

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



USO DE LA ESCALA DE FRAMINGHAM PARA LA DETERMINACIÓN DE
RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES
DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ENTRE LOS AÑOS
2011-2016

Tesis presentada por el Bachiller:
Valdivia Esteba, Erick Alexander

Para optar por el Título Profesional de
Médico Cirujano

Asesor:
Dra. Muñoz del Carpio Toia, Agueda

Arequipa – Perú
2018



Universidad Católica de Santa María

(51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado: 1350

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS
DECRETO N° 55 - FMH-2017

Visto el Borrador de Tesis titulado:

"USO DE LA ESCALA DE FRAMINGHAM PARA LA DETERMINACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ENTRE LOS AÑOS 2011 - 2016"

Presentado por el (la) Sr. (ta):

ERICK ALEXANDER VALDIVIA ESTEBA

Nuestro dictamen es:

Favorable

OBSERVACIONES:

Arequipa, *12/Mayo/2018*

[Signature]
DR. ROBERTO SÁENZ HUAYARDO

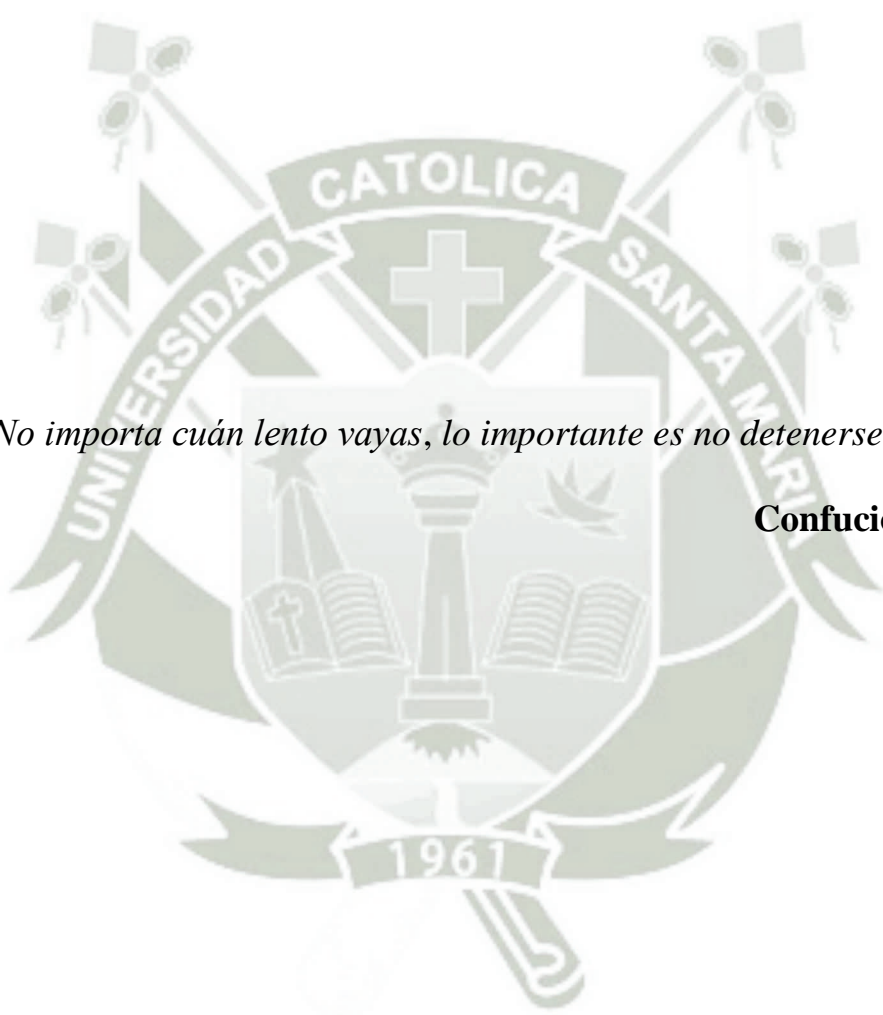
[Signature]
DR. JESÚS EDUARDO SALINAS GAMERO

[Signature]
DR. VÍCTOR LUIS VÁSQUEZ HUERTA
1116



DEDICATORIA

*A mi querida madre Elin,
Gracias a tu apoyo, paciencia,
mucho fuerza e inspiración
he podido llegar hasta aquí.*



“No importa cuán lento vayas, lo importante es no detenerse.”

Confucio

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: MATERIALES Y MÉTODOS.....	01
CAPÍTULO II: RESULTADOS.....	06
CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....	36
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	50
Anexo 1: Proyecto de investigación	51
Anexo 2: Ficha de recolección de datos	96
Anexo 3: Coeficientes de regresión de variables de score de Framingham	97
Anexo 4: Base de datos de pacientes con diagnóstico de EPOC. 2011-2016	98



RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es la cuarta causa de muerte a nivel mundial. Su asociación con la enfermedad cardiovascular puede ser confusa y causa de errores. Se conocen pocas cosas sobre las características de la enfermedad en la población peruana. El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular y revisar los factores de riesgo asociados a ambas enfermedades.

Materiales y Métodos: Se extrajeron datos de los factores de riesgo asociados a EPOC y enfermedad cardiovascular de historias clínicas de pacientes diagnosticados con EPOC. Se aplicó el score de Framingham a la población para determinar su riesgo cardiovascular. Este riesgo fue estadificado y su relación con la EPOC evaluada mediante el uso de prueba exacta de Fisher.

Resultados: El 79.85% de los pacientes eran mayores de 60 años. El 44.44% habían sido expuestos a humo de biomasa y un 39.68% tenían exposición ocupacional a contaminantes. El 31.75% de la población eran fumadores y el 14.29% fueron diagnosticados con diabetes mellitus. Se encontraron niveles normales de colesterol sérico y niveles anormalmente bajos de HDL-colesterol, sobretodo en mujeres. El 49.21% de los pacientes sufrían de hipertensión arterial y eran tratados con medicación. Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p=0.031$) entre los estadios GOLD espirométricos para severidad de EPOC y el score de Framingham.

Conclusión: Existe una relación entre ambas enfermedades, lo que se debe principalmente a la superposición de factores de riesgo para EPOC y enfermedad cardiovascular.

Palabras Clave: EPOC, Enfermedad Cardiovascular, Comorbilidad, Score de Framingham, Factor de Riesgo

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is the fourth cause of death worldwide. Its association with cardiovascular disease (CVD) can be misleading and cause of mistakes. Few things are known about the characteristics of the disease in Peruvian population. The aim of this study was to test the relationship between COPD and CVD and to review risk factors associated to both diseases.

Materials and Methods: Data from risk factors associated with both COPD and CVD was extracted from the medical records of hospitalized patients diagnosed with COPD. In the study the Framingham score was applied to the population in order to determine their cardiovascular risk. The risk was staged accordingly and its association with COPD tested via Fisher exact test.

Results: 79.85% of the patients were aged 60 and older, 44.44% had exposure biomass fuel smoke, and 39.68% had occupational exposure to dusts and fumes. 31.75% were smokers and 14.29% were diagnosed with diabetes. Serum cholesterol was average but blood HDL-c was abnormally low, mostly in women. 49.21% of the patients suffered from high blood pressure and were treated with medication. A statistically significant relationship ($p=0.031$) was found between GOLD spirometric staging for COPD severity and Framingham's Score cardiovascular risk.

Conclusion: Both diseases are related due to the overlapping of risk factors in both COPD and CVD

Keywords: COPD, Cardiovascular Disease, Comorbidity, Framingham Risk Score, Risk Factor.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad no transmisible que actualmente ocupa el cuarto lugar de mortalidad a nivel del mundo y se encuentra pronosticada a encontrarse entre las tres primeras causas de mortalidad a nivel mundial para el año 2020 según la Organización Mundial de la Salud. La discapacidad ocasionada por esta condición constituye causas de carga de enfermedad importante en el país según el estudio AVISA realizado en el Perú.(31)

Las enfermedades cardiovasculares, junto con diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis y trastornos depresivos, son las comorbilidades más comunes asociadas con la EPOC(5), siendo el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular dos a tres veces mayor en pacientes con EPOC que en aquellos sin la enfermedad(24). La EPOC y las enfermedades cardiovasculares comparten factores de riesgo como son la edad y el tabaquismo. Estas condiciones al presentarse juntas son complicadas por un proceso de inflamación sistémica(25) que acompaña a la EPOC, La comorbilidad cardíaca ensombrece el pronóstico del paciente, llevando al mismo a un estado de discapacidad o incluso a la muerte. Los signos, síntomas y exámenes diagnósticos se ven obstaculizados por la enfermedad cardíaca, y en muchos casos, éstos se superponen resultando tanto en posibles errores al momento de realizar el diagnóstico como en la necesidad de considerar ambas patologías para el manejo del paciente(11).

No obstante la documentación sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es escasa en este país, pese a la importancia dada a la enfermedad a nivel mundial. La atención y el manejo de pacientes con EPOC y comorbilidad cardíaca, especialmente aquellos en estadios de gravedad, requieren de un esfuerzo conjunto por parte de especialistas de Neumología y Cardiología, sustentado por evidencia acorde a nuestro medio ya que los estudios existentes y los protocolos de diagnóstico y tratamiento existentes que se basan en poblaciones con características geográficas, epidemiológicas y de estilo de vida diferentes a la población peruana, especialmente en zonas rurales de la sierra. En la población del Hospital Regional Honorio Delgado donde se realiza esta investigación, la condición de salud se puede ver agravado por un subdiagnóstico de la enfermedad y a un ingreso tardío a hospitalización, motivo por el cual pacientes que ingresan a hospitalización

se encuentran mayormente en estadios avanzados de la enfermedad y afectados por comorbilidades.

Este estudio tiene por objetivo evaluar la relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular y estudiar los factores de riesgo asociados a este último en relación con la EPOC, utilizando para ello una población de pacientes con EPOC hospitalizados entre los años 2011 y 2016 en el Hospital Regional Honorio Delgado.





CAPÍTULO I

MATERIALES Y MÉTODOS

CAPÍTULO I

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Técnicas e instrumentos

Técnicas

En el presente estudio se realizó un análisis documental de las historias clínicas y estudios de apoyo diagnóstico para la recolección de información de los indicadores a usar.

Instrumentos

Se utilizó una ficha de recolección de datos para la obtención de los datos a evaluar. (Anexo 1)

Materiales de Verificación

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio.
- Ordenador portátil con software procesador de texto, base de datos y software estadístico.

2. Campo de Verificación

Ubicación Espacial:

El estudio se realizó en el Hospital III Honorio Delgado Espinoza- Arequipa Perú

2.1. Ubicación Temporal.

Se realizó un estudio retrospectivo que comprende el periodo desde Enero del 2011 a Diciembre del 2016.

2.2. Unidades de estudio

Las unidades de estudio estuvieron conformadas por los pacientes con diagnóstico de EPOC del Hospital III Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Población:

Todos los pacientes con diagnóstico de EPOC que fueron hospitalizados en el Hospital III Honorio Delgado entre los años 2011-2016.

Muestra:

Se consideran todos los pacientes de la población que cumplieran con los criterios de selección. No se consideró un tamaño de la muestra.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de EPOC hospitalizados en el Hospital III Honorio Delgado Espinoza durante los años 2011-2016 que tengan los diagnósticos de egreso J41, J42, J43 y J44 según el CIE10.
- Edad entre 30 y 74 años.

b) Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio los pacientes que presenten:

- Historia clínica incompleta o con datos ilegibles.
- Antecedentes o diagnóstico adjunto de enfermedad cardiovascular referente a los diagnósticos de: infarto de miocardio (I21, I22), insuficiencia coronaria (I25), angina de pecho (I20), ACV isquémico (I63), ACV hemorrágico (I60-I62), ataque isquémico transitorio (G45.9), enfermedad arterial periférica (I73.9) o insuficiencia cardiaca congestiva (I50).
- Inmunodepresión por patología o medicación.
- Patologías que cursan con inflamación sistémica (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, etc)
- $FEV_1/FVC > 0.70$

3. Estrategia de Recolección de Datos

3.1. Organización

Tras la aprobación del proyecto de tesis, se realizaron las coordinaciones con la universidad para la solicitud respectiva a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado para el acceso a las historias clínicas del área de estadística. Se identificaron a pacientes con los diagnósticos de salida correspondientes a Bronquitis Crónica (J41, J42) Enfisema Pulmonar (J43) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (J44). De las historias obtenidas se excluyeron aquellas que no cumplieran con los criterios de inclusión de la edad o que tenían alguno de los criterios de exclusión.

Validación de instrumentos:

En el estudio se aplica el Score de Framingham para el cálculo de riesgo a 10 años de Enfermedad Cardiovascular basado en el estudio de cohortes realizado por D'Agostino et al.(9), y validado por varios estudios en poblaciones latinoamericanas.

De las historias escogidas se realizó la recolección de datos en fichas de forma manual para su posterior tabulación y análisis estadístico.

4. Criterios y estrategias para el manejo de los resultados.

- A nivel de recolección: Tras tomar en cuenta los criterios de inclusión/exclusión se realizó la recolección de los datos necesarios para la ejecución del trabajo mediante el uso de la ficha de recolección de datos vista en el Anexo 1.
- A nivel de sistematización: Los datos fueron ingresados al ordenador y sistematizados mediante el uso del software Excel 2013.
- A nivel de análisis de datos: Las variables fueron descritas con frecuencias absolutas(n) y relativas (%). La población estudiada fue descrita de acuerdo a género, edad, grado de instrucción, exposición a humo de biomasa, exposición ocupacional a material particulado, clasificación según nivel de colesterol y HDL-colesterol, diagnóstico de ingreso de Diabetes Mellitus, tabaquismo, diagnóstico de hipertensión arterial y medicación usada, clasificación de hipertensión arterial y clasificación GOLD de limitación al flujo aéreo. Se realizó el cálculo del Score de Framingham para la determinación del riesgo cardiovascular en la población estudiada. Para la relación entre variables dependientes e independientes en el estudio se utilizó el software de análisis de datos IBM SPSS Statistics 20 y Qi Macros 2018 para Excel.



CAPÍTULO II

RESULTADOS

CAPÍTULO II

RESULTADOS

Entre los años 2011 al 2016 se hospitalizaron un total de 126 pacientes con los diagnósticos de Bronquitis Crónica, Enfisema Pulmonar y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica correspondientes con los diagnósticos CIE 10 J41, J42, J43 y J44 en el Hospital Regional Honorio Delgado. De esta población se excluyó a los pacientes con edades fuera del rango de edad entre 30 a 74 años, excluyéndose 29 historias clínicas. Se excluyeron luego historias clínicas con diagnósticos de egreso correspondientes a enfermedad cardiovascular, inmunodepresión o inflamación sistémica, que fueron un total de 15 historias. De la muestra restante, no se pudo ubicar 2 de las historias solicitadas, 3 de las historias consideraban un diagnóstico que no correspondía al diagnóstico colocado en el CIE 10 y 12 historias clínicas no contaban con todos los datos requeridos para el estudio, por lo cual fueron excluidas del estudio. De las historias restantes, se excluyó a 2 historias en las cuales el estudio por espirometría tenía un resultado de FEV₁/FVC mayor a 0.70, considerándose al final para el estudio a un total de 63 historias clínicas.

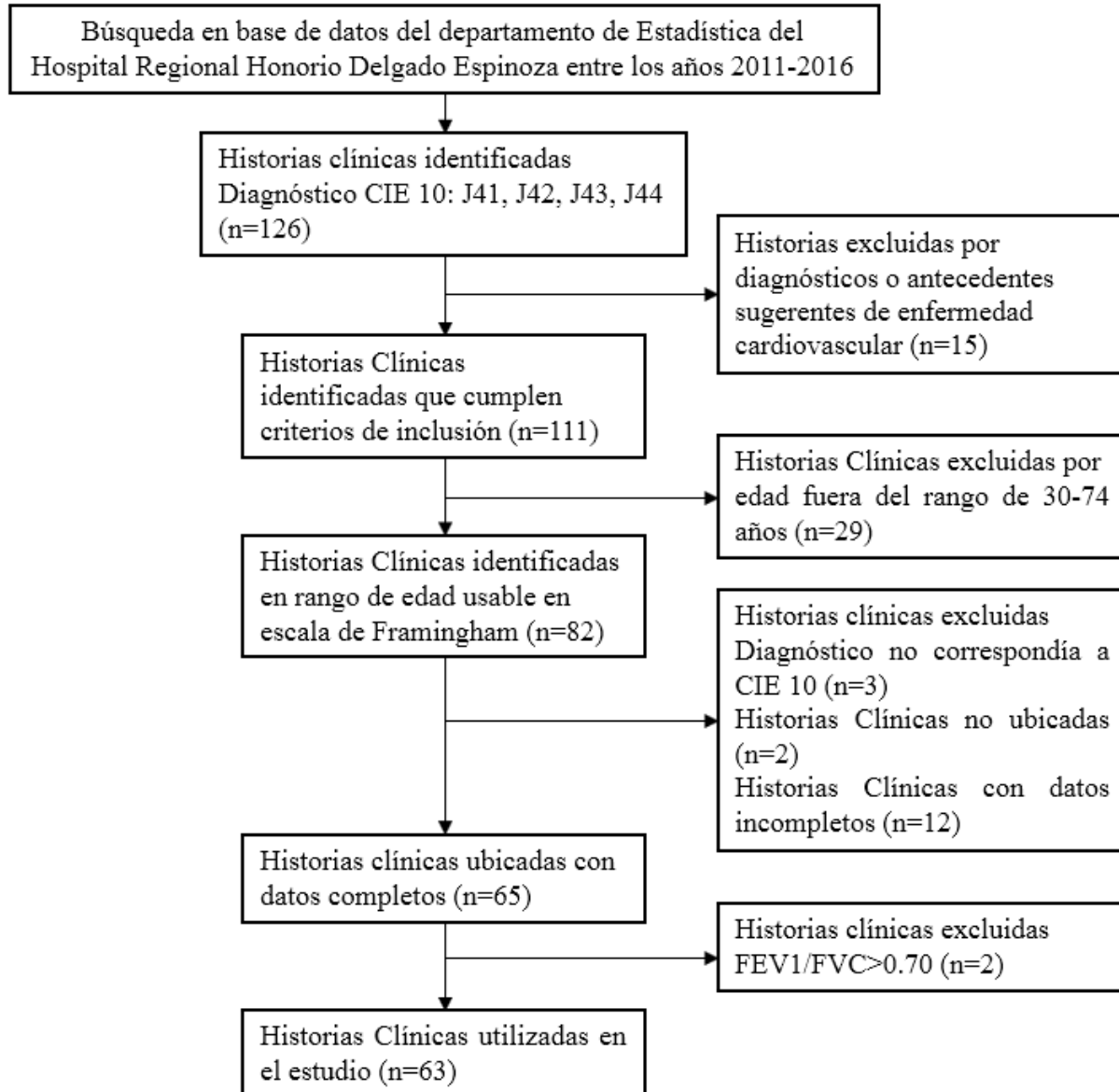


Gráfico 1. Diagrama de flujo de criterios de exclusión del estudio. Elaboración propia.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 1. Distribución de pacientes con EPOC según género.

	N	%
Masculino	30	47.62%
Femenino	33	52.38%
Total	63	100%

En la tabla 1 se aprecia una distribución balanceada entre géneros 47.62% de la población estudiada, correspondientes a 30 pacientes son varones, mientras que un 52.38% de la población, correspondiente a 33 personas, son mujeres.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

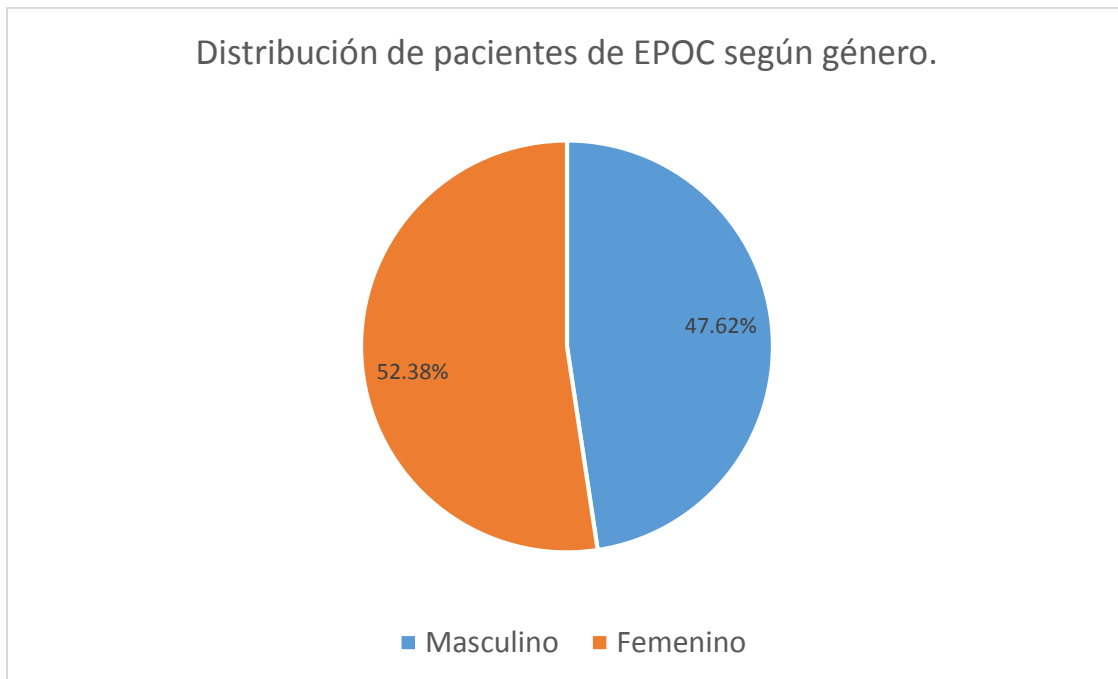


Gráfico 2. Distribución por género de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 2. Distribución de pacientes con EPOC según grupo etario.

	N	%
<40 años	3	4.76%
40-49 años	3	4.76%
50-59 años	13	20.63%
60-69 años	24	38.10%
70-74 años	20	31.75%
Total	63	100%

La distribución por edades tiene una media de 63.111 y una desviación estándar de 9.66. En la tabla se aprecia una distribución por edades con predominio notable de pacientes mayores a 60 años. 24 pacientes correspondientes al 38.10% de la población tienen de 60 a 69 años y 20 pacientes, correspondientes al 31.75% de la población tienen de 70 a 74 años. 13 pacientes, correspondientes al 20.63% de la población tienen de 50 a 59 años. La representación de la población menor de 50 años es mínima, conformando el 9.52% de la población.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

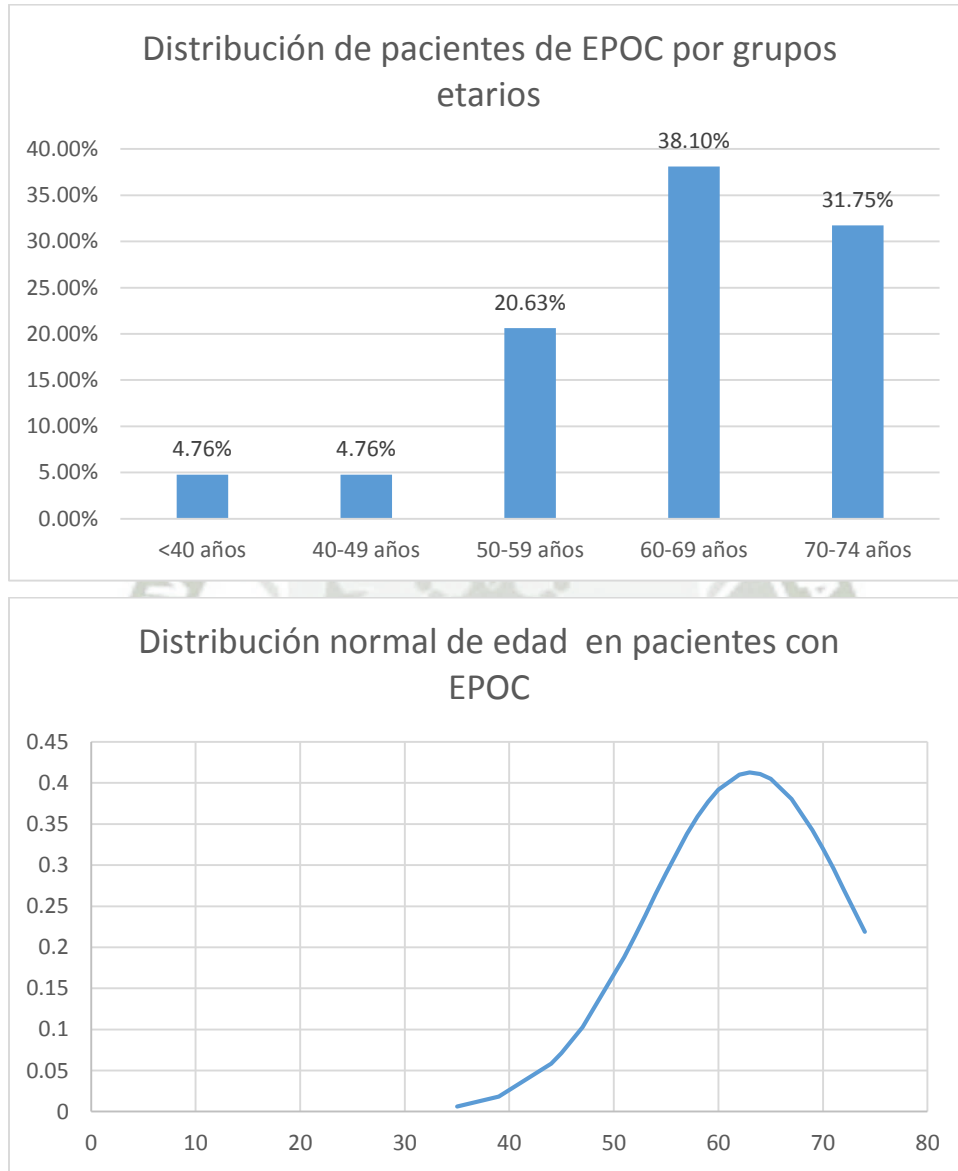


Gráfico 3. Arriba (a) Distribución por grupos etarios de pacientes. Abajo (b) Distribución normal de edad, graficada mediante una curva de Bell. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 3. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
según grado de instrucción

	N	%
Analfabeta	16	25.40%
Primaria	29	46.03%
Secundaria	13	20.63%
Superior	5	7.94%
Total	63	100%

La distribución por el grado de instrucción se aprecia una mayor frecuencia de pacientes con grado de instrucción de primaria completa con un 46.03%, y de analfabetismo, con un 25.40%. El 20.63% pacientes cuentan con educación secundaria completa y el 7.94%, con grado de educación superior.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

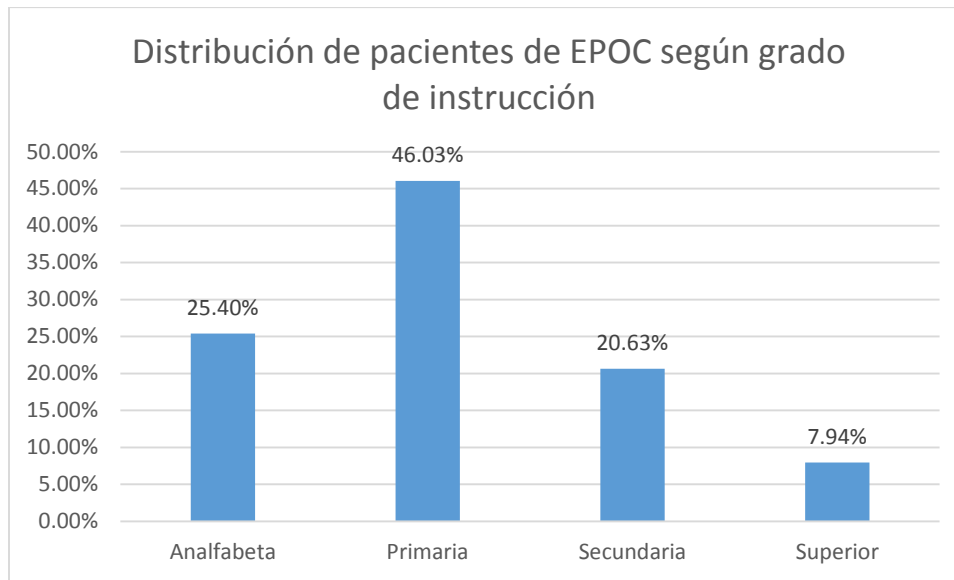


Gráfico 4. Distribución según grado de instrucción de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Tabla 4. Distribución según exposición a humo de biomasa en pacientes con EPOC.

	N	%
Si	28	44.44%
No	35	55.56%
Total	41	100%

La distribución de acuerdo a la exposición a humo de biomasa se puede encontrar un 55.56% de la población, correspondiente a 35 pacientes sin exposición y un 44.44%, correspondiente a 28 pacientes expuestos.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

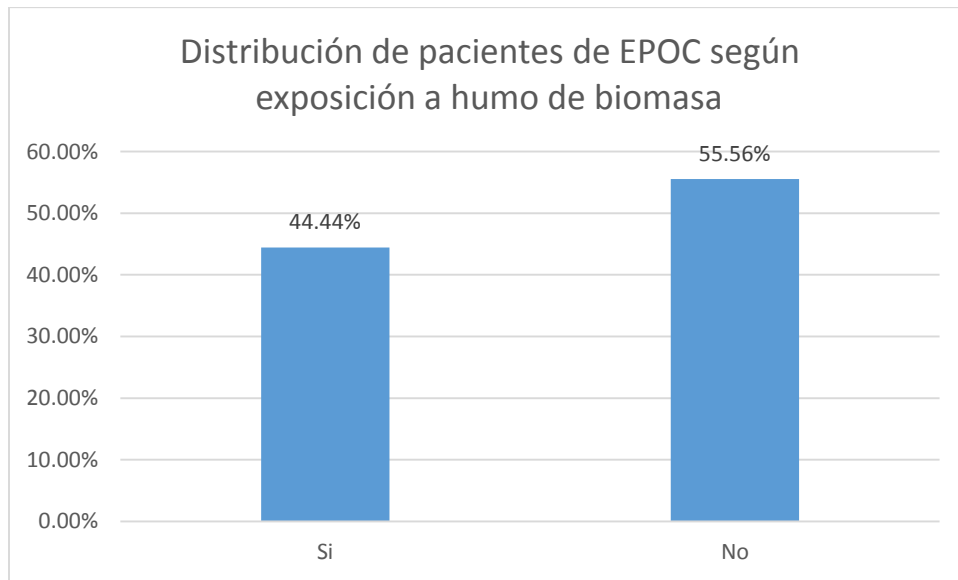


Gráfico 5. Distribución según exposición a humo de biomasa en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 5. Distribución según exposición ocupacional a material particulado y contaminantes.

	N	%
Agricultura	19	30.16%
Actividad minera	4	6.35%
Construcción civil	2	3.17%
Sin exposición	38	60.32%
Total	63	100%

Se consideró para exposición ocupacional, las ocupaciones de actividad agrícola, minería, ganadería, construcción civil e industria textil. Se encontró un total de 25 pacientes correspondientes al 39.68% de la población con exposición ocupacional, con un predominio significativo en la actividad agrícola, mientras que un 60.32% no tuvieron tal exposición.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

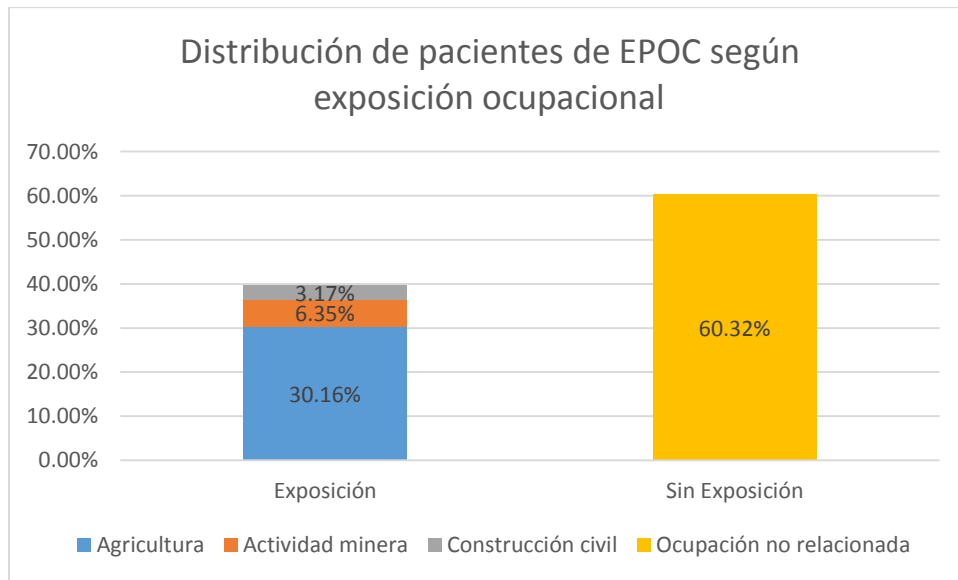


Gráfico 6. Distribución de pacientes de EPOC según exposición ocupacional a material particulado y contaminantes. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 6. Distribución según nivel de colesterol sanguíneo en mg/dl en pacientes con EPOC

	N	%
<200 mg/dl	52	82.54%
200-239 mg/dl	7	11.11%
≥240 mg/dl	4	6.35%
Total	63	100%

Considerándose como deseable un nivel debajo de los 200 mg/dl, el rango de 200 a 239 mg/dl como límite y como hipercolesterolemia a un nivel por encima de los 240 mg/dl se encuentra que un 82.54% de la población cuenta con niveles de colesterol sérico aceptable. Un 6.35% tiene niveles de colesterol sérico de 240 mg/dl a más.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

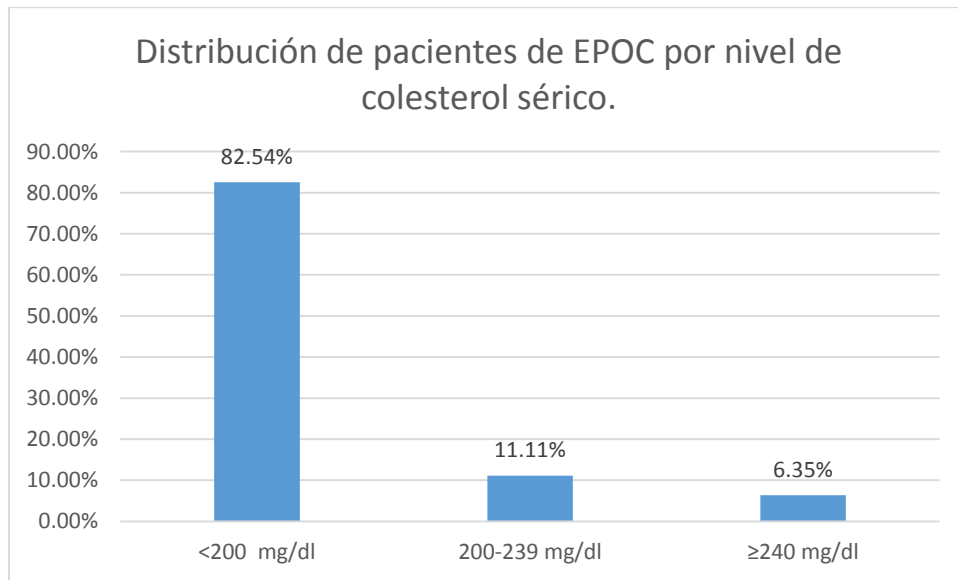


Gráfico 7. Distribución de pacientes de EPOC por nivel de colesterol sérico en mg/dl. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Tabla 7. Distribución por género según nivel de HDL-Colesterol sanguíneo en mg/dl en pacientes con EPOC

Hombres	N	%	Mujeres	N	%
<40	18	60.00%	<50	29	87.88%
40-49	12	40.00%	50-59	3	9.09%
>60	0	0.00%	>60	1	3.03%
Total	30	100%	Total	33	100%

Se hizo una separación por género debido a la diferencia en valores límite considerados para niveles séricos de HDL-Colesterol. Se encontró niveles de colesterol bajos en la mayoría de la población predominantemente en mujeres, con un 87.88% de la población femenina con niveles bajos de HDL-colesterol.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

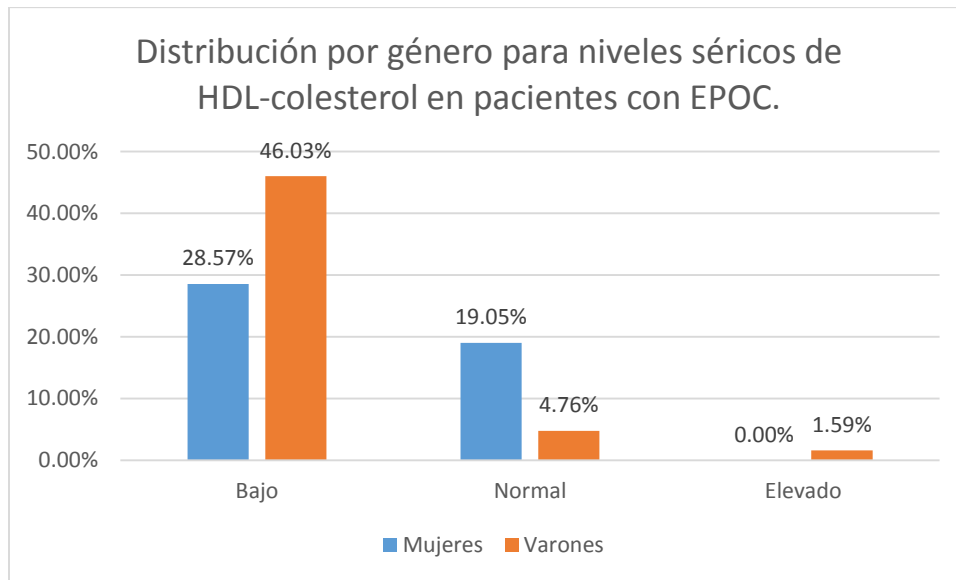


Gráfico 8. Distribución según género para niveles séricos de HDL-Colesterol en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. HDL-Colesterol bajo es considerado por debajo de 40 mg/dl en varones y debajo de 50 mg/dl en mujeres. Elaboración propia.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Tabla 8. Distribución según Hábito de Fumar en número de cigarrillos al día en pacientes con EPOC.

	N	%
<10 cigarrillos al día	4	6.35%
10 a 20 cigarrillos al día	1	1.59%
>20 cigarrillos al día	3	4.76%
No refiere	12	19.05%
No fumador	43	68.25%
Total	63	100%

Un 68.25% de los pacientes no fueron registrados en sus historias clínicas como fumadores. Entre fumadores y personas que abandonaron el hábito se tiene un total de 20 pacientes, correspondientes al 31.75% de la población.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

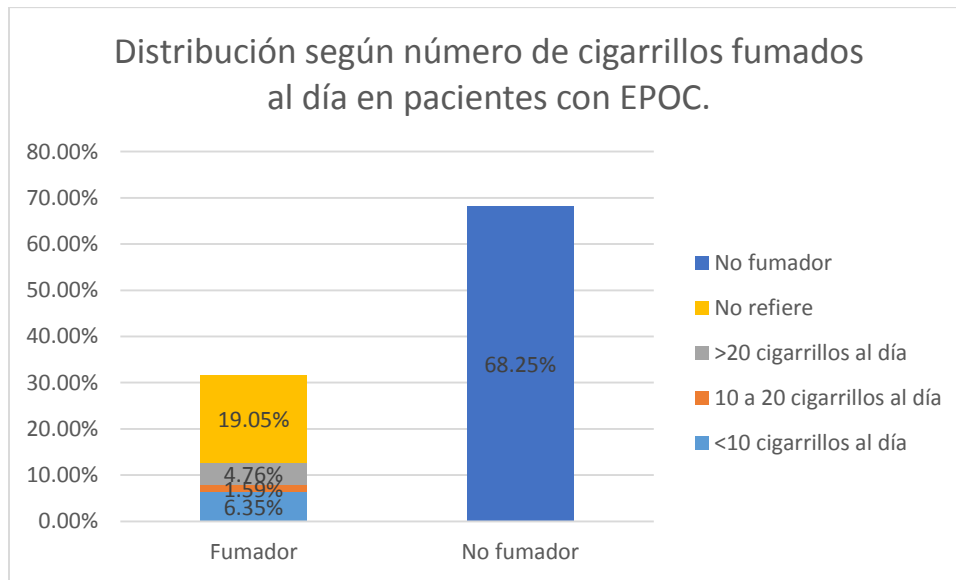


Gráfico 9. Distribución según número de cigarrillos fumados al día en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 9. Distribución según diagnóstico de Diabetes Mellitus como comorbilidad en pacientes con EPOC.

	N	%
Si	9	14.29%
No	54	85.71%
Total	63	100%

Del total de la población estudiada, el diagnóstico de Diabetes Mellitus se encontró en un 14.29% de la población, correspondiente a 9 pacientes.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

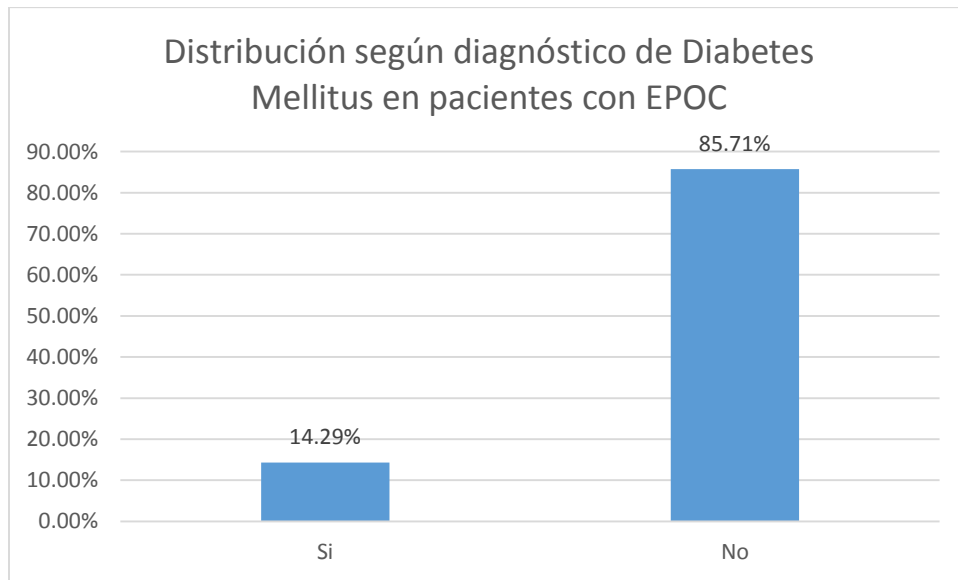


Gráfico 10. Distribución según diagnóstico de Diabetes Mellitus en pacientes Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Tabla 10. Distribución según diagnóstico de hipertensión arterial en tratamiento y medicación prescrita en pacientes con EPOC

	N	%
1 medicamento	9	14.29%
2 medicamentos	5	7.94%
3 medicamentos	1	1.59%
No refiere	16	25.40%
Sin HTA en medicación	32	50.79%
Total	63	100%

Del total de la población, un 49.21%, correspondientes a 31 de los 63 pacientes habían sido diagnosticados con hipertensión arterial, y tratados con medicación. Se encontró en el tratamiento el uso de diuréticos tiazídicos (furosemida), bloqueadores de canales de calcio (diltiazem y amlodipino) antagonistas de receptores de angiotensina II (valsartán, irbesartán y losartán), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, (enalapril captopril) y beta bloqueadores (atenolol), utilizados de forma única o en combinación.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

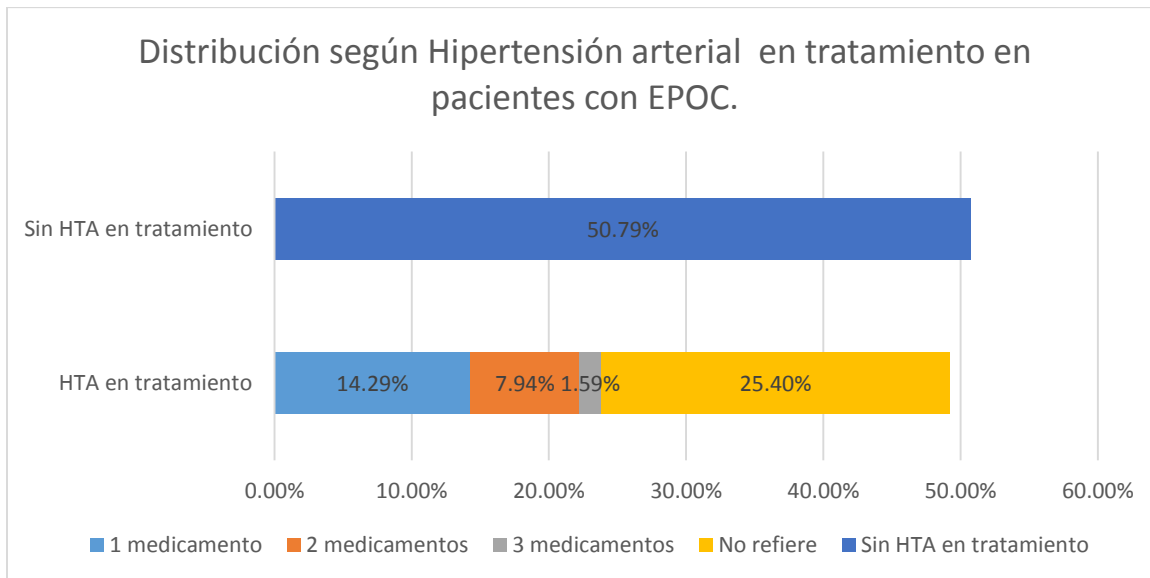


Gráfico 11. Distribución según Hipertensión arterial en tratamiento en pacientes con de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 11. Distribución según clasificación de presión arterial según ACC/AHA en
pacientes con EPOC

	N	%
Normal	21	33.33%
Elevada	15	23.81%
HTA Estadio 1	16	25.40%
HTA Estadio 2	11	17.46%
Total	63	100%

Se utiliza la clasificación propuesta por el ACC/AHA(32). Se observa presión arterial normal en un 33% de la población y elevada en un 23.81%. Estadios hipertensivos se encontraron en 27 pacientes, correspondientes a un 42.86% de los pacientes.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

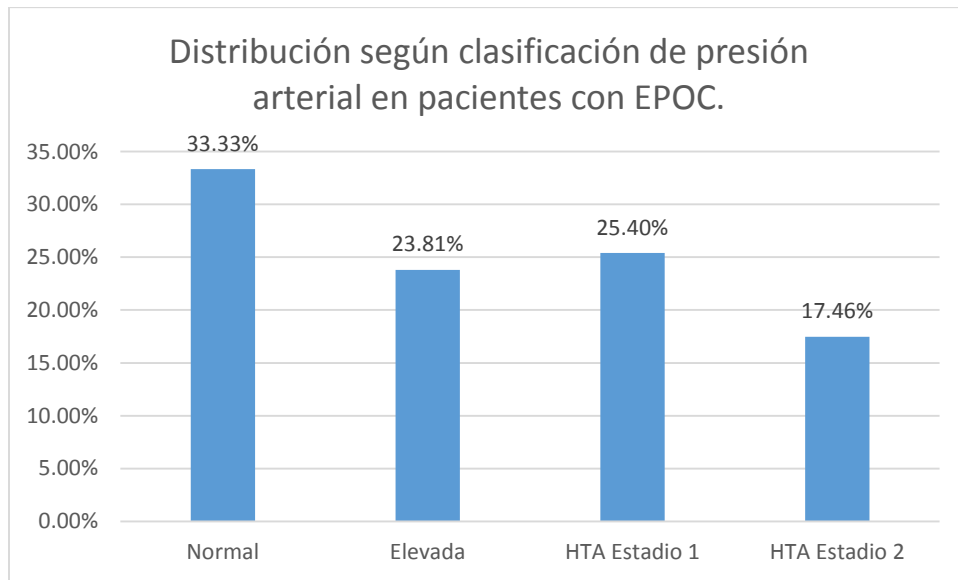


Gráfico 12. Distribución según clasificación de presión arterial según la AHA en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

Tabla 12. Distribución según clasificación de severidad de limitación al flujo aéreo en pacientes con EPOC.

	N	%
Estadio I: leve	12	19.05%
Estadio II: moderado	19	30.16%
Estadio III: grave	26	41.27%
Estadio IV: muy grave	6	9.52%
Total	63	100%

La distribución realizada según el grado de obstrucción del paciente se realizó utilizando los criterios GOLD que utiliza el FEV₁ del paciente. Se encontró que el estadio III, correspondiente a una obstrucción severa fue la más común, con un 41.27% de los casos. Le siguieron el estadio II u obstrucción moderada con un 30.16% de la población y el estadio I u obstrucción leve con un 19.05% de la población. Obstrucciones muy graves solo se encontraron en 6 pacientes.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

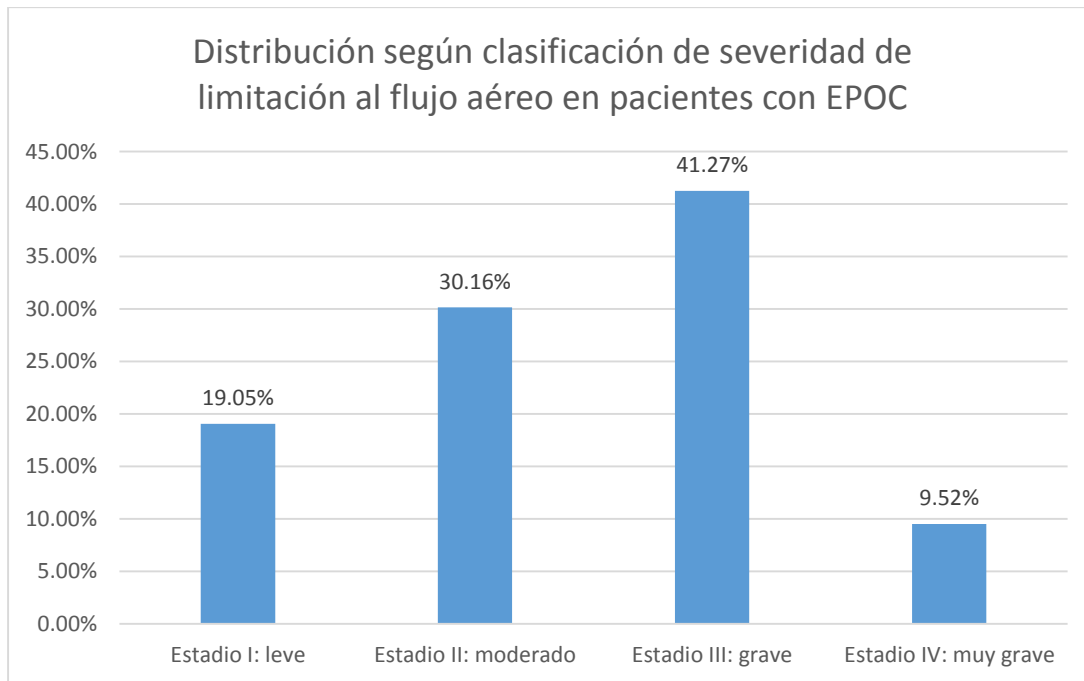


Gráfico 13. Distribución según clasificación de severidad de limitación al flujo aéreo en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Tabla 13. Distribución según la clasificación del Score de Framingham en pacientes con EPOC

	N	%
Leve (<10)	18	28.57%
Moderado (10-20)	20	31.75%
Severo (>20)	25	39.68%
Total	63	100.00%

La distribución por Score de Framingham(1) muestra a un 71.53% de la población estudiada correspondiente a 45 pacientes, con riesgo moderado a severo.

**Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo
Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado
entre los años 2011-2016**

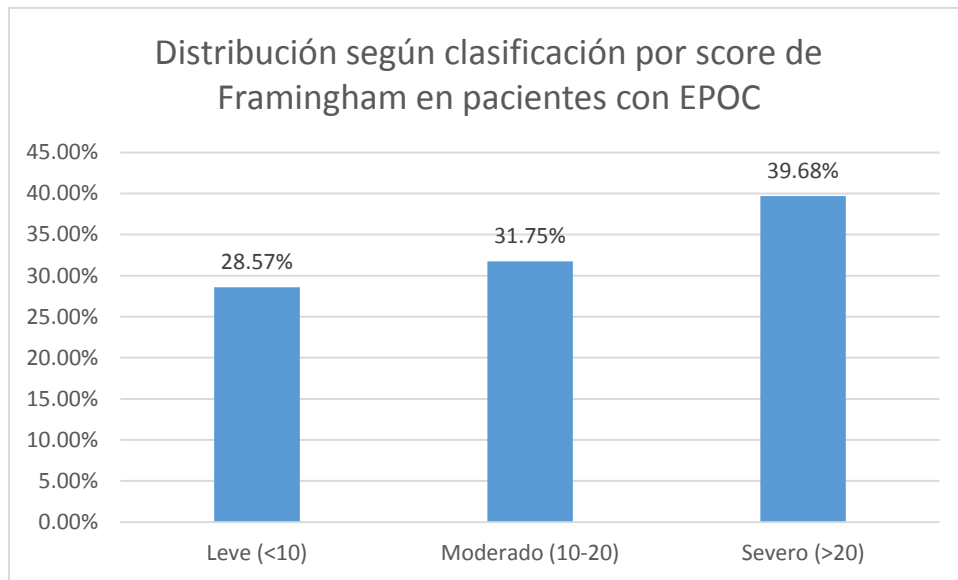


Gráfico 14. Distribución según clasificación por score de Framingham en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa. 2011-2016. Elaboración propia.

Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Tabla 15. Asociación entre Severidad de Limitación al Flujo Aéreo y Riesgo Cardiovascular según Score de Framingham en Pacientes con Diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza Arequipa de los años 2011 a 2016

	Leve		Moderado		Severo		
	N	%	N	%	N	%	
Estadio I	8	66.67%	1	8.33%	3	25.00%	p=0.031
Estadio II	5	26.32%	6	31.58%	8	42.11%	
Estadios III y IV	5	15.63%	13	40.63%	14	43.75%	
Total	18	28.57%	20	31.75%	25	39.68%	

Se realizó la asociación entre ambas variables mediante una prueba exacta de Fisher con nivel de significancia α de 0.05. Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la asociación entre ambas variables con un valor de probabilidad p de 0.031. La relación es observable apreciándose mayores proporciones de pacientes en estadios GOLD menores con scores de Framingham bajos y estadios GOLD mayores con scores de Framingham correspondientes a riesgo elevado.



CAPÍTULO II

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

CAPÍTULO II

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En este trabajo se intentó describir la interacción entre el aparato respiratorio y el sistema cardiovascular en patologías no transmisibles, en este caso Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y patología cardiovascular, representada por el riesgo cardiovascular. Mediante los datos recopilados y analizados de los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Honorio Delgado en el periodo de tiempo descrito se puede evaluar la relevancia de esta interacción en una población peruana y asimismo analizar las diferencias de la relevancia en los factores de riesgo que conllevan a estas enfermedades y compararlas con las descritas en estudios realizados con otras poblaciones, particularmente la norteamericana y europea, las cuales cuentan con la mayor cantidad de estudios al respecto.

Primero es necesario describir las variables estudiadas en este trabajo, empezando con los resultados de la estadificación GOLD de severidad de limitación al flujo aéreo, medido mediante espirometría, visto en la Tabla 12, en el cual se puede apreciar una elevada proporción de pacientes con obstrucción grave (41%) seguido de obstrucción moderada (30%) y leve (19%) y seis casos que figuran una obstrucción muy grave. Estos resultados no concuerdan con aquellos obtenidos en el estudio PLATINO(21) en el cual se observa una distribución más equitativa con predominio de los estadios inferiores. La diferencia entre ambos estudios puede explicarse por el antecedente de hospitalización. La estancia hospitalaria está íntimamente ligada a varios factores que pueden empeorar la condición del paciente como la presencia de patologías respiratorias infecciosas nosocomiales que contribuyan a la obstrucción de la vía aérea o la situación de fragilidad a la que la mayoría de la población evaluada se encuentra sujeta, que junto a una búsqueda de atención médica tardía, causa un sesgo desviando la prevalencia a estadios GOLD más elevados, en comparación a otros países donde se prefiere un tratamiento ambulatorio.

Las características epidemiológicas evaluadas en este estudio impactan tanto en la EPOC como en la aparición de comorbilidad cardiovascular, entre otras patologías. Las interacciones que estos factores tienen con la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular han sido estudiadas a profundidad por el estudio de cohortes de Framingham(9) entre otros estudios, por lo que son reconocidas en la literatura. No obstante, aunque se reconoce también la relación entre varios de

estos factores con la aparición y severidad de EPOC, esta relación es menos estudiada y menos conocida.

Como se puede apreciar en la Tabla 2, existe una prevalencia mayor de la enfermedad en etapas tardías de la vida, con una diferencia notoria entre los pacientes menores de 50 años, 50 a 59 y pacientes de 60 años a más. Distribuciones similares han sido descritas por el estudio PLATINO entre otros estudios que reconocen el papel que influye la edad en la aparición de EPOC. Importante en este estudio es señalar el sesgo introducido por las restricciones dadas por el score de Framingham que no admite pacientes mayores de 74 años. La relación entre la edad y la severidad de EPOC puede ser explicada por los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento del pulmón y la consecuente reducción de la función respiratoria(17), asimismo como alteraciones del sistema inmune asociadas con la edad que predisponen a una inflamación sistémica.(28) La prevalencia por género de EPOC, como se aprecia en la Tabla 1, es equilibrada, con diferencias menores al 5% entre hombres y mujeres con una prevalencia ligeramente mayor en mujeres. Estos resultados son conformes a los encontrados en el estudio PLATINO, con diferencias menos marcadas, las cuales muestran una prevalencia mayor en varones.

El trasfondo social, económico y cultural de la población juega un papel importante en la determinación de los factores de riesgo de la población y es un punto importante de diferencia con otras poblaciones. En el caso de la población atendida en el Hospital III Honorio Delgado, se trata en su mayoría de una población con un nivel socioeconómico medio a bajo, como puede evidenciarse por el acceso limitado a educación secundaria y superior en conformidad al contexto de los grupos etarios predominantes. El nivel de educación bajo (Tabla 3) se asocia con varios factores que influyen de manera negativa la salud del paciente, entre los que figuran la nutrición inadecuada, la adquisición de hábitos nocivos y la inactividad física, que contribuyen a la aparición de EPOC y comorbilidades o empeoran el pronóstico(15). En países de ingreso económico medio a bajo, con diferencias tan marcadas entre las áreas urbana y rural, como es el Perú deben considerarse asimismo, otros aspectos. Ciertas ocupaciones constituyen un riesgo para la adquisición de EPOC y éstas son comunes en la población atendida por el Hospital Regional Honorio Delgado. De las identificadas en el estudio, la actividad minera, en la que se encontraron 2 pacientes, por la exposición a agentes que causan enfisema como polvos de cadmio, carbón y silicio(4), trabajos de construcción de los que se encontró un paciente, por exposición a asbesto,

humo de soldadura, polvo de silicio y cemento(10). El 76% de los pacientes con ocupaciones identificadas de riesgo de aparición de EPOC estaban asociados a la actividad agrícola. El daño pulmonar en este caso se da mediante la exposición a amoniaco, ácido sulfhídrico y polvos inorgánicos(29).

Como factor de riesgo importante, la exposición a humo de biomasa tiene una prevalencia del 55.56% de la población estudiada. Estas cifras contrastan los resultados hallados en el estudio de Jaganath et al(14) realizado en zonas rurales y urbanas del país, en los cuales se encontró una proporción mucho mayor para áreas rurales: >97% en zona rural de Puno; y mucho menor en áreas predominantemente urbanas. La capacidad de atención del Hospital Regional Honorio Delgado atiende poblaciones de ambos sectores, lo que explica la distribución balanceada.

La exposición al humo del tabaco, ya sea por el hábito activo de fumar o por humo de segunda mano ha sido considerada por la OMS como la causa principal de la aparición de EPOC(6). En este estudio la prevalencia del tabaquismo en la población estudiada fue del 37.75% (Tabla 8), la cual es congruente con los hallazgos encontrados en las poblaciones estudiadas por el estudio PLATINO en el estudio de Menezes(20), siendo la mayor de 39%, en Santiago de Chile y la menor del 24% en São Paulo, Brasil. Los resultados del estudio realizado por Jaganath et al, en el cual la prevalencia del hábito de fumar es baja en poblaciones en los cuales la prevalencia de EPOC también lo es, contrastan con estos resultados. El hábito de fumar, no obstante se complementa con otros factores que favorecen la aparición de EPOC, propios de nuestro entorno, entre los que se menciona a la historia post tratamiento de tuberculosis (33) y asma como riesgos atribuibles predominantes en zonas urbanas y la exposición a humo de biomasa en zonas rurales y semirurales, lo que explicaría la aparición de EPOC incluso en ausencia de humo de tabaco.

Los resultados de niveles de colesterol sanguíneo y HDL-colesterol son paradójicos, habiéndose encontrado niveles por debajo de los 200 mg/dl de colesterol en un 82.54% de la población (Tabla 6) y niveles por debajo de los valores normal de HDL-Colesterol en una proporción alarmantemente elevada (Tabla 7), particularmente en mujeres, cuyo umbral es más elevado. Esto contradice lo señalado por la literatura. El estudio realizado por Zafirova-Ivanovska et al(34), sugiere la presencia de niveles de colesterol significativamente elevados en pacientes con EPOC

en estadios severos y muy severos. Barr(3) en un estudio realizado en Estados Unidos encontró la hipercolesterolemia (52%) como la segunda comorbilidad más prevalente en pacientes con EPOC después de la hipertensión (55%). La presentación de EPOC está relacionada con el hábito de fumar, actividad física limitada y restricción de flujo de aire, los cuales favorecen el desarrollo de un síndrome metabólico, caracterizado por obesidad central, presión arterial elevada, resistencia elevada a la insulina y dislipidemias aterogénicas, entre otras manifestaciones. Asimismo el nivel de HDL-colesterol bajo no concuerda con los resultados obtenidos en varios estudios que demuestran niveles de HDL colesterol elevados (26, 30) en pacientes con EPOC. No obstante se debe considerar la diferencia en las poblaciones estudiadas. Varios estudios realizados en poblaciones latinoamericanas(23) han encontrado niveles reducidos de HDL Colesterol. El estudio PERU MIGRANT(16), realizado en zonas urbanas y rurales del Perú, entre otros estudios realizados en zonas altoandinas (2, 19, 22) muestran que en zonas rurales del país se pueden apreciar niveles de HDL-Colesterol bajos de forma aislada, predominantemente en mujeres, lo cual es corroborado por este estudio. Aunque no se ha determinado una causa definida, factores genéticos y ambientales pueden estar involucrados. La relación entre el nivel de colesterol en la sangre y el riesgo de hospitalización y muerte por patologías respiratorias ha sido demostrada por el estudio de Iribarren et al (12) como inversa. Esto se puede explicar debido a varios factores que incluyen el déficit de vitamina E y carotenoides que tienen propiedades inmunorreguladoras, una causalidad inversa debido a eventos como neumonía, tuberculosis y la condición de caquexia asociada a los mismos y la alteración de la función del surfactante pulmonar por bajos niveles de colesterol.(13)

De la misma forma en la que la EPOC está relacionada con la aparición del síndrome metabólico, se puede observar cierto grado de correlación con la diabetes tipo 2, como se puede ver en la Tabla 9. En este estudio, el 14.29% de los pacientes presentan diabetes mellitus como comorbilidad. Resultados similares se obtuvieron en el estudio por Rogliani et al (27) con 18.7%. La diabetes parece estar relacionada con una función pulmonar alterada en EPOC, ya que la prevalencia de diabetes corresponde principalmente a pacientes con obstrucciones severas o estadio GOLD 3 (66%). Esta relación ha sido también descrita por Mannino et al.(18)

La elevación de la presión arterial es un componente del síndrome metabólico asociado a las limitaciones del estilo de vida provocadas por una función pulmonar disminuida. Es reconocida la coexistencia de la hipertensión arterial sistémica y EPOC. La Tabla 11 describe a un 23.81% de la población con una presión arterial, con presión sistólica entre 120-129 mmHg y diastólica menor de 80 mm Hg, considerada como elevada por la American Heart Association y un 42.86% de la población presentando estadios de hipertensión. Junto a este hallazgo se encuentra que el 49.21% de la población estudiada se encuentra bajo prescripción de medicación antihipertensiva. Entre los medicamentos encontrados se encontraron diuréticos, bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueadores utilizados en varios casos en combinación. Se ha mencionado previamente la elevada prevalencia de hipertensión arterial y EPOC. El estudio realizado por Crisafulli et al (7) corrobora los resultados encontrados por este estudio y el realizado por Barr, reconoce a la hipertensión como una de las comorbilidades más comunes asociadas a EPOC. La hipertensión arterial en estos casos es secundaria al daño pulmonar causada por la EPOC, la cual causa una disminución de oxígeno en la sangre y una subsecuente necesidad de incrementar la presión sanguínea en los vasos.

Finalmente tras la obtención del score de Framingham en la población estudiada, indistinto al estadio GOLD en el que se encuentra un riesgo con una media de 19.11 correspondiente al límite superior de lo considerado como riesgo moderado. Se observa a un 71.43% de la población con un riesgo cardiovascular moderado o severo. Esta relación se mantiene al considerarse los estadios GOLD, con un $p=0.031$ a un nivel de significancia de 0.05, logrando rechazar la hipótesis nula y demostrando la relación entre la severidad de EPOC medida usando criterios espirométricos y el riesgo cardiovascular. La asociación obtenida en este estudio complementa a estudios como el de Curkendall (8) y Mannino que describen la relación importante entre EPOC y enfermedad cardiovascular, además del riesgo de morbimortalidad que suponen para el paciente.

En este trabajo se pueden observar diferencias en la prevalencia de factores de riesgo en comparación con la población estudiada por el Score de Framingham. El colesterol estuvo en niveles protectores en este estudio. Pese a la contradicción hallada, se encontró un score de Framingham elevado en la población, lo que resalta el riesgo elevado de la población con EPOC

pese a niveles normales a bajos de colesterol. Si bien esto puede explicarse por el nivel bajo correspondiente de HDL-Colesterol, se requieren otros estudios para poder adecuar un modelo predictivo más acorde con los factores de riesgo más prevalentes en la población.

Limitaciones

Para una representación de las características del paciente de EPOC del sur del país, la población evaluada por este estudio es muy pequeña. Las restricciones que se dan como resultado del uso de la escala de Framingham no permiten evaluar a un segmento importante de la población con la enfermedad, que son los mayores de 74 años, los cuales fueron excluidos del estudio y conformaban una proporción importante de la población inicial, como se puede ver en el Gráfico 1. Por otra parte la clasificación utilizada en este estudio únicamente utiliza los parámetros espirométricos los cuales por sí solos no representan adecuadamente el estado del paciente.

Asimismo el hecho que el estudio haya sido realizado únicamente a pacientes hospitalizados representa un sesgo, puesto que no se toma en cuenta a los pacientes en atención ambulatoria con estadios de EPOC presumiblemente menores, lo que a su vez explica la distribución hallada en este estudio con predominio en estadios graves, los cuales a su vez podrían encontrarse comprometidos con patologías infecciosas nosocomiales ocasionando un artefacto al momento del examen de espirometría.



CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- **PRIMERA:**

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre riesgo cardiovascular y severidad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, evidenciada por la presencia de factores de riesgo comunes a ambas enfermedades.

- **SEGUNDA:**

Un 80.95% de la población estudiada presentó EPOC en estadios moderado, grave y muy grave, mientras que el 71.43% de la población obtuvo un score de Framingham de 10 o mayor.

- **TERCERA:**

Tanto la severidad de EPOC y el riesgo cardiovascular son mayores en pacientes con edad avanzada. Se encontró diagnóstico de hipertensión arterial y presencia de hábito de fumar en una proporción significativa de la población. Asimismo se encontró una exposición a humo por combustible de biomasa y a material particulado por exposición ocupacional, correspondiente a un nivel socioeconómico bajo en la población estudiada.

RECOMENDACIONES

- **PRIMERA:**

Debido a la relación existente entre EPOC y enfermedad cardiovascular, es recomendable realizar una evaluación por cardiología en pacientes con el diagnóstico de EPOC que tengan entre sus antecedentes, factores de riesgo tales como uso prolongado de combustible de biomasa, tabaquismo entre otros. Debido a la influencia de la edad en la aparición de estas patologías, se debería realizar una evaluación por las especialidades de Cardiología y Neumología en edades avanzadas ante la presencia de alguna de las patologías. De la misma manera, se debe realizar una anamnesis exhaustiva para identificar factores de riesgo comunes en el paciente.

- **SEGUNDA:**

Debido a la elevada mortalidad a nivel mundial causada por estas enfermedades, se debe destinar recursos para la realización de investigación con el objetivo de determinar las diferencias en los factores de riesgo tanto referentes a la población como al entorno y su relación con la presentación y severidad de enfermedades no transmisibles, para de esta forma poder generar conocimiento y aplicable a poblaciones peruanas. Para ello debe proponerse medidas de estandarización de la toma de datos en la anamnesis del paciente y velar por la aplicación de las mismas.

- **TERCERA:**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es prevalente en la tercera edad, afectando a un sector vulnerable de la población. En zonas rurales o mineras donde no se pueda obtener atención especializada se debe facilitar al personal de salud existente el entrenamiento y las herramientas para la identificación de patologías cardíacas en EPOC para evitar la progresión de la enfermedad y de esta forma garantizar una mejora de la calidad de vida del paciente.

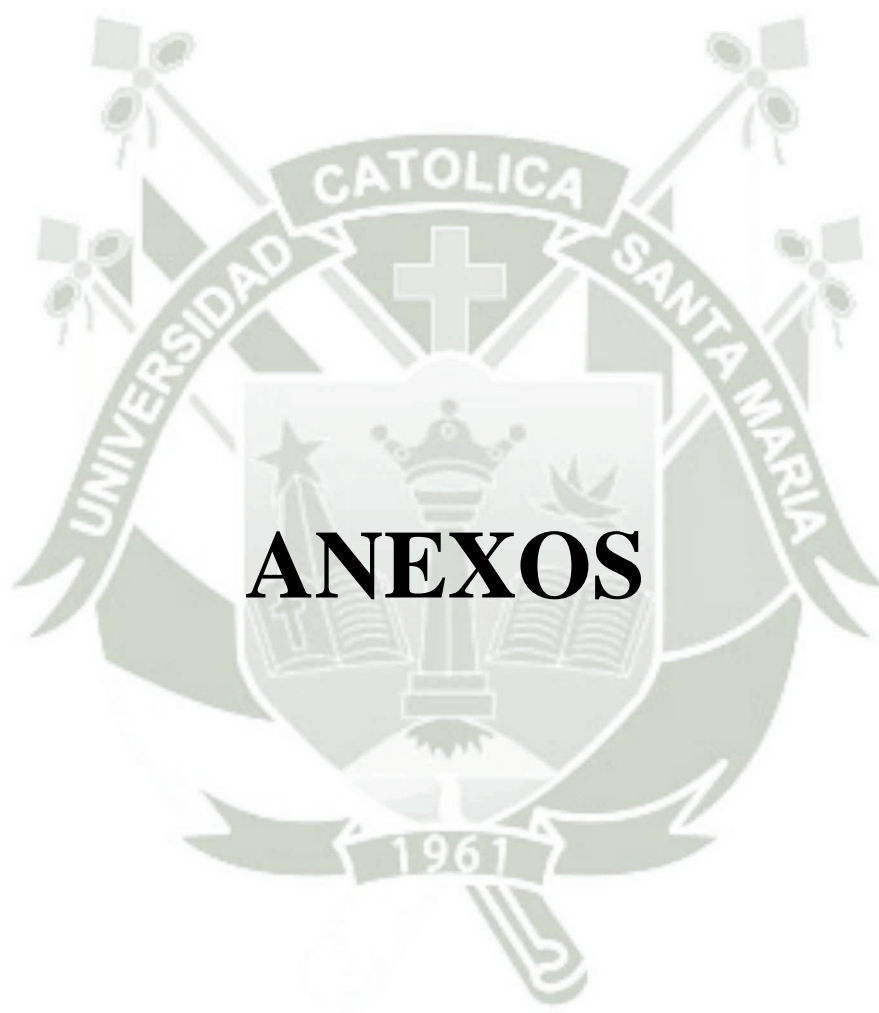
BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Cosmea A. Las tablas de riesgo cardiovascular: Una revisión crítica. *Medifam*. 2001 Mar;11(3):20-51.
2. Baracco R, Mohanna S, Seclén S. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in Peru. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2007 Mar 1;5(1):55-62.
3. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciruba FC, Stoller JK, Thomashow BM, Turino GM. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *The American journal of medicine*. 2009 Apr 30;122(4):348-55.
4. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Cascio NL, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2006 Jun 7;1(1):11.
5. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013 Dec 1;22(130):454-75.
6. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact sheet N°315 World Health Organization.
7. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri LM, Clini EM. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008 Jun 1;63(6):487-92.
8. Curkendall SM, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology*. 2006 Jan 31;16(1):63-70.
9. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53.

10. Dement J, Welch L, Ringen K, Quinn P, Chen A, Haas S. A case- control study of airways obstruction among construction workers. *American journal of industrial medicine*. 2015 Oct 1;58(10):1083-97.
11. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European journal of heart failure*. 2009 Feb 1;11(2):130-9.
12. Iribarren C, Jacobs Jr DR, Sidney S, Claxton AJ, Gross MD, Sadler M, Blackburn H. Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *International journal of epidemiology*. 1997 Dec 1;26(6):1191-202.
13. Jacobs Jr DR. Why is low blood cholesterol associated with risk of nonatherosclerotic disease death?. *Annual review of public health*. 1993 May;14(1):95-114.
14. Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, Wise RA, Diette GB, Miele CH, Bernabe-Ortiz A, Checkley W. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respiratory research*. 2015 Mar 18;16(1):40.
15. Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T, Heliövaara M, Jousilahti P, Saarelainen S. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respiratory medicine*. 2011 Aug 31;105(8):1140-6.
16. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Málaga G, Gilman RH, Acuña-Villaorduña A, Cardenas-Montero D, Smeeth L, Miranda JJ. Low HDL cholesterol as a cardiovascular risk factor in rural, urban, and rural-urban migrants: PERU MIGRANT cohort study. *Atherosclerosis*. 2016 Mar 31;246:36-43.
17. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1489.
18. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008 Oct 1;32(4):962-9.
19. Medina-Lezama J, Zea-Diaz H, Morey-Vargas OL, Bolaños-Salazar JF, Muñoz-Atahualpa E, Postigo-MacDowall M, Corrales-Medina F, Valdivia-Ascuña Z, Cuba-Bustinza C, Paredes-Díaz S, Villalobos-Tapia P. Prevalence of the metabolic syndrome

- in Peruvian Andean hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes research and clinical practice*. 2007 Nov 30;78(2):270-81.
20. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, de Oca MM, Talamo C, Hallal PC, Victora CG, PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 2005 Dec 2;366(9500):1875-81.
 21. Menezes AM, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R, Viana KP, Soares C, Müllerova H, Valdivia G, Jardim JR, de Oca MM. The PlaTInO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:1491.
 22. Mohanna S, Baracco R, Seclén S. Lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high altitude population. *High altitude medicine & biology*. 2006 Sep 1;7(3):245-55.
 23. Morales LS, Flores YN, Leng M, Sportiche N, Gallegos-Carrillo K, Salmerón J. Risk factors for cardiovascular disease among Mexican-American adults in the United States and Mexico: a comparative study. *salud pública de méxico*. 2014 Apr;56(2):197-205.
 24. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2017 Mar 18.
 25. Oudijk ED, Lammers JJ, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2003 Nov 2;22(46 suppl):5s-13s.
 26. Reed RM, Iacono A, DeFilippis A, Eberlein M, Girgis RE, Jones S. Advanced chronic obstructive pulmonary disease is associated with high levels of high-density lipoprotein cholesterol. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011 Jun 30;30(6):674-8.
 27. Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, Barrile A, Cazzola M. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta diabetologica*. 2014 Dec 1;51(6):933-40.
 28. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009 Dec 1;6(7):573-80.

29. Szczyrek M, Krawczyk P, Milanowski J, Jastrzebska I, Zwolak A, Daniluk J. Chronic obstructive pulmonary disease in farmers and agricultural workers-an overview. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2011;18(2).
30. Tisi GM, Conrique A, Barrett-Connor E, Grundy SM. Increased high density lipoprotein cholesterol in obstructive pulmonary disease (predominant emphysematous type). *Metabolism*. 1981 Apr 1;30(4):340-6.
31. Velásquez AV, Cachay C, Munayco C, Poquioma E, Espinoza R, Seclén Y. La carga de enfermedad y lesiones en el Perú. Ministerio de Salud. 2008
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD, Wright Jr JT, 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
33. Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E, Aydogan S. The role of tuberculosis in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:323.
34. Zafirova-Ivanovska B, Stojkovikj J, Dokikj D, Anastasova S, Debresliovska A, Zejnel S, Stojkovikj D. The level of cholesterol in COPD patients with severe and very severe stage of the disease. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2016 Jun 15;4(2):277.



Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



“Uso de la Escala de Framingham para la determinación de Riesgo Cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016”

Autor: Erick Alexander Valdivia
ERICK ALEXANDER VALDIVIA ESTEBA

Proyecto de tesis para la obtención del Título
Profesional de Médico Cirujano

Arequipa – Perú

2017

Anexo 1: Proyecto de Investigación

I. PREÁMBULO

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición crónica que constituye uno de los problemas de salud no transmisible con mayor prevalencia, afectando al 15% de la población a nivel mundial con una casuística que aumenta progresivamente cada año y una mortalidad de 3 millones de pacientes al año en el año 2012. Ésta afecta a personas de todo estrato social y económico y se encuentra prevista a encontrarse entre las tres primeras causas de mortalidad a nivel mundial para el año 2020 según la Organización Mundial de la Salud. En el Perú, se encuentran factores de riesgo ambientales que predisponen a la aparición de EPOC, tales como la exposición a material particulado ocupacional, producto de la proliferación de la actividad minera e industrial y la generación de humo de biomasa en zonas rurales. El tabaquismo, cuya prevalencia se encuentra en aumento en la última década, destaca como factor de riesgo principal para la aparición de EPOC y otras enfermedades a la cual está asociada.

La EPOC representa una comorbilidad elevada con enfermedades cardiovasculares debido a la coincidencia de factores de riesgo y actúa asimismo como un factor de riesgo independiente en la aparición de estas patologías. Esto supone un problema importante en la atención clínica de la población de la tercera edad, quienes son los más afectados por ambas condiciones, debido a que la similitud del cuadro clínico lleva en muchos casos a un diagnóstico y tratamiento erróneo o tardío, lo que asociado a la condición de enfermedad del paciente empeora el pronóstico. La asociación entre ambas patologías incrementa el riesgo de mortalidad, reduce las opciones de tratamiento de ambas condiciones y ensombrece el pronóstico de exacerbaciones agudas. Estas razones motivan al planteamiento de la implementación de riesgo cardiovascular durante el diagnóstico de EPOC, aun en la ausencia de patologías cardiovasculares previas a la atención por parte del médico especialista.

El Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, es el centro de referencias de la Macro Región Sur del Perú. Es un foco de concentración de pacientes provenientes de Arequipa, Tacna, Moquegua, Puno, Cuzco, Madre de Dios y Apurímac de zonas urbanas y rurales.(1) Este posee la

capacidad, tanto en infraestructura, personal y equipamiento, de brindar un manejo especializado tanto en diagnóstico y tratamiento de EPOC, enfermedades cardiovasculares y cualquier complicación de las mismas, razón por la cual se escogió para la realización de esta investigación.



II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

5. Problema de Investigación

5.1. Enunciado

¿Cuál es el riesgo cardiovascular asociado a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado años 2011-2016?

5.2. Descripción del problema

5.2.1. Área de Conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Neumología
- Línea: Riesgo Cardiovascular

5.2.2. Variables e indicadores/Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad/categoría	Escala
Independientes			
Edad	Número de años según fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa Discreta
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Grado de instrucción	De acuerdo a Historia clínica	Analfabeta Primaria Secundaria	Cualitativa Ordinal

		Superior	
Exposición a humo de biomasa	De acuerdo a Historia clínica	Si No	Cualitativa Nominal
Exposición ocupacional a material particulado	Según ocupación referida en historia clínica	Si (Ocupación especificada) No	Cualitativa Nominal
Severidad de EPOC	Criterios GOLD espirométricos (GOLD 2010)	I (EPOC leve) II (EPOC moderado) III (EPOC severo) IV (EPOC muy severo)	Cualitativa Ordinal
Hábito de fumar	De acuerdo a Historia clínica	Fumador <10 cigarrillos/día 10-20 cigarrillos/día >20 cigarrillos/día No Fumador	Cualitativa Ordinal
Diabetes Mellitus	De acuerdo a Historia clínica	Si No	Cualitativa Nominal
Tratamiento de hipertensión	De acuerdo a Historia clínica	Si No	Cualitativa Nominal
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica de ingreso	En número según HC.	Cuantitativa Discreta
Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica de ingreso	En número según HC.	Cuantitativa Discreta
Colesterol Total	De acuerdo a Historia clínica	<200 mg/dl 200-240 mg/dl >240 mg/dl	Cuantitativa Nominal
HDL Colesterol	De acuerdo a Historia clínica	Bajo Normal Alto	Cualitativa Ordinal
Dependientes			

Riesgo Cardiovascular	Riesgo cardiovascular según score de Framingham	Riesgo bajo Riesgo intermedio Riesgo alto	Cualitativa Ordinal
-----------------------	---	---	---------------------

5.2.3. Interrogantes básicas

- ¿Cuáles son los aspectos clínicos de los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Hospital Honorio Delgado entre los años 2014-2016?
- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Hospital Honorio Delgado entre los años 2014-2016?

5.2.4. Tipo de investigación:

Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.



5.3. Justificación del problema

a) Originalidad:

Pese a que la comorbilidad cardiovascular en EPOC es bien estudiada, dichos estudios no reflejan las características de la población latinoamericana, cuya fisiología, exposición a factores de riesgo y protocolos de diagnóstico difieren. Los datos epidemiológicos respecto a la enfermedad y las características de la población afectada son muy escasos. El uso de escalas de riesgo cardiovascular en Perú es una práctica relativamente reciente y aún inexacta debido a las diferencias demográficas con la población objetivo de su estudio inicial, en este caso la población norteamericana. No obstante un buen número de trabajos realizados en Latinoamérica, incluyendo al Perú han integrado con diversos grados de éxito el uso de la escala propuesta como predictor de riesgo cardiovascular. Se plantea este trabajo puesto que no existen estudios previos que correlacionen a la enfermedad cardiovascular con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el ámbito local.

b) Relevancia Científica

El manejo de la EPOC en estadios avanzados requiere un abordaje especializado. Este estudio permitirá evaluar el grado de participación del cardiólogo en el manejo del paciente con EPOC. En este trabajo se espera asimismo poder sentar una base para realizar cambios en la práctica clínica acorde a los resultados de la investigación realizada en el ámbito internacional respecto al tema aplicada al contexto nacional.

c) Relevancia Social

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica afecta principalmente a la tercera edad, quienes constituyen una población en riesgo en el país. Los factores asociados a la aparición de tanto EPOC como enfermedades cardiovasculares corresponden a una población con un nivel socioeconómico y cultural bajo. Los estudios TORNASOL I y TORNASOL II

realizados a nivel nacional (2,3) ilustran la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en una población joven con características que los hace vulnerables a presentar estas patologías al llegar a edades avanzadas. La globalización implica que la población ha adquirido estilos de vida semejantes a la de los países desarrollados, cuya incidencia de diversas patologías crónicas entre las que se incluyen Diabetes Mellitus, Enfermedad Cardiovascular y la ya mencionada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ya es motivo de preocupación. No obstante carecemos de los recursos para la atención y manejo de estadios avanzados de enfermedades crónicas, por lo que se espera que las consideraciones mostradas en este estudio sean tomadas por profesionales de la salud en Atención Primaria.



6. Marco teórico

6.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La definición aceptada por la Iniciativa Global para Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) (4) se refiere a la EPOC como una “patología común, prevenible y tratable, caracterizada por limitación persistente del flujo de aire, la que es usualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria crónica aumentada en las vías aéreas y el pulmón a partículas nocivas o gases.” La definición de EPOC antiguamente se refería a los diagnósticos de bronquitis crónica y enfisema pulmonar los cuales ahora se encuentran englobados en la plétora de patologías incluidas en EPOC.

6.1.1. Fisiopatología

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica según MacNee se caracteriza por una “obstrucción de la vía aérea pobremente reversible y una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones, producto de una respuesta adaptativa a una exposición de largo plazo a partículas nocivas y gases, particularmente humo de tabaco.”(5) Aquellos que desarrollan EPOC tienen una respuesta aumentada o anormal a la inhalación de agentes tóxicos, que resulta en hipersecreción de las mucosas (Bronquitis crónica), destrucción de tejidos (enfisema pulmonar), y disrupción de los mecanismos de defensa normales, causando inflamación de vías aéreas pequeñas y fibrosis. Estos cambios resultan en anomalías fisiológicas, hipersecreción de las mucosas, disfunción ciliar, obstrucción del flujo de aire e hiperinflación, anomalías de intercambio de gases, hipertensión pulmonar, entre otros efectos sistémicos.

En particular la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se caracteriza por una diferencia de PO₂ alveolar-arterial, presencia de sangre venosa en circulación sistémica y espacio muerto fisiológico.(6)

En estadios avanzados de la enfermedad ocurren anomalías del intercambio gaseoso, producto de la disminución de la función pulmonar por alteraciones del ratio ventilación/perfusión por los cambios anatómicos antes mencionados, y subsecuente incapacidad del aparato respiratorio de proveer O₂ al organismo de manera eficiente.

6.1.2. Etiología

El tabaquismo es el factor de riesgo principal de la enfermedad, con una prevalencia que incrementa proporcionalmente al tiempo como fumador.

Lundbäck considera un riesgo atribuible al hábito de fumar que oscila entre un 29 a 58% en la población mayor de 45 años.(7) El daño que ocasiona al aparato respiratorio es continuo y sinérgico con otros factores de riesgo. Datos recopilados del estudio PLATINO(8), refieren una prevalencia de EPOC concordante con el hábito de fumar, ya sea abandonado o no.

El daño causado por el humo se debe a la liberación de factores quimiotácticos, neutrófilos y elastasas que contribuyen a la destrucción del tejido. El hábito de fumar se asocia con una disminución del VEF₁ la cual disminuye al dejar de fumar.

La exposición ocupacional a polvos de canteras de piedra, madera, textiles, papel, carbón, cereales y trabajos agrícolas, gases o vapores nocivos o tóxicos y humo en aquellos que trabajan en las industrias de manufactura de caucho, plástico y cuero, construcción, textiles, actividad minera entre otros constituye un incremento de riesgo de EPOC.(9) La inhalación de material particulado provoca daño al tejido pulmonar mediante la acción de los macrófagos y subsecuente formación de tejido fibroso. El riesgo atribuible a la población respecto a exposición ocupacional es aditivo al humo de tabaco.

Destaca la exposición a humo de biomasa, utilizado como combustible para la actividad agrícola, prevalente en zonas rurales y en países en vías de desarrollo. Ésta causa infiltración neutrofílica, expresión mayor de genes para metaloproteinasas e incremento

de actividad, desactivación del surfactante pulmonar además de la disfunción de macrófagos y disminución de la función respiratoria, ya discutidas anteriormente. En el país, esta exposición está fuertemente relacionada con la falta de educación y el ámbito cultural de las regiones rurales alejadas.

Se consideran asimismo factores intrínsecos al paciente. La hiperreactividad de vías aéreas favorece el proceso inflamatorio causado en la EPOC y exacerba el efecto causado por el humo de tabaco(10), la prematuridad y en menor medida, el bajo peso al nacer, afectan el desarrollo de las vías respiratorias. Condiciones genéticas que favorecen la aparición de EPOC incluyen desórdenes del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o el síndrome de Ehlers-Danlos y deficiencia de Alfa 1-antitripsina. Otros determinantes incluyen infecciones respiratorias en la infancia, un historial familiar de asma(11) y el estado inmunológico del paciente.

6.1.3. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica afecta al 15% de la población, con una incidencia que aumenta progresivamente, con una mortalidad de 3 millones al año en el 2012, prevalentemente en países de ingresos moderados a bajos.(12)

En Estados Unidos se reconoce al EPOC como la tercera mayor causa de muerte, con más de 11 millones de personas diagnosticadas y un estimado de 24 millones sin diagnosticar.(13) La edad de inicio oscila entre los 35 y 40 años, aunque es más prevalente en adultos de 75 años a más. La morbimortalidad en mujeres se ha incrementado en las últimas décadas, alcanzando a los varones en todos los grupos etarios.(14) Estudios realizados por Sørheim et al y MLK Han et al (15,16) señalan como causante al incremento en el hábito de fumar y la susceptibilidad intrínseca asociada al sexo femenino a los efectos del tabaco en las vías respiratorias. La mortalidad asociada a la EPOC se incrementa con el sexo masculino, la edad mayor a 65 años y el hábito de fumar.(17)

6.1.4. Impacto

EPOC resulta en una carga económica sustancial y un incremento del riesgo de mortalidad. El estudio realizado por Foo et al(18) pone en evidencia la carga económica asociada al EPOC, siendo el costo anual directo de EPOC por paciente oscila desde \$504 (Corea del Sur) hasta \$9,981 (Estados Unidos), destinándose un porcentaje considerable del monto a las hospitalizaciones. De la misma manera, la proporción de la población en edad laboral incapacitada de trabajar oscila de entre el 6% al 52%, pudiendo los gastos indirectos causados por EPOC llegar hasta los \$20,844 en Estados Unidos por paciente. Las comorbilidades en EPOC se asocian con pronósticos pobres, función respiratoria disminuida y un riesgo mayor de morbimortalidad, además de un incremento de los costos, que junto con las exacerbaciones consisten en la principal carga económica hospitalaria asociada con la enfermedad.^[19] El análisis realizado por Mannino et al(20) evaluó el costo asociado con las comorbilidades más frecuentes en EPOC, teniendo el mayor impacto económico en hospitalizaciones, las complicaciones renales y cardiovasculares, con el costo agravándose conforme al incremento del número de comorbilidades por paciente.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es causa de discapacidad en la población. La calidad de vida evaluada en el paciente involucra la consideración de las múltiples comorbilidades asociadas a estadios avanzados de la enfermedad. El estudio realizado por Burgel et al(21) muestra que la depresión y la enfermedad coronaria son las causantes principales de la disminución de la calidad de vida en pacientes con EPOC.

6.1.5. Cuadro clínico

Se debe descartar EPOC en individuos mayores de 40 años que refieran disnea, tos crónica o producción de esputo y/o historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. Se requerirá una historia médica detallada del paciente en el que se sospecha de un cuadro de EPOC. Los antecedentes pueden incluir infecciones a repetición del tracto respiratorio inferior y un historial en el cual exista exposición a factores de riesgo.

El paciente refiere una disnea persistente, progresiva en el tiempo, la cual se exagera con la actividad. Un cuadro de tos crónica, la cual puede ser intermitente y no productiva, con presencia de sibilancias en el pecho, expectoración crónica, sin importar las características.

6.1.6. Examen físico

La evaluación del paciente en grados leves de EPOC permite la confusión con otras patologías respiratorias, por lo que la elaboración de la historia clínica es de gran importancia en el diagnóstico de la enfermedad. No obstante en pacientes con grados severos de EPOC es posible evidenciar taquipnea proporcional a la severidad y distrés respiratorio al esfuerzo.

Signos que pueden hallarse durante el examen físico incluyen.

- Cianosis central o decoloración de membranas mucosas
- Ingurgitación yugular
- Anomalías en la pared torácica que incluye horizontalización de costillas, tórax en tonel y abdomen prominente.
- Roncantes y sibilancias durante la respiración
- Signo de Hoover, caracterizado por el movimiento paradójico de la caja torácica inferior hacia dentro durante la inspiración.
- Uso de musculatura respiratoria accesorias.
- Murmullo vesicular disminuido.
- Hígado palpable por desplazamiento caudal.

6.1.7. Evaluación

La evaluación tiene por objetivo determinar la severidad de la limitación al flujo de aire, su impacto en la salud del paciente y el riesgo de eventos futuros para guiar la terapéutica. Se utiliza la espirometría en cualquier paciente en el que se sospeche de EPOC, que

presente tos crónica y expectoración aunque no presente disnea, tras descartar la posibilidad de una tuberculosis activa.

Se utiliza la clasificación propuesta por la Iniciativa Global para Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) que clasifica el grado de limitación de flujo de aire utilizando el volumen de espiración forzada al primer segundo en leve, moderado, severo y muy severo(22), como puede apreciarse en la figura 1. No obstante, el VEF_1 por sí mismo no refleja el estado del paciente, por lo que se requiere una evaluación de la gravedad de los síntomas.

Se utilizan el cuestionario modificado del British Medical Research Council (MRC) y el cuestionario de evaluación de EPOC (COPD Assessment Test) CAT, los cuales cuantifican la discapacidad causada por la disnea en el paciente con patologías cardiorrespiratoria(23) (Tabla 1, Figura 2). Su utilidad radica en la capacidad de relacionarse bien a otras medidas de condición de salud y predicción de tasa de mortalidad futura.

Estadio I: leve	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 > 80\%$ teórico
Estadio II: moderado	$FEV_1/FVC < 0.70$ $50\% < FEV_1 < 80\%$ teórico
Estadio III: grave	$FEV_1/FVC < 0.70$ $30\% < FEV_1 < 50\%$ teórico
Estadio IV: muy grave	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 < 30\%$ teórico o $FEV_1 < 50\%$ teórico más fallo respiratorio crónico

Figura 1: Clasificación de EPOC (valores post-broncodilatador). Fuente Figueroa et al.(22)

Tabla 1: Escala de medición de disnea modificada MRC. Adaptada de Ali Al Talag et al(24).

Escala de medición de disnea MRC	
Grado	Grado de disnea relacionada a actividades
1	Sin problemas de disnea excepto tras ejercicio extenuante.
2	Dificultad de mantener el paso al apurarse o al subir pendientes ligeras
3	Incapacidad de mantener el paso en terreno llano, avanzar 1.5 km o más de 15 minutos sin detenerse
4	Dificultad para respirar tras caminar 100 metros o pasado unos minutos caminando en terreno plano
5	Disnea de reposo o durante actividades de la vida diaria

PUNTUACIÓN

Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la enfermedad pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la enfermedad pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la enfermedad pulmonar que padezco	

Figura 2: Cuestionario CAT. Fuente: Izquierdo Alonso JL.(25)

La combinación de la evaluación sintomática del paciente con EPOC permite el entendimiento del impacto de la EPOC en el paciente. Se utiliza la evaluación GOLD combinada de EPOC en el paciente propuesta en el año 2011, con la última revisión propuesta en el año 2017 (26), la cual se sintetiza en la Figura 3, la cual separa a los pacientes en cuatro grupos; A, B, C y D, de acuerdo a los resultados de la evaluación espirométrica del paciente, la escala modificada MRC y el cuestionario CAT además del número de exacerbaciones de la enfermedad por año del paciente.

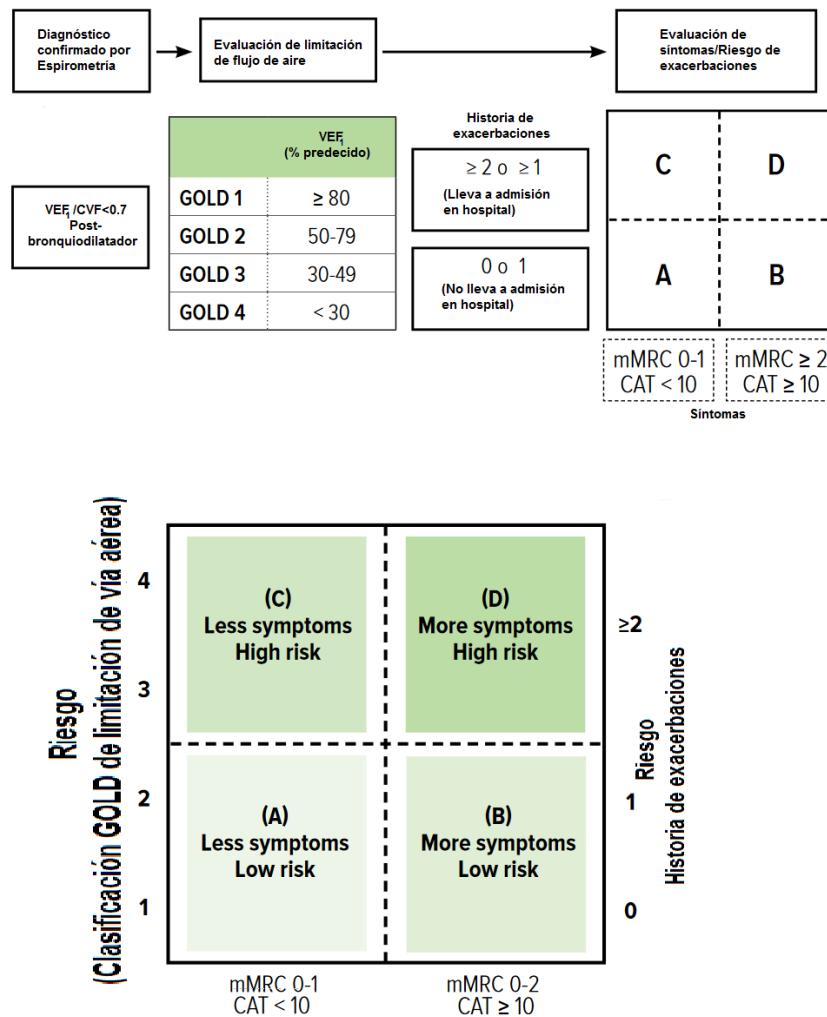


Figura 3: Arriba. Herramienta de evaluación ABCD GOLD refinada. Abajo Herramienta de evaluación GOLD ABCD. Adaptados de: GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2017(26)

6.2. Comorbilidades en EPOC

Las características de la EPOC favorecen la coexistencia y aparición de enfermedades durante su curso clínico. Éstas son determinantes del estado de salud del paciente y se asocian con una evolución desfavorable en comparación a aquellos sin comorbilidades. La presencia de comorbilidades requiere en algunos casos de consideraciones particulares y representan una carga debido al incremento de recursos utilizados en su manejo.

Las comorbilidades en EPOC son un grupo heterogéneo, e incluyen patologías que guardan diversos grados de asociación con la patología principal. El trabajo realizado por Martínez et al(27) señala que una patología tiene una interacción comórbida con EPOC, en lugar de ser solo una enfermedad coexistente cuando:

- Existe un impacto mutuo de una enfermedad en el resultado de la otra.
- Cuando la frecuencia e impacto de la mortalidad supera lo esperado en la población general
- Cuando la presencia de la enfermedad es parte del fenotipo único de la EPOC(27).

Tomando estas consideraciones en cuenta, se incluyen aquellas patologías que comparten factores de riesgo y aquellas que son complicadas por su interacción con el pulmón y manifestaciones sistémicas, o son causadas por el impacto mismo de la enfermedad en su estilo de vida.

Comúnmente la EPOC se asocia con cáncer de pulmón, asma, síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, síndrome metabólico, miopatías esqueléticas, osteoporosis, malnutrición, anemia, ansiedad y depresión. De entre las patologías asociadas con EPOC, la enfermedad cardiovascular destaca, debido a la similitud de sus manifestaciones clínicas, lo que lleva a confusión en el momento de diagnóstico y a una representación errónea de la severidad de la patología.

6.2.1. Mecanismo fisiopatológico en las comorbilidades en EPOC

En la fisiopatología del daño causado por la EPOC intervienen procesos inmunológicos celulares y humorales. La inflamación sistémica es el mediador principal de la manifestación de comorbilidades, tanto cardíacas y metabólicas, las que se deben principalmente al incremento de estrés oxidativo y activación de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias, evidenciado por el incremento sérico de las mismas. Éstas incluyen IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, eotaxinas 1 y 4 y VEGF,(28) con valores séricos combinados que incrementan con la severidad de la inflamación sistémica. El incremento en valores séricos se correlaciona tanto como a los efectos del tabaquismo, como el IFN- γ , TGF β , IL-6, IL-8 y MCP-1(29), como los efectos de la hipoxia causada por la EPOC (VEGF). Asimismo existe una activación de inmunidad celular tanto sistémica como local mediada por activación de células NK,(30) la cual se encuentra reducida tanto en expresión como actividad.(31)

Existe un rol autoinmune asociado a la patogénesis de EPOC.(32) No está dilucidado si se trata de un efecto secundario a la liberación de tejido del parénquima pulmonar dañado o si es que es el causante de la autoinmunidad.

El incremento de mediadores proinflamatorios en EPOC resulta en la ruptura de componentes del tejido conectivo pulmonar mediante la acción de proteasas, enzimas, angiogénesis y apoptosis de la pared alveolar y la formación de enfisema, lo que lleva a un remodelamiento aberrante y/o degradación de la matriz extracelular.(33)

La inflamación sistémica en EPOC contribuye a un estado proaterosclerótico, lo que explica la relación entre EPOC, inflamación sistémica y enfermedad cardiovascular. Esta inflamación sistémica está relacionada con el fenotipo del paciente, el cual es evaluado en el estudio ECLIPSE(34) y es mayor en pacientes con un IMC elevado, hallándose que éstos presentan un pronóstico negativo asociado con una inflamación sistémica persistente.(35)

6.2.2. Comorbilidades cardiovasculares

Se encuentran entre las comorbilidades más importantes observadas en EPOC ya que tienen un impacto directo en la supervivencia del paciente. Los mecanismos fisiopatológicos bajo las alteraciones vasculares observadas en EPOC son producto de la inflamación sistémica crónica causada y son mediadas mayormente por los mecanismos de disfunción endotelial y coagulopatías. La EPOC se considera un factor de riesgo, tanto independiente como por asociación de factores de riesgo(36) para la aparición de enfermedad cardiovascular.

– **Disfunción endotelial y EPOC**

La inflamación sistémica observada en EPOC es el determinante para el desarrollo de disfunción endotelial pulmonar y sistémica. Diversos estudios señalan al tabaquismo como un factor principal del daño endotelial en la patogénesis de EPOC y la aparición de hipertensión pulmonar subsecuente. La alteración de la función endotelial se debe a cambios de la expresión de mediadores vasoactivos con propiedades vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico) y propiedades vasoconstrictoras (endotelina-1, angiotensina) lo que causa una disfunción no solo en la vasculatura pulmonar, sino también en la vasculatura sistémica.

En EPOC existe asimismo una disminución de las células progenitoras hematopoyéticas circulantes CD45⁺, CD34⁺ y CD133⁺ (37), las cuales tienen la capacidad de migrar a vasos dañados y diferenciarse en células de músculo liso. Ésta disminución se correlaciona con fumadores y se media por daño al ADN causado por el estrés oxidativo(38) producto de la inflamación sistémica.(39)

Otros factores se involucran en el mantenimiento de la integridad endotelial. Los factores hiperpolarizantes derivados del endotelio, como los ácidos eicosatrienoicos, están involucrados en la modulación del tono vascular, disminución de la inflamación y activación de fibrinólisis, y se ven reducidos durante tanto eventos cardiovasculares como en EPOC. En esto están asociados tanto el tabaquismo, como el sobrepeso, ambos

asociados a inflamación crónica de bajo grado, asimismo como una sobreexpresión de NF κ B, el cual controla la transcripción de genes relevantes a la fisiopatología de la pared del vaso sanguíneo, incluyendo moléculas de adhesión y citoquinas.(40)

El remodelamiento de los vasos pulmonares se caracteriza por una hiperplasia de la capa íntima, proliferación de células de músculo liso y fibroblastos en la pared vascular, mediadas por proliferación de marcadores mesenquimales y su extensión se correlaciona con la severidad de la hipertensión pulmonar resultante. Los efectos se deben principalmente a la exposición a humo de tabaco o humo de biomasa y a la hipoxia característica, ésta última puede asimismo contribuir al daño directamente o mediante mecanismos dependientes de VEGF, amplificando el daño. (41)

– **Coagulopatía y EPOC**

La inflamación sistémica presente en EPOC parece inducir un estado “pro-coagulante”, y es reconocido como un determinante importante de aterosclerosis. En pacientes con EPOC existe una formación excesiva de trombina, indicando un estado hipercoagulativo, el cual es predictor de accidentes cerebrovasculares. En el estado basal, los pacientes con EPOC exhiben niveles anormalmente altos de factor tisular, tromboxano y Factor VIIa, haciendo que los coágulos de fibrina sean resistentes a lisis. Exacerbaciones agudas de EPOC, asociada con un estado hipóxico resulta en niveles anormalmente elevados de complejo trombina-antitrombina circulante y fragmentos de activación de protrombina, con una elevación paralela de IL-6 y un alza de fibrinógeno en plasma.

Existe una relación entre las alteraciones del sistema coagulación-fibrinólisis y la disminución de la función pulmonar, la cual es mediada por microtrombos causados por la excesiva formación de trombina intravascular, lo que se traduce en inequidades de la relación ventilación/perfusión y una gradiente elevada de de oxígeno alveolo-arterial.(42)

Asimismo la coagulación se ve afectada en pacientes con EPOC. La actividad procoagulante del factor tisular y los niveles circulantes de complejo trombina-

antitrombina son mayores que en los pacientes sin EPOC, lo que constituye un estado protrombotico y proinflamatorio que incrementa el riesgo de ictus. Los coágulos de fibrina aislados del plasma de pacientes con EPOC son más densos y resistentes a lisis, comparado con los pacientes control con una concentración de fibrinógeno equivalente circulante. Asimismo, los coágulos de fibrina de pacientes con EPOC son similares a aquellos de pacientes sin EPOC tras 3 meses de tratamiento con sinvastatina.

Existe una activación de plaquetas incrementada en pacientes con EPOC estable, la cual se incrementa durante exacerbaciones agudas lo que contribuye a la relación entre inflamación sistémica y riesgo cardiovascular.(43) La interacción entre plaquetas y células inflamatorias estimula la liberación de quimoquinas y el reclutamiento de mediadores inmunes los que son centrales para el desarrollo de la placa aterosclerótica.

a) Tromboembolismo venoso sistémico en EPOC.

La embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP), son manifestaciones del tromboembolismo venoso, del cual la EPOC constituye un factor predisponente moderado, generalmente asociado con hospitalización y con las exacerbaciones de la enfermedad, afectando la embolia pulmonar hasta un 20% de exacerbaciones de EPOC.(44) Predominantemente se da en una población de edad avanzada (>60 años) y obesa ($IMC > 27 \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) El mecanismo de patogénesis se da por la inflamación sistémica característica de EPOC con incremento del estrés oxidativo y alteraciones de la coagulación que llevan a un estado de hipercoagulabilidad protrombótico ya descrito anteriormente.(45) Tanto la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda, durante una exacerbación de EPOC prolongan la hospitalización por 4.4 días e incrementan la tasa de mortalidad al año por 30%. El no diagnosticar TVE ni instaurar una terapia anticoagulante incrementa la tasa de mortalidad hospitalaria en un 25%.

La incidencia de tanto EP como TVP se invierten en pacientes con EPOC, existiendo una incidencia de embolia pulmonar tres veces mayor a la de TVP.(46) Esto se debe a las alteraciones trombogénicas en la circulación pulmonar, favoreciendo el desarrollo de una

trombosis in situ y las diferencias existentes en el estancamiento de sangre en el sistema venoso periférico comparado con la arteria pulmonar. La embolia pulmonar asimismo se asocia con un peor pronóstico, un riesgo de recidiva mayor y una mortalidad incrementada a los tres meses, (47) favorecida por diagnósticos errados debido a la similitud de la tromboembolia pulmonar con las exacerbaciones de EPOC. Puede encontrarse un riesgo de sangrado en pacientes con EPOC con medicación de esteroides o antiplaquetarios.

b) Enfermedad arterial pulmonar en EPOC: Hipertensión Pulmonar

El remodelamiento de la arteria pulmonar, producto de la disfunción endotelial en los estadios tempranos de EPOC conlleva a hipertensión pulmonar. Intervienen mecanismos específicos al pulmón como la vasoconstricción hipóxica, el estrés oxidativo mediado por falta de óxido nítrico, (48) destrucción del lecho capilar pulmonar por enfisema, infiltración inflamatoria de la pared vascular mediada por tabaco y el estrés de tensión debido a la redistribución del flujo sanguíneo. La prevalencia de hipertensión pulmonar en EPOC es del 5 a 40% e incrementa con la severidad del cuadro, encontrándose la mayor prevalencia en pacientes clasificados GOLD 3 y 4. Sin embargo hipertensión pulmonar moderada y severa (Definidas por una presión media de arteria pulmonar de $>35\text{mmHg}$ y $>45\text{mmHg}$ respectivamente) solo son el 5% de los casos en casos hospitalarios.

La presencia de hipertensión pulmonar en EPOC empeora el intercambio gaseoso y la disnea, es progresiva con un incremento aproximado de 0.6 mmHg/año y se acompaña de una disfunción compensatoria del ventrículo derecho y edema periférico el cual es producto de la activación del sistema simpático debido a la congestión venosa y subsecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y absorción tubular de bicarbonato, sodio y agua, por lo que está asociado a una mortalidad mayor.

c) Enfermedad coronaria en EPOC

Ambas enfermedades comparten factores de riesgo importantes tales como exposición al humo del tabaco, edad avanzada y sedentarismo. Los pacientes con EPOC tienen un riesgo

más elevado de infarto de miocardio que aquellos sin EPOC, y los eventos cardiovasculares son una causa de muerte importante en pacientes con EPOC. El estudio realizado por Cavaillès et al (49) encontró una prevalencia de EPOC que varía del 10% al 17% en la población con infarto de miocardio, e influye en el riesgo de muerte incluso tras la enfermedad. Al igual que otras patologías cardíacas, tanto la enfermedad coronaria y EPOC tienen al tabaquismo como factor de riesgo principal. La presencia de síntomas de una bronquitis crónica simple eleva el riesgo de muerte debido a un evento coronario en 50%. Asimismo existe una correlación entre el riesgo de muerte por un evento coronario y la disminución del VEF_1 .

Ambas son enfermedades inflamatorias que involucran anomalías de la coagulación. En la enfermedad coronaria, la activación de células inmunes en la placa aterosclerótica induce la producción de citoquinas tales como el $IFN-\gamma$, IL-1, $TNF-\alpha$, IL-6 y proteínas inflamatorias de fase aguda como el fibrinógeno, PCR y proteína amiloide. La hipoxia, las alteraciones de la vasculatura, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica contribuyen a la aparición de enfermedad coronaria.

d) Arritmias en EPOC

EPOC incrementa el riesgo de arritmias cardíacas. El riesgo es elevado durante una exacerbación aguda o tras cirugía torácica, aunque existen alteraciones del ritmo cardíaco incluso en pacientes estables. Las causas son multifactoriales e incluyen factores de riesgo como hipoxemia, acidosis y VEF_1 disminuido. Se ha planteado asimismo que la hipercapnea durante las exacerbaciones agudas tiene un efecto proarrítmico.

Se puede observar frecuentemente arritmias supraventriculares como la taquicardia atrial multifocal en exacerbaciones agudas de EPOC, lo que cursa con una tasa de mortalidad elevada. La presencia de extrasístoles ventriculares y ectopias ventriculares complejas se asocian con el uso de broncodilatadores tales como el bromuro de ipatropio y beta agonistas. El estudio realizado por Hanrahan et al(50) muestra una proporción elevada de

taquicardia auricular (41,8%) en una población con EPOC moderado a severo, seguida de flutter/fibrilación auricular (0.1%) y taquicardia ventricular no sostenida (3.1%),

e) **Insuficiencia Cardíaca en EPOC**

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca en EPOC se estima en alrededor de 30% a nivel mundial. El estudio realizado por Hawkins et al(51), encontró una coexistencia de ambas condiciones que oscila entre el 11 al 52% en Estados Unidos y de 9 a 41% en cohortes europeas(51), con una edad de inicio media de 60 años y prevalencia mayor en varones. Ambas patologías poseen factores de riesgo similares, en las que destaca el hábito de fumar, comparten características clínicas, presentan una trayectoria progresiva crónica y comparten mecanismos fisiopatológicos que conllevan a inflamación sistémica. El diagnóstico de EPOC en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante espirometría puede causar un diagnóstico errado debido a la similitud en la disminución del cociente VEF_1/CVF (52) que ocasiona la congestión pulmonar en insuficiencia cardíaca. De la misma manera, los hallazgos radiológicos (Índice cardiotorácico, edema pulmonar, efusiones pleurales), ecocardiográficos (visualización inadecuada debido a atrapamiento de aire), de estudio de péptidos natriuréticos (asociación con patologías cardíacas no descarta la presencia de EPOC ni se relaciona a la severidad del mismo.(53,54)) Es por ello que el diagnóstico de EPOC debe ser realizado en condiciones de estabilidad y euvolemia donde tanto la VEF_1 y la CVF tienen una disminución similar.(55) Una EPOC probada mediante la prueba de función pulmonar se asocia con una mortalidad mayor.

Interacciones medicamentosas

El uso de broncodilatadores forma parte del tratamiento de pacientes con EPOC. La asociación entre el uso de estos medicamentos y morbimortalidad cardiovascular presenta un riesgo importante en estos pacientes, cuya condición predispone a patologías cardíacas. Se han estudiado las asociaciones entre el tratamiento con beta-agonistas y anticolinérgicos como el bromuro de ipatropio y la aparición de patologías cardiovasculares. Esta asociación

se debe al efecto vagolítico en la administración oral de las drogas, causando daño cardiovascular mediante la aparición de arritmias(56).

Importante es señalar la función de los beta-adrenorreceptores en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Durante mucho tiempo se ha considerado peligroso el uso de los antagonistas de beta-adrenorreceptores, o beta-bloqueadores en pacientes con EPOC e insuficiencia cardiaca coexistentes por temor a la broncoconstricción que tiene un efecto negativo en el VEF_1 y la función pulmonar del paciente. Los estudios realizados por Lipworth et al, Mentz et al, (57,58) entre otros autores describen la subutilización de beta bloqueadores. No obstante, se ha demostrado su efecto en la reducción de exacerbaciones de EPOC y mejora de la hemodinámica pulmonar, al igual que el efecto paradójico de la administración crónica de beta bloqueadores en la reducción de la inflamación de las vías aéreas y disminución de la producción de mucus.(59) El uso de beta bloqueadores cardioselectivos como el bisoprolol es recomendado por la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardiaca (HFSA) para pacientes con EPOC e insuficiencia cardiaca. Estos son bien tolerados sin presentar mayores cambios en la VEF_1 del paciente.(60)

6.3. Determinación de riesgo cardiovascular.

Múltiples estudios realizados principalmente en Estados Unidos, Europa y Asia han determinado la correlación entre EPOC y enfermedad cardiovascular. Dichos estudios hacen incidencia en la importancia de los factores de riesgo comunes a ambas patologías, tanto en su generación y como predictores de pronóstico. No obstante no existen estudios a fondo realizados que evalúen esta correlación en Latinoamérica, la cual es importante debido a la existencia de factores de riesgo propios de países en desarrollo y una incidencia distinta de los factores de riesgo principales como lo son el tabaquismo y la obesidad.

Las diferencias entre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre ambas poblaciones es ejemplificado en el estudio LASO(61) realizado en Latinoamérica que compara la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares con Estados Unidos. En este estudio se demuestra la variación en la prevalencia de factores de riesgo que incluyen:

Colesterol elevado (16.8% en E.E.U.U contra 8,9% en Latinoamérica), Tabaquismo (21% contra 25.8%) y presencia de enfermedades como Hipertensión (30.5% contra 20.2%) y Diabetes Mellitus (8.2% contra 5.0%), lo que causa una diferencia en el riesgo cardiovascular en la población latinoamericana, la cual por asociación se extiende a su correlación con EPOC. No obstante la distribución poblacional no equitativa del estudio no permite una visión clara del panorama nacional, pese a estar incluido en el estudio.

Dos estudios representativos de riesgo cardiovascular fueron realizados en el Perú: TORNASOL I (2006) y TORNASOL II (2013), los cuales muestran una diferenciación marcada en la distribución de factores de riesgo prevalentes de acuerdo a razones étnicas, culturales, sociales, ambientales, económicas, migratorias y de salubridad.

Debido a la existencia de múltiples factores de riesgo en una población se recurre al uso de escalas de riesgo cardiovascular, las cuales permiten la determinación del riesgo cardiovascular utilizando como parámetros dichos factores. Los scores de riesgo cardiovascular: SCORE de la Sociedad Europea de Cardiología, REGICOR del IMIM en Barcelona, PROCAM de Münster y Framingham del NHLBI han sido utilizados en estudios de prevalencia de enfermedad cardiovascular. Estas escalas están calibradas de acuerdo a las poblaciones a las que sus estudios respectivos estaban orientados. No obstante, se han realizado estudios de validación que utilizan las escalas de riesgo cardiovascular en Latinoamérica con diversos grados de éxito. Los trabajos de investigación realizados por Muñoz et al.(62,63) en Colombia, Varleta et al en Chile(64) validan y utilizan la escala de Framingham en poblaciones latinoamericanas. En el ámbito nacional, los trabajos de Ruiz y Mayta Calderón et al,(65,66) marcan antecedentes del uso del score de Framingham en la población peruana, motivo por el cual es utilizado en este estudio.

6.3.1. Escala de riesgo cardiovascular de Framingham

La escala de Framingham está basada en el Estudio del Corazón de Framingham, un estudio cardiovascular de cohortes que realiza el seguimiento de la población del pueblo de

Framingham, Massachusetts desde el año 1948. El estudio Framingham es uno de los estudios epidemiológicos más largos e importantes de la medicina moderna, siendo responsable del reconocimiento del rol del tabaquismo, HDL colesterol, IMC, y presión arterial del paciente en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. De este estudio se desarrolló un algoritmo el cual permite determinar el riesgo en 10 años de desarrollar, en un primer momento enfermedad coronaria, y luego fue adaptado para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Actualmente existen diversas evaluaciones multivariantes para estimar el riesgo cardiovascular absoluto y guiar el tratamiento de factores de riesgo, y modelos que permiten la evaluación de enfermedades cardiovasculares específicas, tales como enfermedad coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica o insuficiencia cardíaca.(67)

Esta escala utiliza un método de puntuación en base a las variables de edad, sexo, presión arterial sistólica, antecedente de tabaquismo, diabetes mellitus, además del IMC o el colesterol total y el HDL-colesterol. Los criterios de la escala de Framingham y la puntuación asignada a cada uno se pueden apreciar en el Anexo 2. El riesgo obtenido puede dividirse en tres grupos de acuerdo al nivel de riesgo cardiovascular del individuo, siendo así.

- Riesgo bajo: <10% de riesgo en los siguientes 10 años.
- Riesgo intermedio: 10-20% de riesgo en los siguientes 10 años.
- Riesgo elevado: >20% de riesgo estimado en los siguientes 10 años.

Las limitaciones de esta escala yacen en la diferencia que existe en las características de la población estudiada con la representada en el estudio y la falta de representación de otros factores de riesgo presentes en enfermedad coronaria. La evaluación de factores de riesgo, tales como la diabetes están basados en respuestas dicotómicas de si/no, en lugar de valores más concretos como la concentración de HbA_{1c} y no refleja la magnitud del riesgo asociado con la gravedad del problema. De la misma manera, el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con el hábito de fumar varía de acuerdo a la intensidad y duración, al igual que el tiempo desde que se deja de fumar y el riesgo de la aparición de la enfermedad.

7. Antecedentes de la investigación

7.1. Antecedentes nacionales

7.1.1. **Autor:** Ruiz Mori, Carlos Enrique

Título: Uso del score de Framingham como indicador de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la población peruana.

Fuente: Tesis de doctorado. Lima: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2012. (65)

Resumen: **OBJETIVO:** Establecer y analizar el score de Framingham como indicador de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la población peruana, para poder diseñar, desarrollar y aplicar estrategias preventivo-promocionales que reduzcan las afecciones cardíacas. **METODOLOGÍA:** En los estudios Tornasol I (T-I) y Tornasol II (T-II) se aplicó el score de Framingham 2008 a la población que cumplían los criterios de inclusión, para determinar su riesgo cardiovascular y calcular su edad vascular. **RESULTADOS:** Participaron 7011 personas del T-I y 7920 del T-II. En T-I el bajo riesgo predominó en 63,3% y en T-II 59,8%, el alto riesgo se incrementó de 17,8% a 20,7%. En la costa predominó el alto riesgo en 22,2% en T-I y 26,0% en T-II. La ciudad que mostró tener la mayor prevalencia de alto riesgo en los dos estudios fue el Callao (29,2% y 32,6% respectivamente). El alto riesgo predominaba en la población con menor nivel educativo (20,7% en T-I y 22,9% en T-II) y en el grupo socioeconómico catalogado como grupo social alto (20,4% en T-I y 26,8% en T-II). La edad vascular fue mayor que la biológica, en 5,4 años en los dos estudios, siendo la diferencia mayor en los hombres, así como en los habitantes de la costa. La ciudad con mayor edad vascular fue el Callao. **CONCLUSIÓN:** La población estudiada principalmente es de bajo riesgo cardiovascular; pero el alto riesgo se ha incrementado sobre todo en hombres, quienes viven en las ciudades con mayor desarrollo económico. La edad vascular es mayor en hombres, principalmente procedentes de la costa.

7.1.2. **Autor:** Abanto Ardiles, Yazmín Andrés

Título: Fenotipos clínicos de EPOC en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, 2016.(68)

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Programa Cybertesis Perú

Resumen: INTRODUCCIÓN: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea, compleja y multicomponente, caracterizada por la presencia de limitación del flujo aéreo pobremente reversible, cuya clínica, presentación funcional y radiológica varía de un paciente a otro, a pesar de existir un grado similar de obstrucción. En la actualidad se usa el concepto de los fenotipos clínicos en la EPOC para su diferenciación, lo que se relaciona con consecuencias clínicas relevantes, tales como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte. OBJETIVOS: Determinar los fenotipos clínicos de EPOC en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016. METODOLOGÍA: Estudio descriptivo transversal. Lugar: Consultorio externo del Servicio de Neumología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Participantes: 58 pacientes diagnosticados con EPOC, con una muestra de 51 pacientes. INTERVENCIONES: Toda la información fue obtenida de historias clínicas. Para la clasificación en fenotipos se usó las guías GesEPOC .RESULTADOS: Fenotipos clínicos en la EPOC. Resultados: De 51 pacientes se registraron 10 en el fenotipo agudizador (20%), 13 pacientes (25.5%) en el fenotipo mixto EPOC-asma, 12 pacientes (24%) en el fenotipo enfisema-hiperinflado y 16 pacientes (31%) en el fenotipo bronquitis crónica. CONCLUSIONES: En los pacientes se observaron cuatro tipos de fenotipos, siendo el de mayor frecuencia el de bronquitis crónica, Se evidenció un aumento de la población masculina en el fenotipo agudizador y de la población femenina en el fenotipo bronquitis crónica. Palabras clave: EPOC, fenotipo, HNDAC.

7.2. Antecedentes internacionales

7.2.1. **Autor:** Kaszuba E, Odeberg H, Råstam L, Halling A

Título: Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: A register-based study.(69)

Fuente: BioMed Central Research Notes. 2016 Apr 12.

Resumen: INTRODUCCIÓN: A pesar del hecho de que la insuficiencia cardíaca y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) suelen coexistir y tienen implicaciones severas tanto clínicas como económicas, regularmente son estudiadas por separado. El objetivo fue estudiar la prevalencia de insuficiencia cardíaca y EPOC coexistentes en una población sueca. Un objetivo secundario fue describir los niveles de otras Comorbilidades e investigar donde los pacientes recibían atención: Atención primaria, secundaria o ambas. METODOLOGÍA: Se condujo un estudio basado en registros, transversal. La población incluía a todos los pacientes mayores de 19 años que viven en Östergötland County en Suecia. Los datos fueron obtenidos del depósito de registros de datos de cuidado del año 2006. El Sistema basado en diagnósticos Adjusted Clinical Groups Case-Mix System 7.1 se utilizó para describir el nivel de comorbilidad. RESULTADOS: La prevalencia del diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con EPOC fue de 188% mientras que fue de 1.6% en pacientes sin EPOC. La prevalencia estandarizada por edad fue de 9.9 y 1.5% respectivamente. El riesgo relativo estandarizado para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con EPOC fue de 6.6. Los niveles de otras Comorbilidades fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia cardíaca y EPOC coexistentes comparados con pacientes con diagnósticos aislados de insuficiencia cardíaca y EPOC. Se realizó atención primaria como único proveedor de salud en el 36.2% de los pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y 20.7% de pacientes con diagnósticos coexistentes de insuficiencia cardíaca y EPOC. La participación de la atención primaria fue asimismo en el cuidado conjunto del 21.5% de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca y 21.7% de pacientes con diagnósticos coexistentes de insuficiencia cardíaca y EPOC. El uso compartido de atención entre atención primaria y secundaria varía dependiendo de los niveles de comorbilidad tanto en pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca coexistentes y pacientes con insuficiencia cardíaca sola. CONCLUSIÓN: Los pacientes con diagnósticos coexistentes de insuficiencia cardíaca y EPOC son comunes en la población sueca. Pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca coexistentes tienen mayores niveles de otras Comorbilidades que pacientes con insuficiencia cardíaca o EPOC solos. La atención primaria en Suecia participa en gran medida en la atención de pacientes con los diagnósticos de insuficiencia cardíaca aislada y coexistente con EPOC:

7.2.2. **Autor:** Kieran J Rothnie, Ruoling yan, Jennifer K quint

Título: Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis.(70)

Fuente: British Medical Journal. 2015 Setiembre 11

Resumen: INTRODUCCIÓN: La enfermedad cardiovascular es una comorbilidad importante en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se propuso realizar una revisión sistemática de la evidencia para: (1) riesgo de infarto de miocardio (IM) en pacientes con EPOC; (2) riesgo de IM asociado con la exacerbación aguda de EPOC; (3) riesgo de muerte tras IM en pacientes con EPOC, mediante una revisión sistémica y subsecuente meta-análisis. METODOLOGÍA: Se realizó una pesquisa utilizando MEDLINE, EMBASE y SCI hasta Enero del 2015. Dos investigadores realizaron un cribado de abstractos y archivos completos, extrajeron los datos y evaluaron los estudios por riesgo de sesgos. Se utilizó el método genérico de varianza inversa para agrupar los efectos estimados mientras sea posible. Se sintetizó la evidencia en una revisión narrativa cuando el meta análisis no fue posible. RESULTADOS: Las búsquedas dieron como resultado 8362 documentos y se incluyó 24 estudios observacionales. El meta-análisis mostró un riesgo incrementado de IM asociado a EPOC (HR 1.72, IC 95% 1.22 a 2.42) para estudios de cohortes, pero no en estudios de caso-control: OR 1.18 (0.80 a 1.76). Ambos incluían estudios que al investigar el riesgo de IM asociado con exacerbaciones agudas de EPOC encontraron un riesgo incrementado de IM tras las exacerbaciones. (tasas de incidencia, IRR 2.27, 1.10 a 4.70, e IRR 13.04, 1.71 a 99.7) Los meta-análisis mostraron una evidencia pobre para un riesgo de muerte incrementado para pacientes con EPOC en hospitales tras el IM (OR 1.13, 0.97 a 1.31). Sin embargo, los meta-análisis mostraron un riesgo incrementado de muerte tras el IM para pacientes con EPOC durante el seguimiento (HR 1.26, 1.13 a 1.40). CONCLUSIONES: Existe evidencia que la EPOC se asocia con un riesgo aumentado de Infarto de miocardio. Sin embargo, no es claro a cuánto se debe el grado de asociación al status de fumador. Existe evidencia de que el riesgo de IM es mayor durante exacerbaciones agudas de EPOC que en periodos estables. Hay una pobre evidencia de que la EPOC se asocia con una mortalidad aumentada en hospitales tras un IM, y buena evidencia que la mortalidad a largo plazo es mayor para pacientes con EPOC tras un infarto de miocardio.

- 7.2.3. **Autor:** Caram, Laura Miranda de Oliveira, Ferrari, Renata, Naves, Cristiane Roberta, Coelho, Liana Sousa, Vale, Simone Alves do, Tanni, Suzana Erico, & Godoy, Irma
Título: Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD(71)
Fuente: J. bras. Pneumol. Vol 42 no.3 São Paulo May/June 2016
Resumen: OBJETIVO: Evaluar y comparar la prevalencia de Comorbilidades y factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con EPOC de acuerdo a la severidad de la enfermedad. METODOLOGÍA: El estudio incluyó 25 pacientes con EPOC leve a moderado (68% masculino: edad media, 65 ± 8 años; VEF medio $40 \pm 18\%$ de lo predicho. Las Comorbilidades fueron documentadas en la base de datos obtenida de historiales médicos y evaluaciones clínicas. Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson y se determinó el score de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (SDAH). RESULTADOS: De los 500 pacientes evaluados, 38 (76%) fueron diagnosticados con al menos una comorbilidad, 21 (42%) fueron diagnosticados con al menos una ECV. Veinticuatro pacientes (48%) tenían más de una ECV. Dieciocho (36%) de los pacientes eran fumadores, 10 (20%) cursaban con depresión, 7 (14%) tenían dislipidemia, y 7 (14%) tenían diabetes mellitus. El hábito de fumar, depresión y dislipidemia eran más prevalentes entre los pacientes con EPOC leve a moderado que entre aquellos con EPOC severo a muy severo ($p < 0.001$, $p = 0.008$, y $p = 0.02$ respectivamente). La prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca crónica fueron comparables entre ambos grupos. Tanto el índice de comorbilidad de Charlson y los scores de SDAH no difirieron entre los grupos. CONCLUSIONES: Las Comorbilidades son altamente prevalentes en la EPOC, sin importar su severidad. Ciertos factores de riesgo para la ECV, clasificados como enfermedad (incluyendo hábito de fumar, dislipidemia y depresión), parecen ser más prevalentes en pacientes con EPOC leve a moderado.
- 7.2.4. **Autor:** Luis Antonio Alcocer, Osvaldo Lozada, Guillermo Fanghanel, Leticia Sánchez-Reyes, Enrique Campos-Franco
Título: Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT(72)

Fuente: Cirugía y Cirujanos 2011;79:168-174

Resumen: INTRODUCCIÓN: Se desconoce si el modelo de Framinghames mejor que el SCORE para calcular el riesgo cardiovascular en la población mexicana. OBJETIVO: comparar la estratificación de riesgo en una misma población con la tabla de Framingham y con el sistema SCORE. Material y métodos: Se analizó la base de datos del grupo de trabajadores del Hospital General aparentemente sanos incluidos en el estudio PRIT (Prevalencia de Factores de Riesgo de Infarto del Miocardio en Trabajadores del Hospital General de México) para estratificar el riesgo en cada uno de ellos con los métodos Framingham y SCORE. RESULTADOS: Fue posible realizar cálculo de riesgo con ambos métodos en 1990 sujetos de los 5803 incluidos en el estudio PRIT. Cuando se empleó SCORE el método estratificó a 1853 pacientes en riesgo bajo, a 133 en riesgo medio y a cuatro en riesgo alto. Con el método Framingham se clasificó a 1586 sujetos en riesgo bajo, 268 en riesgo medio y a 130 en riesgo alto. La concordancia entre ambas escalas para clasificar a los pacientes en el mismo riesgo fue de 98% en los clasificados como de bajo riesgo, de 19.4% entre los clasificados como de riesgo intermedio y de 3% en los de riesgo alto. CONCLUSIONES: El modelo Framingham fue mejor para calcular el riesgo cardiovascular en población mexicana pues SCORE subestima el riesgo.

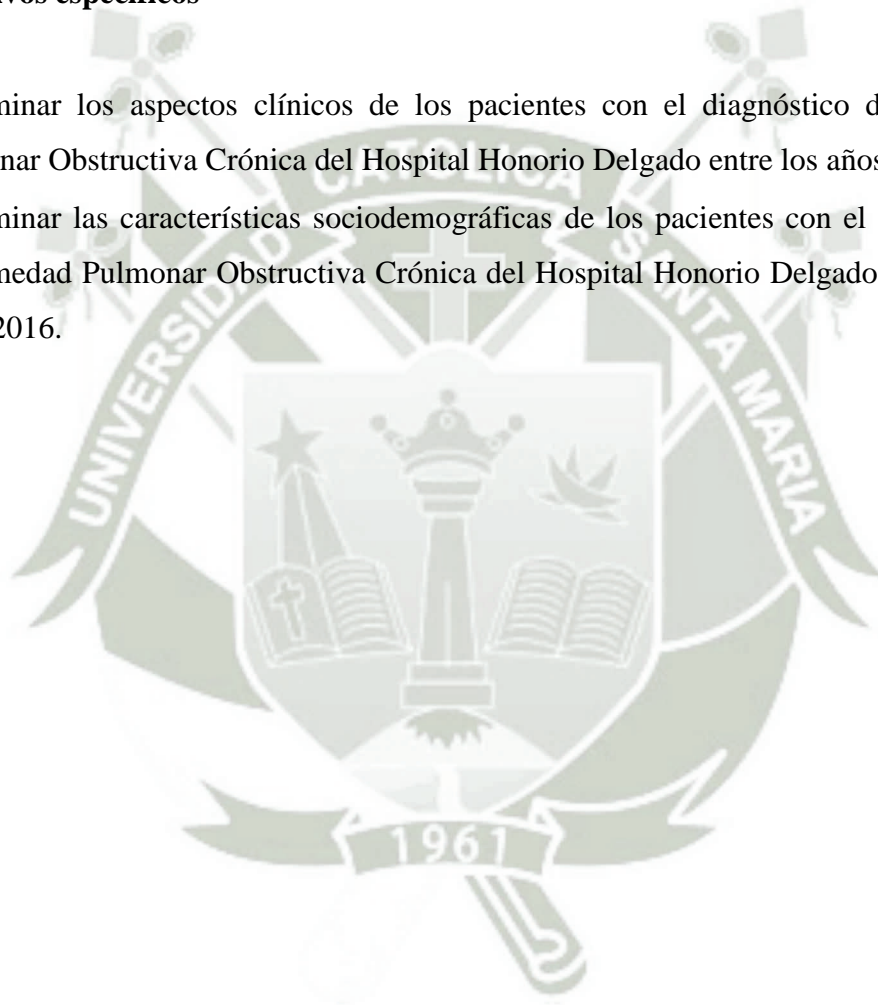
8. Objetivos

8.1. Objetivo general

Determinar el riesgo cardiovascular asociado a la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado años 2011-2016

8.2. Objetivos específicos

- Determinar los aspectos clínicos de los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Hospital Honorio Delgado entre los años 2011-2016.
- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del Hospital Honorio Delgado entre los años 2011-2016.



9. Hipótesis

Debido a la coincidencia de factores de riesgo prevalentes en EPOC y enfermedad cardiovascular, se encontrará un riesgo cardiovascular elevado según score de Framingham en pacientes con EPOC.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

10. Técnicas e instrumentos

10.1. Técnicas

Se realizará un análisis documental de las historias clínicas y estudios de apoyo diagnóstico para la recolección de información de los indicadores a usar.

10.2. Instrumentos

Se utilizará una ficha de recolección de datos, la cual permitirá la obtención de los datos a evaluar.
(Anexo 2)

11. Campo de Verificación

11.1. Ubicación Espacial:

Se realizará en el Hospital III Honorio Delgado Espinoza- Arequipa Perú

11.2. Ubicación Temporal.

Cronología: Se realizará un estudio retrospectivo que comprende el periodo desde Enero del 2011 a Diciembre del 2016.

11.3. Unidades de estudio

Universo:

Pacientes con el diagnóstico de EPOC hospitalizados en el Hospital Regional Honorio Delgado entre los años 2011-2016

Muestra:

Se utilizarán como muestra todos los pacientes del universo que cumplan con los criterios de selección

Criterios de selección

c) Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de EPOC hospitalizados en el Hospital III Honorio Delgado Espinoza durante los años 2011-2016 que tengan los diagnósticos de egreso J41, J42 y J44 según el CIE10.
- Edad entre 30 y 74 años.

d) Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio los pacientes que presenten:

- Historia clínica incompleta o con datos ilegibles.
- Antecedentes o diagnóstico adjunto de enfermedad cardiovascular referente a los diagnósticos de: infarto de miocardio (I21, I22), insuficiencia coronaria (I25), angina de pecho (I20), ACV isquémico (I63), ACV hemorrágico (I60-I62), ataque isquémico transitorio (G45.9), enfermedad arterial periférica (I73.9) o insuficiencia cardiaca congestiva (I50).

- Inmunodepresión por patología o medicación.
- Patologías que cursan con inflamación sistémica (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, etc)
- $FEV_1/FVC > 0.70$

12. Estrategia de Recolección de Datos

12.1. Organización

Mediante coordinaciones con la universidad, se solicitará el permiso respectivo a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado para el acceso al área de estadística, tras lo cual se realizará la recopilación de datos procedentes de las historias clínicas.

La recolección de datos será realizada en las fichas respectivas para su tabulación posterior.

12.2. Recursos

a) Materiales

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio.
- Ordenador portátil con software procesador de texto, base de datos y software estadístico.

b) Institucionales

Ambiente: Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

c) Financieros

El estudio será autofinanciado por el tesista.

13. Criterios y estrategias para el manejo de los resultados.

- A nivel de recolección: Tras tomar en cuenta los criterios de inclusión/exclusión se procederá a recolectar los datos necesarios para la ejecución del trabajo.
- A nivel de sistematización: Los datos serán tabulados de forma manual y luego serán convertidos a sistema digital para su posterior análisis estadístico.
- A nivel de estudio de datos.: Basado en resultados obtenidos se realizara la discusión usando como referencia principal, el marco conceptual del proyecto.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.

Actividades	2017												2018			
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	
Selección del tema y revisión bibliográfica	x	x	x	x												
Elaboración del proyecto de tesis		x	x	x												
Presentación y autorización del proyecto			x	x	x	x	x									
Ejecución y recolección de datos							x	x	x							
Procesamiento y estructuración de datos										x	x					
Elaboración del informe final												x	x	x		
Sustentación de tesis																x

V. BIBLIOGRAFÍA

1. Plan de Respuesta Frente a Emergencias y Desastres. Hospital Regional Honorio Delgado-Areequipa 2015-2016. P 4
2. Vega LS, Regulo-Agusti C, Ramírez JP. Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú. *Revista Peruana de Cardiología*. 2006 May;32(2):82-128.
3. Segura Vega L, Agusti C, Ruiz Mori E. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú II. Estudio tornasol II comparado con tornasol I después de cinco años. *Rev. peru. cardiol.(Lima)*. 2013 Apr;39(1):5-9.
4. GOLD (2013) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. February. Available at: <http://www.goldcopd.org>
5. MacNee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ: British Medical Journal*. 2006 May 20;332(7551):1202.
6. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1977 Feb;59(2):203.
7. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandström T, Larsson K. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respiratory medicine*. 2003 Feb 1;97(2):115-22.
8. Menezes AM, Lopez MV, Hallal PC, Muiño A, Perez-Padilla R, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, de Oca MM, Tálamo C, Victora CG. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC public Health*. 2009 May 22;9(1):151.
9. Castro-Osorio CE, Infante-Perilla LA. EPOC Ocupacional, Una Revisión Narrativa. *Revista Colombiana de Salud Ocupacional*. 2015 Nov 27;5(1):27-34.
10. Queiroz CF, Lemos AC, Bastos MD, Neves MC, Camelier AA, Carvalho NB, Carvalho EM. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV 1 reversibility. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016 Aug;42(4):241-7.
11. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease

- in a European cohort of young adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Apr 1;183(7):891-7
12. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact sheet N°315 World Health Organization.
 13. Learn About COPD. American Lung Association.
 14. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early-onset COPD. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013 Mar;19(2):140.
 15. Sørheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men?. *Thorax*. 2010 Jun 1;65(6):480-5.
 16. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, Martinez FJ. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Dec 15;176(12):1179-84.
 17. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012 Jan 1;7(7):457-94.
 18. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, van der Molen T, Han MK, Mannino DM, Ichinose M, Punekar Y. Continuing to confront COPD international patient survey: economic impact of COPD in 12 countries. *PloS one*. 2016 Apr 19;11(4):e0152618.
 19. Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respiratory Medicine*. 2003 Mar 1;97:S3-14.
 20. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, Suh K. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *CHEST Journal*. 2015 Jul 1;148(1):138-50.
 21. Burgel PR, Escamilla R, Perez T, Carré P, Caillaud D, Chanez P, Pinet C, Jebrak G, Brinchault G, Court-Fortune I, Paillasseur JL. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respiratory medicine*. 2013 Feb 28;107(2):233-41.
 22. Figueroa Casas JC, Schiavi E, Mazzei JA, López AM, Rhodius E, Ciruzzi J, Sívori M. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de LA EPOC en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 2012 Aug;72(4):1-33.
 23. Stenton C. The MRC breathlessness scale. *Occupational Medicine*. 2008 May 1;58(3):226-7.
 24. Ali Al Talag MD, Wilcox P. Clinical physiology of chronic obstructive pulmonary disease.

25. Alonso CJ. EPOC: consenso de expertos EXPERT 10. Disnea/síntomas. Monografías de Archivos de Bronconeumología. 2014;1(1).
26. Guideline Update. GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Focus on Pharmacologic Treatment for COPD. American Medical Communications. 2017 Apr;8(3).
27. Martinez CH, Mannino DM, Divo MJ. Defining COPD-related comorbidities, 2004-2014. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation. 2014;1(1):51-63.
28. Selvarajah S, Todd I, Tighe PJ, John M, Bolton CE, Harrison T, Fairclough LC. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease. Mediators of Inflammation. 2016 Jul 25;2016.
29. de Moraes MR, da Costa AC, de Sousa Corrêa K, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2014;9:735.
30. Wang J, Urbanowicz RA, Tighe PJ, Todd I, Corne JM, Fairclough LC. Differential activation of killer cells in the circulation and the lung: a study of current smoking status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). PLoS One. 2013 Mar 11;8(3):e58556.
31. Urbanowicz RA, Lamb JR, Todd I, Corne JM, Fairclough LC. Altered effector function of peripheral cytotoxic cells in COPD. Respiratory research. 2009 Jun 22;10(1):53.
32. Daffa NI, Tighe PJ, Corne JM, Fairclough LC, Todd I. Natural and disease-specific autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical & Experimental Immunology. 2015 Apr 1;180(1):155-63.
33. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Parks D, Bilello J, Mullerova H, DeSouza M, Vessey RS, Celli B. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. Thorax. 2007 Mar 13.
34. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, Hagan G, Knobil K, Lomas DA, MacNee W, Silverman EK. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). European Respiratory Journal. 2008 Apr 1;31(4):869-73.

35. Mahesh PA. Obese COPD is associated with higher systemic inflammation—A new COPD phenotype. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*. 2016 Nov;33(6):678.
36. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *The Annals of Family Medicine*. 2009 Jul 1;7(4):357-63.
37. Janssen WJ, Yunt ZX, Muldrow A, Kearns MT, Kloepfer A, Barthel L, Bratton DL, Bowler RP, Henson PM. Circulating hematopoietic progenitor cells are decreased in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014 Jun 1;11(3):277-89.
38. Paschalaki KE, Starke RD, Hu Y, Mercado N, Margariti A, Gorgoulis VG, Randi AM, Barnes PJ. Dysfunction of endothelial progenitor cells from smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients due to increased DNA damage and senescence. *Stem Cells*. 2013 Dec 1;31(12):2813-26.
39. Pizarro S, García-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Díez M, Blanco I, Sitges M, Petriz J, Torralba Y, Marín P, Roca J. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PloS one*. 2014 Aug 29;9(8):e106163.
40. Yang, L., Cheriyan, J., Gutterman, D. D., Mayer, R. J., Ament, Z., Griffin, J. L., ... & Wilkinson, I. B. (2016). Mechanisms of vascular dysfunction in COPD and effects of a novel soluble epoxide hydrolase inhibitor in smokers. *CHEST Journal*.
41. Blanco I, Piccari L, Barberà JA. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component. *Respirology*. 2016 Aug 1;21(6):984-94.
42. Ashitani JI, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal medicine*. 2002;41(3):181-5.
43. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011 Sep 1;66(9):769-74.
44. Rizkallah J, Man SP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *CHEST Journal*. 2009 Mar 1;135(3):786-93.

45. Mejza F, Lamprecht B, Nizankowska-Mogilnicka E, Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2015;83(6):485-94.
46. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, Martin M, Casado I, Riera-Mestre A, Monreal M. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respiratory research*. 2013 Jul 18;14(1):75.
47. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, Hernández L, Martín-Villasclaras JJ, Tolosa C, Valdés M, Barrón M, Todolí JA, Monreal M, RIETE Investigators. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *European Respiratory Journal*. 2012 Apr 1;39(4):862-8
48. Guzik TJ, Grodzicki T. “Radical” Link Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease?.
49. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013 Dec 1;22(130):454-75.
50. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, Morganroth J. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine*. 2008 Nov 1;87(6):319-28.
51. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European journal of heart failure*. 2009 Feb 1;11(2):130-9.
52. Souza AS, Sperandio PA, Mazzuco A, Alencar MC, Arbex FF, Oliveira MF, O'Donnell DE, Neder JA. Influence of heart failure on resting lung volumes in patients with COPD. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016 Aug;42(4):273-8.
53. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp- Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *Journal of internal medicine*. 2008 Oct 1;264(4):361-9.

54. Hawkins NM, Khosla A, Virani SA, McMurray JJ, FitzGerald JM. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017 Jan 10;17(1):11.
55. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008 Mar;3(1):163.
56. Valk MJ, Broekhuizen BD, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW, Rutten FH. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:1219.
57. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, Thomas V, Jie JL, Martin J, Carter V, Price DB. Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2016 Dec 1;102(23):1909-14.
58. Mentz RJ, Schulte PJ, Fleg JL, Fiuzat M, Kraus WE, Piña IL, Keteyian SJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Ellis SJ, O'connor CM. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION). *American heart journal*. 2013 Feb 28;165(2):193-9.
59. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, Washko GR, Budoff M, Kim YI, Bailey WC, Nath H, Hokanson JE, Silverman EK, Crapo J. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2015 Aug 17;thoraxjnl-2015.
60. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Qjm*. 2005 Jul 1;98(7):493-7.
61. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, González A, Sánchez JR, Ferreccio C, Aguilera X, Silva E. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. *The Latin American consortium of studies in obesity (LASO)*. *PloS one*. 2013 Jan 17;8(1):e54056.
62. Muñoz OM, Morales ÁJ, Correa AM, Bustos MM. Concordancia entre los modelos de SCORE y Framingham y las ecuaciones AHA/ACC como evaluadores de riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 Sep 21.

63. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz Á, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014 Aug 31;21(4):202-12.
64. Varleta P, Concepción R, Julio P, Casanova H, Navarrete C. Aterosclerosis subclínica en población de riesgo cardiovascular bajo y moderado por Framingham chileno. *Revista médica de Chile*. 2016 Jan;144(1):30-8.
65. Mori ER, Vega LS, Campos RA. Uso del score de Framingham como indicador de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la población peruana. *Revista Peruana de Cardiología*. 2012 Dec;38(3):1-9.
66. Mayta Calderón JC, Morales Moreno AM, Cárdenas Rojas AD, Lavi M, Ángella J, Armas Rodríguez V, Neyra Arismendiz L, Ruíz Mori CE. Determinación de riesgo cardiovascular y edad vascular según el score de Framingham en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Horizonte Médico*. 2015 Apr;15(2):26-34.
67. Mannan H, Stevenson C, Peeters A, Walls H, McNeil J. Framingham risk prediction equations for incidence of cardiovascular disease using detailed measures for smoking. *Heart international*. 2010;5(2):49-57.
68. Abanto Ardiles, YA. Fenotipos clínicos de EPOC en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, 2016.
69. Kaszuba E, Odeberg H, Råstam L, Halling A. Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: a register-based study. *BMC research notes*. 2016 Apr 12;9(1):215.
70. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2015 Sep 1;5(9):e007824.
71. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, Coelho LS, Vale SA, Tanni SE, Godoy I. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016 Jun;42(3):179-84.
72. Alcocer LA, Lozada O, Fanghänel G, Sánchez-Reyes L, Campos-Franco E. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. *Cir Cir*. 2011 Mar 1;79(1):168-74.

Anexo 2: Ficha Registral

Edad:

Sexo: Masculino Femenino

Grado de Instrucción:

Analfabeta Primaria Secundaria Superior

Exposición a humo de biomasa: Si / No

Exposición ocupacional a material particulado: Si / No

Colesterol Total:

HDL Colesterol:

Tabaquismo: Si / No

Número de cigarrillos al día

Diabetes Mellitus: Si / No

En tratamiento de hipertensión: Si / No

Medicación antihipertensiva:

PA sistólica de ingreso:

PA diastólica de ingreso:

VEF₁

VEF₁/CVF

Estadio GOLD (2010):

Anexo 3: Coeficientes de regresión de variables de score de Framingham

Regression Coefficients and Hazard Ratios - Primary Model

Men* (10-year Baseline Survival: So(10) = 0.88936)

Variable	Beta**	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Log of Age	3.06117	<.0001	21.35	(14.03, 32.48)
Log of Total Cholesterol	1.12370	<.0001	3.08	(2.05, 4.62)
Log of HDL Cholesterol	-0.93263	<.0001	0.40	(0.30, 0.52)
Log of SBP if not treated	1.93303	<.0001	6.91	(3.91, 12.20)
Log of SBP if treated	1.99881	<.0001	7.38	(4.22, 12.92)
Smoking	0.65451	<.0001	1.92	(1.65, 2.24)
Diabetes	0.57367	<.0001	1.78	(1.43, 2.20)

Women* (10-year Baseline Survival: So(10) = 0.95012)

Variable	Beta**	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Log of Age	2.32888	<.0001	10.27	(5.65, 18.64)
Log of Total Cholesterol	1.20904	<.0001	3.35	(2.00, 5.62)
Log of HDL Cholesterol	-0.70833	<.0001	0.49	(0.351, 0.691)
Log of SBP if not treated	2.76157	<.0001	15.82	(7.86, 31.87)
Log of SBP if treated	2.82263	<.0001	16.82	(8.46, 33.46)
Smoking	0.52873	<.0001	1.70	(1.40, 2.06)
Diabetes	0.69154	<.0001	2.00	(1.49, 2.67)

* The 10-year risk for women can be calculated as $1 - 0.95012^{\exp(\sum \beta X - 26.1931)}$ where β is the regression coefficient and X is the level for each risk factor; the risk for men is given as $1 - 0.88936^{\exp(\sum \beta X - 23.9802)}$

**Estimated regression coefficient

Anexo 4: Base de datos de pacientes con diagnóstico de EPOC. 2011-2016

Edad	Sexo	Grado de Instrucción	Humo de biomasa	Exp. Ocupac.	Colesterol	HDL-colesterol	Tabaquismo	DM	HTA en tto	Presión Sistólica	Presión diastólica	Clasif. GOLD	Score Framingham	VEF1	VEF1/CVF
35	F	Secundaria	No	No	194	36	No	No	No	100	60	I	9.9	2.16	0.69
35	M	Primaria	No	Construcción Civil	185	48	No	No	No	100	70	I	1.5	2.41	0.7
39	F	Superior	No	No	187	42	Si	No	Captopril	120	80	II	5.3	1.53	0.61
44	M	Primaria	No	No	173	31	No	No	No	110	70	I	5.5	1.95	0.66
45	M	Superior	No	No	149	47	5 cigarrillos/día	Si	Valsartán Diltiazem	160	100	I	29.1	2.18	0.68
47	F	Primaria	No	No	160	35	No	No	No	120	70	I	3.4	1.84	0.59
51	M	Secundaria	Si	Agricultura	216	28	Si	No	No	100	60	II	18.3	1.86	0.64
52	F	Primaria	No	Agricultura	140	31	No	No	Captopril Enalapril	140	70	III	8.1	1.09	0.53
53	F	Superior	No	No	87	30	No	No	No	110	60	IV	3.4	0.55	0.46
54	F	Primaria	No	No	196	51	No	No	No	120	80	I	3.5	2.01	0.7
55	F	Primaria	No	No	145	24	No	No	Si	120	80	II	7.5	1.56	0.6
55	F	Secundaria	Si	No	182	37	No	Si	Si	130	80	III	17.2	0.76	0.48
57	M	Analfabeta	No	Agricultura	126	39	No	Si	Si	110	70	II	15.8	1.42	0.64
58	F	Primaria	Si	Agricultura	130	42	No	No	No	120	80	I	3.8	1.15	0.7
58	F	Analfabeta	Si	No	176	34	No	No	No	110	80	I	5	1.46	0.63
58	F	Analfabeta	No	No	249	32	No	No	Si	110	60	II	10.2	0.98	0.61
58	M	Secundaria	No	Agricultura	259	42	2 cigarrillos/día	No	No	110	70	II	26.1	1.44	0.59
59	M	Secundaria	No	No	124	25	No	No	Amiodipino Enalapril	130	80	I	8.8	2.41	0.66
59	F	Analfabeta	Si	No	108	32	No	No	No	130	70	IV	4.8	0.31	0.36
60	M	Secundaria	No	Agricultura	61	13	No	Si	No	100	60	II	14.1	0.86	0.6
62	M	Superior	No	No	139	44	5 cigarrillos/día	No	No	130	80	II	21.7	1.52	0.55
62	F	Primaria	Si	Construcción Civil	162	31	No	No	Si	130	80	IV	11.6	0.25	0.55
63	F	Primaria	No	No	256	51	No	No	Si	130	80	III	10.9	0.52	0.46
63	F	Analfabeta	Si	Agricultura	171	26	No	No	Si	130	80	III	14.3	0.91	0.54
63	M	Primaria	No	No	139	41	Si	No	No	120	80	III	20.9	1.15	0.42
64	M	Primaria	No	No	94	22	5-6 cigarrillos/día	No	Captopril	100	60	II	23.6	1.08	0.65
64	F	Primaria	Si	No	153	22	Si	No	No	110	70	II	11.8	1.31	0.66

64	F	Primaria	No	No	232	21	No	Si	No	110	50	III	22.3	0.89	0.49
64	F	Secundaria	No	No	147	25	No	No	No	110	60	III	6.2	1.02	0.49
64	M	Secundaria	No	No	166	52	Si	Si	Si	125	80	III	44.7	1.17	0.62
65	M	Superior	No	No	142	44	Si	No	No	140	90	III	28.3	0.71	0.5
65	M	Primaria	Si	Minería	106	37	No	No	Furcaemida Dilitazen	120	70	III	11.8	0.72	0.67
65	F	Analfabeta	No	No	193	35	No	No	Si	130	70	III	14.4	0.86	0.64
65	F	Primaria	Si	No	99	22	No	Si	No	130	80	III	13.5	0.9	0.51
65	M	Secundaria	Si	Agricultura	127	26	No	No	No	110	70	III	14.5	0.95	0.61
65	M	Analfabeta	No	No	210	45	Si	No	Captopnri	120	70	III	40.1	1.02	0.58
67	M	Primaria	Si	Agricultura	152	22	No	No	No	120	80	I	25.2	1.23	0.68
67	F	Primaria	No	Agricultura	196	54	No	No	Si	110	70	III	7.5	0.76	0.69
67	M	Superior	No	No	95	33	1 cajetilla/día	No	Enalaprili	100	60	III	20.4	0.87	0.48
69	F	Primaria	Si	No	139	35	No	No	No	10	60	II	5.3	1.29	0.57
69	F	Analfabeta	Si	No	126	37	Si	No	Si	130	80	III	16	0.85	0.52
69	F	Analfabeta	Si	No	127	32	No	No	Si	135	80	III	12	1.1	0.56
69	F	Analfabeta	No	No	198	29	No	Si	No	150	80	III	14.5	1.4	0.59
70	M	Primaria	No	No	145	25	No	No	No	125	75	I	26.1	1.67	0.65
70	M	Primaria	No	Minería	192	42	No	No	No	140	70	II	27.3	0.97	0.65
70	F	Primaria	Si	No	132	39	No	No	Irbesartán	110	60	II	6.5	1.58	0.61
71	M	Analfabeta	Si	Minería	150	29	1 cajetilla/día	No	No	110	80	II	34.9	0.79	0.63
71	F	Analfabeta	Si	Agricultura	269	34	No	No	Captopnri	140	90	II	35.4	0.95	0.66
71	F	Primaria	Si	No	167	61	No	No	No	110	60	II	4.9	0.78	0.57
71	M	Secundaria	Si	Agricultura	102	30	No	No	Si	140	80	II	26.6	0.92	0.61
72	F	Analfabeta	Si	No	135	33	No	No	No	120	60	I	10.1	1.22	0.68
72	M	Primaria	Si	Agricultura	213	33	No	No	Enalaprili	170	100	III	63.1	0.82	0.51
72	M	Secundaria	No	Agricultura	156	28	No	No	Si	150	100	III	47.1	0.99	0.63
72	M	Primaria	No	Agricultura	68	15	1 cajetilla/día	Si	No	130	70	III	56.6	1.14	0.54
73	M	Analfabeta	Si	Minería	214	39	Si	No	Si	150	80	III	79.1	0.95	0.49
73	M	Primaria	Si	No	224	41	Si	No	Valisartán	130	80	III	20.8	1.17	0.52

73	M	Primaria	Si	Agricultura	140	31	No	No	No	130	90	IV	25.3	0.26	0.39
73	F	Primaria	No	No	201	44	No	No	No	130	80	IV	12.9	0.4	0.46
74	F	Analfabeta	No	No	142	48	No	No	Captopril	143	76	II	14.1	1.09	0.58
74	M	Primaria	Si	Agricultura	83	29	Si	No	Si	90	60	II	20.1	1.28	0.67
74	F	Analfabeta	Si	No	198	42	No	No	No	120	80	III	10.7	0.51	0.49
74	M	Secundaria	Si	Agricultura	162	47	1/2 cajetilla/día	No	Lorsartan Atenolol Atorvastatina	110	75	III	37	1.02	0.69
74	M	Primaria	No	Agricultura	109	43	Si	No	Captopril Amiodipino	130	110	IV	36.2	0.29	0.51

