los de tipo bronquítico crónico o pícnicos, que por sus características físicas comúnmente son obesos, de talla baja, cianóticos y que anteriormente se les describió como abotagado azul, los cuales tienen como síntoma predominante la tos productiva y los llamados enfisematosos, que comúnmente son sujetos altos, de fascies rosada, caquecticos, cuyo síntoma predominante es la disnea y que anteriormente se les describió como soplador rosado.⁷

Hay estudios en los cuales se ha encontrado asociación entre la presencia de Hipoxemia en pacientes con EPOC y el desarrollo de intolerancia a la glucosa, con niveles de glucosa mas altos que en los pacientes con EPOC sin hipoxemia

y controles sanos.⁸ Además otro estudio sugiere una relación entre alteraciones del sistema proteasa anti proteasa como causa de enfermedad pulmonar y endocrina.⁹

Un estudio Publicado en Diabetes Care que incluyó 100,000 pacientes de los cuales 1349 tenía EPOC y 2789 Asma evidenció que la EPOC incrementa el riesgo relativo para Diabetes mellitus en 1.8 con respecto al asma. La explicación a esto se atribuyó a las citocinas inflamatorias involucradas en EPOC como IL-6, IL-8 y TNF Alfa. El mecanismo por el cual el TNF Alfa induce hiperglicemia es que condiciona pérdida de tejido muscular, caquexia, hipoxemia crónica y liberación de otras sustancias inflamatorias disminuyendo la capacidad oxidativa grasa. Los niveles altos de TNF alfa reducen la acción de la insulina a nivel periférico y un círculo vicioso con mayor pérdida muscular y aumento proporcional de grasa corporal con mayores niveles de TNF alfa y resistencia a la insulina. Además se incrementan los niveles de radicales libres de oxígeno inhibiendo la traslocación de GLUT4 en la membrana plasmática condicionando resistencia a la insulina. La IL-6 induce resistencia a la insulina al disminuir la autofosforilación de los receptores de insulina y aumentando la resistencia a la insulina a nivel hepático.¹¹

Existen estudios recientes sobre el papel de la inflamación en EPOC, su asociación con otras enfermedades y las características clínicas de cada subtipo. Así Izquierdo y col. En su estudio Inflamación pulmonar y sistémica en 2 fenotipos de EPOC, dividieron un grupo de pacientes en 2 fenotipos: Bronquitis crónica y enfisema, midieron IL-8 y 8- Isoprostano en condensado de aire exalado, evidenciando niveles más altos de estos en Bronquitis que en enfisema, considerando que los pacientes de fenotipo enfisematoso tienen menor respuesta inflamatoria y menor estrés oxidativo en el pulmón.¹²

Marquis y col. En Canadá determinaron una prevalencia global de Síndrome Metabólico en pacientes con EPOC de 47.3%, sin realizar diferenciación en fenotipos.¹³

Boschetto y Col. Estudiaron 24 paciente con EPOC, 12 con enfisema y 12 sin enfisema categorizando el fenotipo por Tomografía de alta resolución, les

realizaron pruebas de función pulmonar y análisis de las células inflamatorias en esputo, encontraron que los pacientes con enfisema tenían FEV1 más bajo y más linfocitos en el esputo que los no enfisematosos.¹⁴

Actualmente se está realizando el estudio ECLIPSE, multicéntrico, con seguimiento a 3 años, planea recolectar 2,180 pacientes con EPOC en estadio II-IV de GOLD, con los siguientes puntos de estudio: Determinar los fenotipos clínicamente relevantes de EPOC, identificar parámetros de progresión de la enfermedad y biomarcadores séricos. Se realizarán pruebas de función pulmonar, tomografía de alta resolución, biomarcadores en sangre, esputo y condensado de aire exalado.¹⁵

La relación entre alteraciones del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y síndrome metabólico con EPOC aún no está clara, pero pudiera estar en relación a los mediadores inflamatorios y determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con EPOC de población mexicana y los perfiles moleculares en los diferentes fenotipos, nos ayudaría a entender mejor la fisiopatología de la enfermedad, la evolución natural y proponer nuevas estrategias de tratamiento.

IV. HIPOTESIS

Los pacientes con EPOC de fenotipo Bronquítico Crónico presentan más frecuentemente Síndrome Metabólico que los pacientes con fenotipo Enfisematoso.

V. JUSTIFICACIÓN

La EPOC es una enfermedad de gran prevalencia, que se espera que para el 2020 ocupe la tercera causa de muerte. Se caracteriza por inflamación crónica a nivel local y sistémico, con múltiples mecanismos celulares y moleculares involucrados. Se piensa que la patogenia de la EPOC es condicionada por los mediadores inflamatorios y el estrés oxidativo induciendo los cambios en la vía aérea y el parenquima pulmonar. La mayoría de los estudios realizados hasta hoy han evaluado el papel de la inflamación y los efectos del estrés oxidativo en EPOC de forma global, sin embargo, hoy conocemos diferentes fenotipos de EPOC con características clínicas y funcionales distintas. En estudios recientes se ha involucrado a la EPOC como causa de resistencia a la insulina, aumento del riesgo relativo para el desarrollo de diabetes e incremento del riesgo cardiovascular. Todas estas patologías forman parte de un espectro patológico llamado síndrome metabólico, caracterizado por inflamación sistémica. Conocer la prevalencia de Síndrome Metabólico y el perfil de citocinas en los diferentes fenotipos de EPOC de población mexicana podría contribuir a entender mejor la fisiopatología de esta enfermedad, su evolución natural y generar nuevas opciones terapéuticas.

VI. OBJETIVOS

PRIMARIO-

Conocer la prevalencia de síndrome metabólico en cada uno de los fenotipos de EPOC Bronquítico Crónico y Enfisematoso en población mexicana.

SECUNDARIO-

Determinar el perfil de citocinas inflamatorias en los diferentes fenotipos de EPOC (Bronquítico y Enfisematoso)

VII MATERIAL Y MÉTODOS

Se recolectaron pacientes de una base de datos de la clínica de EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiraciones (INER), México, D.F. En periodo comprendido de enero del 2007 a Agosto del 2008, se ingresaron los pacientes que acudieron a la consulta, con diagnóstico de EPOC según los criterios GOLD y estandar de la ATS, con una, espirometría post-broncodilatador con una relación VEF1/FVC menor de 70.

Se determinó la presencia o ausencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATP III.

Se realizaron mediciones de talla, peso, perímetro abdominal y determinación de características fenotípicas, para clasificarlo en enfisematoso o bronquítico crónico. A su vez, se realizó la determinación por laboratorio de niveles séricos de glucosa, Hemoglobina; hematocrito; triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL.

Criterios de Inclusión:

- Edad mayor de 40 años.
- Género indistinto masculino o femenino.
- Tabaquismo con I/T mayor o igual a 10 P/A
- Espirometría post-broncodilatador con Rel. VEF1/FVC menor de 70.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

- Expedientes incompletos o que el paciente no concluyera el total de los estudios del protocolo.
- Que el paciente no aceptara participar en el estudio.
- Enfermedad pulmonar diferente a EPOC.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC.)

Paciente con antecedente de exposición a humo de tabaco con índice tabáquico I/T mayor de 10 P/A y con una espirometría post broncodilatador con Rel. VEF1/FVC Menor de 70. Según los criterios de GOLD y el consenso ATS- ERS.

Bronquítico Crónico:

Se tomó como bronquítico crónico al paciente con menos de 20% de Enfisema en la Tomografía de tórax y síntomas tos productiva continua más de 3 meses al año por más de 2 años consecutivos, y si el aspecto era abotagado, cianótico, con abdomen prominente y edematoso.

Enfisematoso:

Si el paciente tenía más de 20% de enfisema en la tomografía de tórax y si el aspecto externo del paciente con EPOC era delgado, fascies sonrosada, con desgaste muscular, caquético, tórax en tonel, respiración con labios fruncidos y disneico, o reunía la mayoría de estas características.

Síndrome Metabólico:

Se determinó la presencia o no de Sx. Metabólico según los criterios de la ATP III, los cuales son como se define a continuación:

- 1.- Obesidad abdominal en hombres mayor a 102 cm. y en mujeres mayor de 88 cm.
- 2.- Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl.
- 3.- HDL hombres menor de 40 mg/dl. y mujeres menor de 50 mg/dl.
- 4.- T/A TAS Mayor o igual a 130 mm.Hg. O TAD Mayor o igual a 85 mm.Hg.
- 5.- Glucosa mg/dl Mayor a 110 mg/dl.

3 o mas de estos criterios = Síndrome Metabólico.

(*JAMA 2001, 285:2486-97*) ATP III.)¹⁰

Fishman, Tercera Edición, 2002;121-122

Disnea:

Sensación subjetiva de falta de aire medida por la escala de Medical Research Council (MRC).

FEV₁-

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo medido por espirometría.

FVC-

Capacidad Vital Forzada medida por espirometría.

IMC:

Índice de Masa Corporal.

Perímetro Abdominal:

Circunferencia del abdomen medida con cinta métrica a nivel del ombligo.

Hipertensión Arterial:

Cifras de presión arterial mayor de 135 la sistólica y de 85 la diastólica medidas en el brazo izquierdo por un baumanómetro de mercurio.

Biomarcadores:

Citocinas inflamatorias medidas en suero por técnica de Bioplex, TNF alfa, IL-6, IL-13, INF Gamma.

Índice Tabaquico:

Tabaquismo medido por los cigarrillos fumados en un día multiplicado por los años de fumar y dividido entre 20.

MEDICIONES:

Espirometría post-broncodilatador- Se realizó con un espirómetro marca Sensor Medics, Vmax, 2130 V6200 Autobox, y por un técnico experto, siguiendo los criterios de la ATS/ERS.⁹

Exámenes de laboratorio: Se realizaron en el laboratorio clínico de nuestro hospital, dentro de los que se encuentran : Glucosa, Perfil de lípidos con Triglicéridos, Colesterol total, HDL y LDL, Proteína C reactiva.

Biomarcadores: Se determinaron diferentes citocinas inflamatorias (TNF Alfa, INF gamma, IL-6, IL-13) por el método de Bioplex en el laboratorio de Investigación y se analizaron con Bio-Plex Manager software version 4.1 de Coming Costar Corporation. La razón de medir estas citocinas es por que son las que se han asociado más frecuentemente a EPOC en los estudios realizados previamente.

La Determinación de cifras de tensión arterial, se realizó con Baumanómetro de mercurio marca Tyco serie Y bajo las normas internacionales para la toma de T/A. Se determinó la presencia de obesidad mediante IMC y obesidad abdominal mediante medición de perímetro abdominal, tanto la T/A, perímetro abdominal y determinación de fenotipo, se realizaron por un médico neumólogo, con la finalidad de estandarizar la muestra.

Análisis Estadístico

Se utilizó el programa SPSS Versión 10.0 para el análisis descriptivo de la población general, con promedio, desviación estándar y frecuencias para variables continuas, para el análisis de las medias entre grupos se realizó ANOVA de una vía y las comparaciones de frecuencias con χ^2 de Pearson. Finalmente se realizó regresión logística para buscar variables predictoras de Síndrome Metabólico.

VIII. VARIABLES

Dependiente- Síndrome Metabólico.

Intedependientes-

Biomarcadores- Citocinas Inflamatorias medidas por Bioplex, TNF Alfa, INT

Gamma, IL-6 y la IL-13

Bronquitis crónica

Enfisema

Volumen Espiratorio Forzado en el Primer segundo

Capacidad Vital Forzada

Glucosa

Índice Tabaquico

Disnea

Hipertensión arterial

Perimetro abdominal

Sexo

Edad en años

Trigliceridos

Lipoproteínas de alta desidad (HDL)

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

IX. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se tomó una muestra de pacientes de la Consulta Externa de la Clínica de EPOC del INER. Se incluyeron pacientes con Diagnóstico de EPOC según criterios GOLD Y estandares ATS/ERS con Relación FEV1/FVC menor de 70.

Primera Visita-

Se informo al paciente sobre el protocolo, se le propuso participar en el y se le dio a firmar el consentimiento informado.

A todos se les realizó Historia Clínica y se abrió expediente.

Se les realizó la somatometría, la espirometría con broncodilatador y se tomaron las muestras de suero para la determinación de biomarcadores. Se dio solicitud para realizar los exámenes de laboratorio y la Tomografía de alta resolución. La determinación del fenotipo se realizó por un neumologo de la clínica de EPOC considerando Bronquíticos a los pacientes con síntoma predominante la tos y expectoración, además de constitución externa de abotagado azul y como enfisematoso a los pacientes con evidencia de enfisema en Tomografía de alta resolución y el fenotipo descrito como soplador rosado .

Segunda Visita-

Se recabaron los resultados de laboratorio y se envió la tomografía para su evaluación al centro especializado de radiología del INER para ser interpretadas por un radiologo experto en radiología torácica.

Finalmente se realizó el analisis de las variables en la clínica de EPOC con el programa SPSS Versión 10.0

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó bajo las normas y especificaciones del acuerdo de Helsinsky, siendo aprobado por el comité de ética y de investigación del Instituto.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

No se realizó procedimientos que pusieran en riesgo la vida del paciente y se inicio tratamiento específico a los pacientes que se diagnóstico alguna enfermedad durante el mismo.

Se realizaron las muestras de sangre para la determinación de biomarcadores en una sola toma, por una persona experta, sin riesgo para los pacientes.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron 113 pacientes de 138, 25 se excluyeron por no contar con estudios completos para el analisis.

El 64.9 % de los pacientes fueron Hombres, la edad media 68 ± 9 años y el IMC de 25.6 ± 4.3 , el resto de las características generales de los pacientes se describen en la tabla 1.

En nuestro estudio el fenotipo más común fue el Enfisema(50) representando el 56.5%, en función pulmonar el estadio mas predominante fue el GOLD II con 43.9%. La CVF fue de $2.5 \pm .88$ (78.3%), el FEV1 $1.3 \pm .62$ (52.7%) y la relación FEV1/FVC $49.8\% \pm 12.4$.

Tabla 1. Características Generales (n=113; media y DE)

Edad, años	68±9
Hombre/mujer	64.9/35.1 %
Indice de Masa Corporal (kg/m ²)	25.6±4.3
Indice Tabáquico (Paquetes/año)	39.5±21.8
Duración de Tabaquismo, años	40.7±12
Consumo actual (cigarros/día)	0.63±2.62
Disnea (Escala del MRC)	1.8±.9

MRC= Medical Research Council;
DE=Desviación Standard

En la Tabla 2. se observan los valores de los criterios para síndrome metabólico del grupo de estudio, de acuerdo a ATP III.

Tabla 2. Características relacionadas a criterios de síndrome metabólico (n=113, media y DE).

TA Sistólica, mmHg	122±16
TA Diastólica, mmHg	74±9
Perímetro abdominal (cm)	95±10
Glucosa sérica, mg/dl	100±22
Triglicéridos séricos, mg/dl	156±84
Colesterol Total, mg/dl	198±39
HDL-C, mg/dl	53±13
LDL-C, mg/dl	129±33

TA= Tensión Arterial, mg/dl= miligramos/decilitro;
HDL-C= Colesterol de alta densidad;
LDL-C=Colesterol de Baja Densidad;
DE=Desviación Estandar

Las características de función respiratoria y la clasificación de los grupos de estudio de acuerdo a GOLD se describen en la Tabla 3. La CVF fue más alta en el grupo mixto (2.84 ± 1.0 vs BC 2.53 ± 0.86 y E 2.50 ± 0.75 , P 0.000) al igual que el FEV₁ (1.61 ± 0.82 vs BC 1.3 ± 0.52 y E 1.13 ± 0.48 , 0.004). El grupo con mayor obstrucción en las pruebas de función pulmonar fue el fenotipo enfisematoso.

Tabla 3. Características funcionales respiratorias (n=113, media y DE)

	BRONQUITICO CRONICO (n=35)	ENFISEMATOSO (n=50)	MIXTO (n=28)	p
VEF ₁ , Lts	1.3±0.52	1.13±0.48	1.61±0.82	NS
VEF ₁ , % predicho	53±15.60	45.64±18	65±22	0.004
CVF, Lts	2.53±0.86	2.50±0.75	2.84± 1.0	0.000
CVF, % predicho	77±15	72±20	90±22	0.001
VEF ₁ /CVF, %	52.9±10	45±12	54±10	0.001
GOLD, % I	5.7	4	25	-
II	48.6	40	46	-
III	31	20	14	-
IV	14	36	14	-

VEF₁= Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; CVF= Capacidad Vital Forzada;
DE=Desviación Estandar;
GOLD= Severidad de acuerdo a la función pulmonar según VEF₁; p=valor de p por ANOVA de una vía

En la correlación de variables con el fenotipo de EPOC el perímetro abdominal y la glucosa sérica fueron más altos en el fenotipo bronquítico crónico que en los fenotipos enfisematoso y mixto, siendo estadísticamente significativo con P de 0.000 y 0.006 respectivamente. Las cifras de Tensión arterial fueron ligeramente más altas en el fenotipo bronquítico sin ser significativo, y las cifras de Triglicéridos, LDL y colesterol total fueron ligeramente mas bajas en el fenotipo enfisematoso, sin ser estadísticamente significativo. Tabla 4.

Tabla 4. Características relacionadas a criterios de síndrome metabólico según el somatotipo constitucional (n=113, media y DE).

	BRONQUITICO CRONICO (n=35)	ENFISEMATOSO (n=50)	MIXTO (n=28)	p
TA Sistólica, mmHg	124±16	121.3±18	121±12	NS
TA Diastólica, mmHg	73±8.9	74±9	75±9.6	NS
Perímetro abdominal, cm	101±8.1	90±11	94±7.6	0.000
Glucosa sérica, mg/dl	110±35	95.2±14	96±9	0.006
Triglicéridos Séricos, mg./dl	169±65	141± 73	168±94	NS
Colesterol Total, mg/dl	203±46	192±30	205±39	NS
HDL-C, mg/dl	50±12	53±12	56±17	NS
LDL-C, mg/dl	136±39	125±26	131±33	NS
PCR, mg/dl	1.5±3	1.3 ±2.2	0.95 ±1.2	NS

TA= Tensión Arterial, mg/dl= miligramos/decilitro; HDL-C= Colesterol de alta densidad; LDL-C=Colesterol de Baja densidad; PCR= Proteína C Reactiva; DE=Desviación Standard; NS= No significativo; p= valor de p ANOVA de una vía.

La prevalencia de Síndrome Metabólico en el grupo de EPOC fue de 30.1%. El fenotipo de EPOC más afectado fue el bronquítico en 54.3%, 18% para el enfisematoso y 21% para el mixto, siendo estadísticamente significativo con P 0.001. El índice de masa corporal también fue más alto en los pacientes con fenotipo bronquítico que en los otros fenotipos siendo estadísticamente significativo 0.000. Tabla 5.

El grado de disnea fue más alto en el fenotipo enfisematoso (2.25 ± 0.8) que en el bronquítico (1.7 ± 0.9) y mixto (1.1 ± 0.6), P 0.000.

No hubo diferencia significativa en el índice tabaquico y edad entre los grupos.

Tabla 5. Características Generales y Síndrome Metabólico según Fenotipo (n=113, media±DE o porcentaje)

	BRONQUITICO CRONICO (n=35)	ENFISEMATOSO (n=50)	MIXTO (n=28)	p
Síndrome Metabólico, %	54.3	18	21	0.001
Edad, años	68±8	70±8	66±10	NS
Índice de Masa Corporal, kg/m ²	27±3	23±4	25±3	0.000
Índice Tabaquico, Paquetes/año	39±23	42±21	36±19	NS
Disnea MRC	1.7±0.9	2.25± 0.8	1.1± 0.6	0.000

VEF₁= Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; CVF= Capacidad Vital Forzada;
DE=Desviación Standard; MRC= Medical Research Council;
GOLD= Severidad de acuerdo a la función pulmonar según VEF₁; p=valor de p por ANOVA de una vía

En la determinación preliminar de biomarcadores no se encontró diferencia significativa entre los fenotipos bronquítico y enfisematoso, sin embargo, si se encontró correlación entre TNF alfa (0.009) e INF gamma (0.004) con índice tabaquico en los pacientes con fenotipo bronquítico crónico y no en el enfisematoso.

Tabla 6. Biomarcadores en los subtipos de EPOC (media y DE)

	BRONQUITICO CRONICO (n=14)	ENFISEMATOSO (n=10)	p
IL-6 Pg/MI	41±11.2	43±16.2	NS
IL-13 Pg/MI	28±25.3	31±33	NS
TNF Alfa	30.3±26.4	44.1±43.4	NS
INF Gamma	102±182	221±359	NS

IL-6 : Interleucina 6 IL-13: Interleucina 13
 TNF Alfa = Factor de Necrosis Tumoral Alfa
 INF Gamma= Interferon Gamma

XII. DISCUSIÓN

Este estudio presenta varios hallazgos interesantes. El primero es que la prevalencia de síndrome metabólico en EPOC es alta (30%), al igual que en el estudio de Marquis y col. (13) en el cual encontraron un 47.3 % de síndrome metabólico en EPOC, en un grupo de pacientes seleccionado con patología cardíaca que acudieron a rehabilitación. En su estudio no se realizó diferencia de fenotipos, por lo que la prevalencia fue determinada en EPOC general. En nuestro estudio dividimos la EPOC en 2 fenotipos predominantes: Bronquítico crónico y enfisematoso y determinamos la prevalencia de síndrome metabólico en cada uno de ellos. Encontramos que el fenotipo que más se asocia a síndrome metabólico es el bronquítico crónico en 54.3% vs 18% del fenotipo enfisematoso(0.000). La presencia de síndrome metabólico en EPOC y su relación con inflamación sistémica y local ha generado diversos estudios tratando de caracterizar mejor la EPOC y sus diferentes subtipos, como lo hizo Engelen y col (16). En el cual evidenció no solo diferencias en las características clínicas y funcionales de los pacientes con EPOC y controles, sino entre los subtipos de EPOC: bronquitis crónica y enfisema, en este caso determinados por parámetros clínicos y Tomografía de tórax. Izquierdo y col. En su estudio Inflamación local y sistémica en 2 fenotipos de EPOC estudió los grupos de enfisema y bronquitis en busca de diferencias en los mediadores inflamatorios locales y sistémicos midiendo algunas sustancias como IL-8, 8- Isoprostano y LTB4 en condensado de aire exhalado y suero, encontrando que los pacientes con bronquitis crónica tenían niveles más altos que los pacientes de enfisema, sin embargo, no encontraron relación entre los mediadores inflamatorios y variables como FEV₁, tampoco entre fumadores y exfumadores. En nuestro estudio se dividieron los pacientes en fenotipo bronquítico y enfisematoso y se realizó también medición de mediadores inflamatorios en suero denominados, para finalidades del estudio, biomarcadores y determinar un perfil inflamatorio en cada fenotipo, encontrando, a diferencia del estudio de Izquierdo niveles más altos de TNF alfa y INF gamma en los pacientes enfisematosos que en los

bronquíticos, sin ser estadísticamente significativo. Otros biomarcadores como IL-6 e IL-13 fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, en el análisis de grupos encontramos una correlación entre índice tabaquico y TNF alfa (0.009) e INF gamma (0.004) en el fenotipo bronquítico crónico. A diferencia de los estudios previos en que solo se han incluido los fenotipos bronquitis y enfisema, en nuestro estudio se incluyó además un tercer grupo denominado mixto con características funcionales, constitucionales y tomográficas indefinidas, sin predominio de un fenotipo particular en el cual se evidenció niveles más bajos de obstrucción en las pruebas defunción pulmonar, con FEV₁ y CVF más altos que los fenotipos bronquítico y enfisematoso, y que muestra características muy similares al fenotipo bronquítico en perfil de lípidos, edad, cifras de tensión arterial, perímetro abdominal, IMC, grado de disnea y glucosa sérica; proponiendo la posibilidad de que estos pacientes sea un estadio temprano de la EPOC y que probablemente con el tiempo evolucionen a un fenotipo u otro. A este tercer grupo no se les midió biomarcadores.

En este estudio las variables para síndrome metabólico que mostraron diferencia entre grupos fue Perímetro abdominal (BC 101± 8.1 vs E 90±11 0.000) y glucosa sérica (BC 110±35 vs E 95.2±14 0.006), el resto de variables como hipertensión arterial y lípidos no fue significativo.

El fenotipo de EPOC más frecuente en estudios previos es el Enfisema, como lo refiere Boschetto y col. (14), los cuales caracterizaron el fenotipo enfisematoso por criterios tomográficos, funcionales (TLCO) y clínicos, evidenciando además que tienen un FEV₁ mas bajo que los fenotipos no enfisematosos, considerando que el comportamiento de la enfermedad es diferente en cada uno de ellos. En nuestro estudio el fenotipo más frecuente fue el enfisema representando el 56.5%, y al igual que Boschetto encontramos que el VEF₁ es menor en los pacientes enfisematosos que en los bronquíticos (1.13±0.48 lts vs 1.3±0.52 lts. Sin ser significativo). Las limitaciones en el estudio de Boschetto y el nuestro es la falta de estandarización de pruebas para definir el fenotipo enfisematoso,

dado que no siempre correlaciona el grado de enfisema en la tomografía, con el grado de obstrucción al flujo aéreo y la difusión de monóxido de carbono (TLCO), además de la falta de estandarización de la prueba de TLCO a diferencia de la espirometría, que es la prueba de función pulmonar más estandarizada y reproducible. Sin embargo, es probable que la TLCO se convierta en un futuro en una herramienta indispensable para definir enfisema en el contexto de correlación con hallazgos tomográficos. Es probable como lo refiere Izquierdo que los mecanismos de enfermedad sean diferentes en ambos fenotipos y que la inflamación local a nivel pulmonar sea distinta a la sistémica lo cual explicaría la discrepancia en los hallazgos de los estudios, y no necesariamente ser los mediadores inflamatorios el producto de la lesión pulmonar sino la causa de la misma, y las respuestas patogénicas del huésped a la agresión ser lo que defina el fenotipo de enfermedad. De acuerdo a los resultados de ambos estudios consideramos que efectivamente el comportamiento clínico, funcional y biológico de los subtipos de EPOC es diferente y nuevas líneas de investigación a nivel molecular nos podrían hacer entender mejor la fisiopatología de la enfermedad, su evolución natural y proponer nuevas estrategias terapéuticas.

XIII. CONCLUSIONES

En nuestro estudio la prevalencia de síndrome metabólico en EPOC fue de 30%.

El fenotipo mas frecuentemente afectado fue el bronquítico crónico en 54.3%.

Los mediadores inflamatorios fueron ligeramente más altos en Enfisema que en bronquitis sin ser significativo, sin embargo, hay correlación entre el índice tabaquico con los niveles de INF gamma (0.004) y TNF alfa (0.009) en el fenotipo bronquítico crónico.

De los criterios para síndrome metabólico el perímetro abdominal (0.000) y la glucosa (0.006) fueron más altos en el fenotipo bronquítico que en el enfisematoso.

Los niveles de Trigliceridos y Colesterol también fueron más altos en el fenotipo bronquítico que en el enfisematoso, sin ser significativo.

Las pruebas de función pulmonar fueron mas bajas en enfisema que bronquitis y clínicamente los pacientes enfisematosos presentaron más disnea que los otros grupos (0.000).

El grupo mixto muestra características de ambos fenotipos, con una mayor tendencia hacia bronquitis.

Se requiere determinar valores de citocinas en un grupo más grande de pacientes.

XIV. ANEXO 1

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Prevalencia de Síndrome Metabólico en los diferentes fenotipos de EPOC: Bronquítico y Enfisematoso.

México D. F. a ____ de _____ 2008

Señor (a):

Le invitamos a participar en este proyecto concerniente al análisis de biomarcadores en los diferentes fenotipos de EPOC con la finalidad de entender mejor la fisiopatología y evolución natural de la enfermedad.

Este estudio se realizará según las reglas de la Declaración de Helsinki.

Su participación es VOLUNTARIA y CONFIDENCIAL, no alterará los cuidados médicos que podría necesitar.

NO PODRA PARTICIPAR EN EL PROYECTO SI USTED SE ENCUENTRA CON EXACERBACIÓN DE EPOC, SI TIENE NEUMONÍA O ANGINA INESTABLE

¿Que pasa si tomo la decisión de participar?

Se le realizaran estudios de apoyo al diagnóstico dentro de los cuales son :

ESPIROMETRIA: Examen que permite la medición de la cantidad de aire que entra a los pulmones con una duración aproximada de 10 minutos. Este estudio nos permite medir el efecto de la enfermedad sobre su función pulmonar.

INDICACIONES PREVIAS AL ESTUDIO.

- Los broncodilatadores de acción corta (Salbutamol, Bromuro de iprotropium, Terbutalina) deberán suspenderse 8 horas antes de la prueba.
- Los broncodilatadores de acción intermedia (Salmeterol, Formoterol)deberán suspenderse antes 24 horas antes de la prueba.
- No tomar cafeína, té, bebidas de cola, chocolate, la mañana de la prueba.

AVISAR CON ANTICIPACIÓN AL ESTUDIO SI PRESENTO

- Infección respiratoria (3-6 semanas)
- Tabaco
- Tendrá que evitarse el ejercicio intenso por lo menor 4 horas antes de la prueba y preferiblemente no deberá realizarse ese día.

Antes de cada uno de estos exámenes se revisará al paciente por un médico Neumologo para determinar si está en condiciones de realizarle dicho procedimiento.

MUESTRAS DE SUERO:

Se Tomaran muestras de sangre para extraer el suero en el laboratorio de Investigación del Instituto, 5 muestras en total de 10 ml cada una.

SOMATOMETRÍA:

La medición de la Tensión arterial, temperatura, oximetría de pulso, perimetro abdominal, peso y talla, se realizarán a todos los pacientes previamente a la consulta con el neumologo.

¿Qué riesgos están presentes?

Los riesgos para la realización de toma de muestras de sangre son mínimos, sin riesgo para la vida.

La espirometría tiene riesgos mínimos asociados a el esfuerzo, son extremadamente raros la presencia de síncope durante el esfuerzo que habitualmente se resuelve en el consultorio y generalmente se evita si el paciente se encuentra sentado.

¿Existe un beneficio para mi?

Por supuesto, ya que al recibir un diagnostico preciso, conocerá la expresión de su enfermedad para un mejor control de la misma.

¿Este ensayo tiene algún costo?

Los estudios y revisiones son totalmente gratuitos para usted.

¿Quién recibirá los resultados de este ensayo?

Los resultados se le darán a conocer mediante una carta al finalizar el estudio.

Si tomo la decisión de empezar el estudio, puedo cambiar de opinión

Puede Usted rechazar de participar en este estudio, darse de baja en cualquier momento, sin justificarse y nadie podrá oponerse a su voluntad. No existe ninguna obligación de participar y tiene toda la libertad para rechazar cualquier prueba.

Antes de firmar este consentimiento, haga Usted las preguntas que le parecen necesarias al medico , el cual esta en la disposición para cualquier información adicional o aclaración relativa a dicho estudio.

CONSENTIMIENTO

Certifico haber leído este documento (o que alguien me lo ha leído). Todas las explicaciones que me fueron dadas me han satisfecho y tuve la oportunidad de hacer preguntas. Entendí perfectamente lo que va a pasar, los riesgos y el beneficio. Soy libre de darme de baja de este estudio en cualquier momento. Mi decisión de participar o no en el estudio no cambiara los cuidados médicos que me están proporcionando.

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO
EN LAS CONDICIONES ANTES MENCIONADAS

<i>Apellido y Nombre del Voluntario</i>	<i>Apellido y</i>
<i>Nombre del Testigo</i>	

<i>Firma</i>	<i>Firma</i>
<i>Fecha:</i>	<i>Fecha:</i>

<i>Apellido y Nombre del Testigo</i>	<i>Dra. Alejandra</i>
<i>Ramírez Venegas (Tel: 56664539, EXT 305)</i>	

<i>Firma</i>	<i>Firma</i>
<i>Fecha:</i>	<i>Fecha:</i>

XV. BIBLIOGRAFIA

- 1 Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Mecanismos moleculares y celulares. Eur Respir J 2003; 22:672-688
- 2 Friedman GD Klatski AL Siegelau AB Lung Function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N. England J Med. 1976 ;294 :1071-1075.
- 3 Ross. R. Mechanisms of disease : atherosclerosis an inflamatory disease. N. Eng. J.Med. 1999, 340:115-126.
- 4 Sin DD ,Man SF Why are patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. CIRCULATION 2003, 2003 107, 1514-19
- 5 Trevisan M Lui J. Bahasas FB Mennotti A Síndrome X and mortality a population based study. Risk Factor and Life expentancy Research Group. Am. J. Epidemiol 1998;148 958-966.
- 6 Shepherd PR,Kahn BB Glucose Transporters Aand Insulin action—implications for insuline resistance and Diabetes Mellitus. NE Journal Med 1999 341:248-57
- 7 Bartolomé R. Celli. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes and Their Clinical Relevance. . Proc.Am. Thoracic Soc. Vol. 3 pp 461-466 2005.
- 8 Hialmarsen A, Aasebo U, Birkeland Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. Diabetes Metab 1996 Feb;22 (1): 37-42.
- 9 Izmerov N.F., Kuz´mina L.P, Popkova A.M., Khanykina O.V The Condition of the proteinase – antiproteinase system in patients with type II diabetes and

chronic obstructive pulmonary disease. Vestn Ross Akad Med Nauk 2006; (3): 8-15

10 Miller MR, Hakinson J, Busasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of Spirometry. Eur Resp Journal 2005, 26:319-38

11. Jamal S Rana, Murray A, Mittleman, Javed Sheikh, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Risk of Type 2 Diabetes in Women, Diabetes Care, Volume 27, Number 10, October 2004.

12. José Luis Izquierdo, Carlos Almonacid, Trinidad Parra y Jaime Jimenez. Inflamación Pulmonar en 2 fenotipos de EPOC. Arch. Bronconeumol 2006;42:332-337

13. Karine Marquis MSC; Francois Maltains, MD, FRCP; Veronique Duguay, BSc; Ane-Marie Bezeau, RN et al. The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation 2005; 25:226-232.

14. Boschetto P. Predominant Emphysema Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur.Respir.Journal; 2003:21:450-454

15. Vestbo J., Anderson W., Coxson H. O. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). Eur Respir J 2008; 31: 869-873.

16. Engelen MP, Deutz NE, Mostert R, et al. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. Am J Clin Nutr. 2003; 77:868-74

