

## Efecto del proceso inflamatorio asociado con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad

Luciano-González A<sup>1</sup>, Suárez-Cuenca JA<sup>2</sup>, Melchor-López A<sup>2</sup>, Santiago-Córdova JL<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** neumonía es un término genérico que se usa para designar un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar, que por lo general ocurre como respuesta a la proliferación incontrolada de organismos patógenos.

**OBJETIVO:** evaluar la asociación entre el proceso inflamatorio (disfunción endotelial), utilizando el índice tobillo-brazo, con la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, mediante la escala de severidad de la neumonía, en un centro hospitalario de la Ciudad de México.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo, realizado en el Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. El tamaño muestral se calculó para obtener significación alfa menor a 0.05, al comparar la asociación entre la existencia de inflamación (disfunción endotelial) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, Grupo 1 (n=33), con neumonía no severa, y Grupo 2 (n=33), con neumonía severa. También se compararon las medias de la concentración de procalcitonina en los pacientes que tuvieron neumonía severa *versus* neumonía no severa.

**RESULTADOS:** el análisis estadístico en este estudio reportó significación estadística con p menor de 0.0001 al observar la asociación existente entre disfunción endotelial y severidad de la neumonía; se encontró diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Asimismo, el tabaquismo y el alcoholismo se reportaron como factores de riesgo.

**CONCLUSIONES:** existe asociación entre la disfunción endotelial medida por el índice tobillo-brazo y la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad.

**PALABRAS CLAVE:** neumonía adquirida en la comunidad, índice tobillo-brazo, disfunción endotelial.

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 28 de febrero de 2016

Aceptado: mayo 2016

### Correspondencia

Dr. Abraham Luciano González  
email.abrahamcito109@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Luciano-González A, Suárez-Cuenca JA, Melchor-López A, Santiago-Córdova JL. Efecto del proceso inflamatorio asociado con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):527-541.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):527-541.

## Impact of the inflammatory process associated with endothelial dysfunction in the severity of community-acquired pneumonia.

Luciano-González A<sup>1</sup>, Suárez-Cuenca JA<sup>2</sup>, Melchor-López A<sup>2</sup>, Santiago-Córdova JL<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Pneumonia is a generic term used to describe an inflammation of lung parenchyma that usually occurs in response to the uncontrolled proliferation of pathogenic organisms.

**OBJECTIVE:** To evaluate the association between the inflammatory process (endothelial dysfunction) using the ankle-brachial index, with the presence of severity of community-acquired pneumonia, using the PSI scale in a hospital in Mexico City.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, descriptive, cross-sectional and prolective study was done, which took place at the Xoco General Hospital, Mexico City. The sample size was calculated for an alpha <0.05 significance, comparing the association between the presence of inflammation (endothelial dysfunction) in patients with community-acquired pneumonia, Group 1 (n=33), with non-severe pneumonia, and Group 2 (n=33), with severe pneumonia. Mean procalcitonin levels among patients who had severe pneumonia *versus* non-severe pneumonia were also compared.

**RESULTS:** The statistical analysis in this study reported statistical significance with  $p < 0.0001$  when observing the association between endothelial dysfunction and severity of pneumonia. Significant difference found in this study between the two groups. Smoking and alcoholism were found as factor risks.

**CONCLUSIONS:** There is association between endothelial dysfunction measured by the ankle brachial index and the severity of community-acquired pneumonia.

**KEYWORDS:** community-acquired pneumonia; ankle brachial pressure index; endothelial dysfunction

<sup>1</sup>Residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>2</sup>Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>3</sup>Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. Abraham Luciano González  
email.abrahamcito109@hotmail.com

### ANTECEDENTES

Neumonía es un término genérico que se usa para designar un proceso inflamatorio del pa-

rénquima pulmonar, que por lo general ocurre como respuesta a la proliferación incontrolada de organismos patógenos.

La neumonía adquirida en la comunidad es responsable de aproximadamente un millón de hospitalizaciones en Estados Unidos, con un costo anual de más de cuatro mil millones de dólares; es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la población mundial; en México se encuentra entre las 20 principales causas de enfermedad. En la neumonía adquirida en la comunidad, 80% de los pacientes no requieren hospitalización y su mortalidad es baja (1%); sin embargo, el restante 20% requiere tratamiento intrahospitalario, con mortalidad de 12%, que aumenta cuando la hospitalización es en la unidad de cuidados intensivos. La neumonía nosocomial representa 15% de todas las infecciones intrahospitalarias y esta incidencia se incrementa de 6 a 20 veces en pacientes que requieren ventilación mecánica asistida.

#### Clasificación, origen y factores de riesgo

Hay varias clasificaciones; sin embargo, en términos generales, esta enfermedad puede dividirse en dos grandes grupos: neumonía adquirida en la comunidad y neumonía adquirida en el hospital, también llamada nosocomial. Las neumonías adquiridas en la comunidad se subdividen en las de tipo severo, que requieren hospitalización para su tratamiento y las que no ameritan éste; asimismo, las neumonías nosocomiales se subdividen en adquiridas por ventilación mecánica o sin ella (Cuadro 1). La patogenia de la neumonía se relaciona de manera directa con la colonización orofaríngea y gástrica; el origen se ha determinado con limitaciones, pues sólo en pocos casos se conoce el agente causal (40%) y esto se logra solamente mediante extensas pruebas diagnósticas. El hecho de no conseguir aislar el agente causal se atribuye a factores, como antecedente de tratamientos con antibióticos, recolección inadecuada de la muestra, retraso en el procedimiento de la misma, así como a la existencia de microorganismos inusuales o atípicos y virus. Existen varios

**Cuadro 1.** Clasificación de las neumonías

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>1. Neumonías nosocomiales</b>               |
| Con ventilación mecánica                       |
| Sin ventilación mecánica                       |
| <b>2. Neumonías adquiridas en la comunidad</b> |
| <b>De tratamiento hospitalario</b>             |
| En el anciano                                  |
| En pacientes graves                            |
| En pacientes con SIDA                          |
| Neumonías atípicas                             |
| <b>De tratamiento ambulatorio</b>              |

trabajos internacionales extensos para determinar la causa de las neumonías; en resumen, se encontró que *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo más frecuente (13%), seguido de *Haemophilus influenzae* (2.5%), *Mycoplasma pneumoniae* (que va de 1.5 a 22-32%), infecciones bacterianas mixtas (0.9%), *C. burnetii* (0.5%) y *Staphylococcus aureus* (0.4%). No existen diferencias significativas entre México y el resto del mundo. En nuestro país, los microorganismos más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. pneumoniae*. Los microorganismos atípicos se encuentran en 3 a 40% de los casos; en la actualidad hay aumento en la incidencia de estos microorganismos (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*). Se ha observado que se manifiestan con frecuencia como parte de una infección mixta y que si bien pueden encontrarse en pacientes no hospitalizados, son más comunes en los hospitalizados. Las enterobacterias afectan a 12.5% de los pacientes; la infección por virus es variable y se ha reportado incluso en 36% de los enfermos.

#### Neumonía severa

La neumonía adquirida en la comunidad severa es frecuente en las personas mayores. Se considera una afección separada de los demás casos menos severos de neumonía adquirida en la comunidad que también requieren hospitalización, debido al curso de la enfermedad, a la necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos y a su asociación con mortalidad elevada,

incluso de 50%, lo que requiere diagnóstico y tratamiento tempranos, diferentes a los pacientes con neumonías leves o de menor severidad.

La Sociedad Americana del Tórax propuso algunos criterios para establecer severidad o para definir la neumonía adquirida en la comunidad como severa en los pacientes con esta afección y cuya sensibilidad es de 78%, especificidad de 94% y valor predictivo positivo de 75%. De acuerdo con esto, si el paciente reúne los siguientes criterios, debe considerarse su traslado a la unidad de cuidados intensivos: criterios basales o menores, evaluados en el momento de ingreso del paciente, al menos dos de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor de 30, insuficiencia respiratoria severa ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ) menor de 250; daño radiológico de más de dos lóbulos, presión sistólica menor de 90 mmHg, presión diastólica menor de 60 mmHg, nitrógeno ureico mayor de 7 mmol/L y alteración del estado mental. Criterios mayores, evaluados en la admisión o durante el curso de la enfermedad, al menos uno de los siguientes: requerimiento de ventilación mecánica; requerimiento de vasopresores por más de cuatro horas; creatinina sérica mayor de 2 mg/dL o aumento mayor de 2 mg/dL en pacientes con enfermedad renal previa; gasto urinario menor de 20 mL/h, menor de 80 mL en cuatro horas o insuficiencia renal que requiera diálisis; aumento del tamaño de los infiltrados de 50% o más durante las primeras 48 horas después de la admisión.

En general, de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización (aproximadamente 20% de todos los casos), 10% tiene neumonía severa y requiere tratamiento en la unidad de cuidados intensivos; en éstos, la mortalidad puede variar de 30 a 50%. Existen otros factores que pueden predecir un curso complicado, como la edad, existencia de enfermedades crónicas de base, la más frecuente es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la tercera parte o la mitad de los pacientes, seguida por alcoholismo,

enfermedad cardíaca crónica y diabetes mellitus. La principal causa de admisión en la unidad de cuidados intensivos es la necesidad de ventilación mecánica, en 50 a 80% de los pacientes, choque séptico en 10 a 42% e insuficiencia renal en 30 a 42% de los casos; sin embargo, en los centros hospitalarios de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, estos últimos no son admitidos en la unidad de cuidados intensivos.

### Fisiopatología

Los mecanismos de defensa en el huésped sano mantienen estériles las vías respiratorias inferiores; estos mecanismos incluyen: filtración de partículas de 2 a 10 micras del aire inspirado en las vibrisas, moco nasal, secreciones traqueobronquiales, actividades de los cilios, IgA secretora, cierre epiglótico y reflejo tusígeno. Sin embargo, las partículas de 0.5 a 2 micras pueden atravesar estas barreras y llegar hasta la región alveolar del parénquima pulmonar. También se requiere depuración de microorganismos patógenos por macrófagos pulmonares mediante fagocitosis y que estos macrófagos coadyuven a desencadenar la respuesta inflamatoria mediante citocinas (TNF, IL-1, IL-8), complemento por vía alterna y vía directa (a través de C5) u opsonización de partículas (IgG, fibronectina, IL-8 y péptidos formilmetionil de la pared bacteriana, que actúan como quimiotácticos de polimorfonucleares). Si estos mecanismos fallan, se inicia el proceso inflamatorio pulmonar.

### Inflamación, disfunción endotelial y severidad de la neumonía

La inflamación puede originarse por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o por factores exógenos, como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc.), físicos, químicos, biológicos e inmunológicos.

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos

y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. En las células circulantes se incluyen neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos; la matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales, glicoproteínas adherentes, fibronectina, laminina, entactina, tenascina y proteoglicanos; la membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos.

Además de las células directamente implicadas en la inflamación, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, los basófilos, mastocitos, plaquetas y células endoteliales también producen mediadores químicos; existen dos tipos: los mediadores tisulares y los mediadores plasmáticos de la inflamación.

Las moléculas y mediadores de inflamación son: IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- $\alpha$ ; una de las moléculas que aumenta es la proteína C reactiva, que funciona como opsonina de bacterias, así como la alfa-2-macroglobulina y otras antiproteinasas, el fibrinógeno del sistema de la coagulación y el amiloide sérico A, cuya función se desconoce; la albúmina y la transferrina disminuyen. La mayor parte de estos cambios se producen por alteraciones en la síntesis de estas proteínas por los hepatocitos. La inflamación produce fiebre mediante pirógenos externos (endotoxina, generalmente), que estimulan la producción de pirógenos endógenos, como la IL-1 o el factor de necrosis tumoral. Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior, donde se encuentra el termostato central del organismo e inducen la producción de PGE2, que provoca el aumento de la temperatura corporal.

### Disfunción endotelial

Se define como el desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen

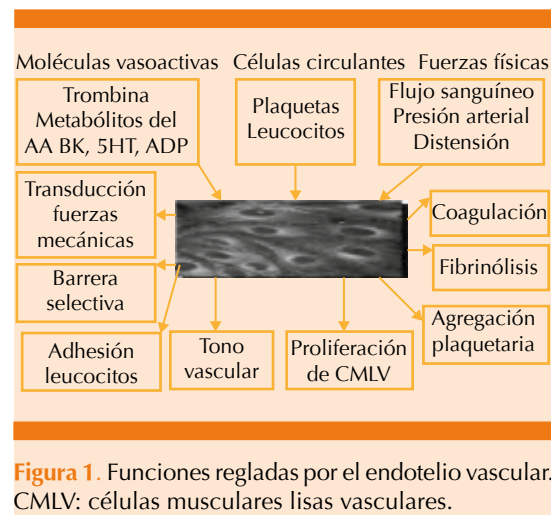
endotelial, que predispone a la inflamación, vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular; además de que puede facilitar la aparición de arterioesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.

Se sabe que la integridad funcional del endotelio permite el fino equilibrio entre los agentes vasodilatadores y los vasoconstrictores. En condiciones normales, este equilibrio en realidad consiste en un predominio neto de los agentes vasodilatadores, anticoagulantes y antiproliferativos sobre los agentes vasoconstrictores proliferativos y procoagulantes. La respuesta de un endotelio normal ante la infusión de acetilcolina es la vasodilatación mediada fundamentalmente por óxido nítrico; pero esta respuesta puede alterarse por múltiples causas, como el hábito de fumar, debido a la alta concentración de radicales libres de oxígeno que posee el tabaco. Asimismo, la gran cantidad de LDL-oxidadas que se producen en la hipercolesterolemia aumenta la producción de la proteína caveolín-1, que inactiva la óxido nítrico sintasa endotelial, con lo que disminuye la síntesis de óxido nítrico. La diabetes mellitus produce disminución de la síntesis de óxido nítrico por aumento en la producción de dimetilarginina asimétrica. Entre otras causas, en esta enfermedad también existe disminución en la sensibilidad al óxido nítrico por las células del músculo liso vascular. En la hipertensión esencial se producen radicales libres de oxígeno, vía de las enzimas NADPH oxidasas y xantinoxidasas, y por depleción del cofactor BH4, que llevan a la producción de O<sub>2</sub>; en todos los casos, la producción de óxido nítrico empeora. El endotelio, envejecido o lesionado por los factores descritos, es incapaz de mantener la homeostasia vascular y ante estímulos que habitualmente provocan una franca vasodilatación, responde produciendo escasa vasodilatación o vasoconstricción paradójica.

### Modificaciones de la permeabilidad vascular en la disfunción endotelial

El endotelio de las arterias es una monocapa celular conectada por uniones intercelulares que restringen el tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular. Este proceso se realiza mediante un complejo sistema microvesicular compuesto por caveolas y un glucocálix en su superficie apical, rico en glucosaminoglicanos sulfatados que permiten la absorción selectiva de diversas macromoléculas. La pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite mayor depósito de moléculas circulantes, como fibrinógeno y lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que inicia el proceso de disfunción endotelial. Las uniones más comunes entre las células epiteliales son las adherentes, que están formadas por proteínas de adhesión transmembrana pertenecientes a la familia de las caderinas. Estas proteínas se organizan en grupos en los contactos entre células y, mediante su dominio citoplasmático, se conectan con el entramado de proteínas del citoesqueleto que componen el soporte estructural del endotelio. El incremento de la permeabilidad endotelial parece vinculado con un proceso de contracción celular mediado por calcio y con una desorganización del citoesqueleto celular. Diversos estímulos protrombóticos, inflamatorios o lipídicos (como trombina, lipopolisacárido o lipoproteínas) producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial (Figura 1).

El flujo de LDL a través del endotelio se produce a favor del gradiente de concentración mediante un proceso de transcitosis que no está mediado por el receptor, y potenciado por ciertos factores de riesgo, como la hipercolesterolemia (que aumenta el gradiente de concentración) o la hipertensión (que incrementa la permeabilidad endotelial). En modelos animales, las regiones más propensas a padecer lesiones ateroscleróticas tienen mayor permeabilidad a las LDL y



**Figura 1.** Funciones reguladas por el endotelio vascular. CMLV: células musculares lisas vasculares.

las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Este efecto de las lipoproteínas parece estar vinculado con la desorganización que producen en la f-actina y con la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, proceso que involucra la activación de la cinasa Rho/Rho. Las concentraciones aterogénicas de LDL y lipoproteínas oxidadas también regulan de manera negativa la síntesis e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que compone la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de la inducción de la secreción endotelial de heparinasa, lo que favorece la permeabilidad vascular. Recientemente describimos por vez primera en la bibliografía científica que las LDL regulan a la baja los valores de expresión de lisil-oxidasa-endotelial, una enzima que regula la maduración de la matriz extracelular y la permeabilidad endotelial y, por tanto, favorece la transformación patológica de la matriz subendotelial.

### Inflamación en la disfunción endotelial

La activación del endotelio conlleva la expresión-secreción de citocinas, como interleucina 1 (IL-1), factores de crecimiento derivados de las plaquetas, fibroblasto básico (bFGF) y factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica

para monocitos [MCP-1]) y la exposición de proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de leucocitos circulantes. En la actualidad se conocen diversas moléculas de adhesión, que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la de las selectinas, como la E y la P, denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM- 1, 2 y 3). Las moléculas de adhesión actúan como ligandos de las integrinas existentes en las membranas de los leucocitos; en cultivos celulares se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL (mayores de 160 mg/dL) incrementan la expresión de moléculas de adhesión *per se* y la inducida por citocinas e incrementan la adhesión de monocitos. El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y, finalmente, su trans migración. La fase de rodamiento y adhesión resulta de la interacción específica entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las selectinas, con la consiguiente adhesión, en la que participan otras moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas, como moléculas de adhesión intercelular y moléculas de adhesión vascular. Los niveles de expresión de las moléculas de adhesión en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no tienen aterosclerosis; esta sobreexpresión de moléculas de adhesión, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes, como MCP-1, facilita la unión y migración de los monocitos en las áreas de lesión. El endotelio activado por agentes proinflamatorios y aterogénicos (citocinas, lipoproteínas oxidadas, etc.) expresa moléculas de adhesión (CAM) que no existen en el endotelio sano, como moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1), y sobreexpresa otras, como moléculas de adhesión intercelu-

lar. El dominio extracelular de las CAM puede liberarse al torrente circulatorio y parece que los valores de expresión de las CAM en la superficie celular se correlacionan con los valores de sus formas solubles. Por ello, en la actualidad se evalúa la validez de los valores de los fragmentos solubles de estas moléculas como marcadores de evolución de las lesiones ateroscleróticas y los procesos patológicos asociados, como diabetes, dislipidemias, hipertensión y reestenosis postangioplastia. Estas enfermedades producen aumento de los valores de las formas solubles de algunas de las CAM mencionadas. Se han encontrado valores elevados de las formas solubles de moléculas de adhesión intercelular y selectina P en pacientes con cardiopatía isquémica y de moléculas de adhesión intercelular 1 y moléculas de adhesión vascular en pacientes con hipertrigliceridemia, enfermedad arterioesclerótica periférica o cerebral.

En el Physicians' Health Study, el valor de moléculas de adhesión intercelular 1 en el momento de la selección de los pacientes predijo la aparición de eventos cardiovasculares a largo plazo y su correlación con otros marcadores de inflamación, como los valores de proteína C reactiva. En estudios españoles se demostró que el tratamiento con inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa mejora la función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y reduce de manera significativa los valores circulantes de selectina E; por tanto, la mejoría de la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio parece estar ligada a la disminución de la activación-daño endotelial.

#### Desregulación del tono vascular en la disfunción endotelial

El óxido nítrico es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula el mayor número de procesos homeostáticos locales. El óxido nítrico podría clasificarse como molécula

ateroprotectora de origen endotelial: vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas, antioxidante e inhibidor de la expresión de moléculas de adhesión y de la adhesión de monocitos. A través de la alteración de la producción de óxido nítrico endotelial se perturba de manera profunda la homeostasia vascular y se potencia la aparición de lesiones ateroscleróticas. La disminución de la dilatación dependiente de óxido nítrico es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial y se ha observado en pacientes con diversos factores de riesgo, como hipercolesterolemia, diabetes o homocisteinuria.

La alteración de la dilatación dependiente del endotelio por hipercolesterolemia también puede deberse a la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico; al contrario, al disminuir los valores plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad mediante la dieta o fármacos hipolipemiantes, se ha comprobado mejoría en la función endotelial.

La disminución de la producción de óxido nítrico por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) puede ser el resultado de la acción de éstas en diferentes ámbitos: *a)* reducción neta de la actividad de la enzima que regula la producción de óxido nítrico, la óxido nítrico sintasa endotelial, debido a la inhibición de los valores de ARN mensajero y la proteína de esta enzima, como se ha observado *in vitro* en respuesta a lipoproteínas de baja densidad oxidadas y valores aterogénicos de lipoproteínas de baja densidad nativas; *b)* aumento de la fracción de óxido nítrico sintasa endotelial, unida a caveolina 1 y, por tanto, insensible a la regulación por calmodulina; *c)* incremento en la degradación del óxido nítrico y *d)* aumento de la inhibición competitiva de la formación de óxido nítrico por un inhibidor endógeno (dimetilarginina asimétrica [ADMA]), cuyos valores se encuentran elevados en pacientes hipercolesterolémicos y

cuyo efecto puede superarse mediante la adición de L-arginina (sustrato de la reacción catalizada por óxido nítrico sintasa endotelial).

La significación *in vivo* de los diferentes efectos vinculados con menor producción de óxido nítrico se ve reforzada por la observación de menor expresión de la enzima en arterias humanas con lesiones ateroscleróticas. La utilización de las propiedades antiplaquetarias del óxido nítrico ha originado nuevas moléculas con interesantes perspectivas en el área de la protección cardiovascular global, antiisquémicas y antitrombóticas. El endotelio produce otras moléculas vasoactivas, en particular prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) (vasodilatador-antitrombótico) y el factor activador de plaquetas (vasoconstrictor-trombótico), que se sintetizan a partir del ácido araquidónico y ejercen efectos antagónicos. También se ha observado que la hipercolesterolemia se acompaña de aumento de los valores plasmáticos de endotelina 1 y del número de receptores de la angiotensina II. Además, con la oxidación se incrementa la capacidad de las lipoproteínas de baja densidad de inducir la producción de endotelina 1 en las células endoteliales de la aorta humana y, por tanto, se potencia un estado proconstrictor.

#### Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica

La disfunción endotelial coronaria suele evaluarse por métodos invasivos, como la administración de acetilcolina en la arteria coronaria, en la que se ha demostrado que produce vasoconstricción paradójica de las arterias afectadas por el ateroma. La acetilcolina fomenta la liberación de óxido nítrico en los vasos sanguíneos que disponen de un endotelio indemne, lo que conduce a vasodilatación; sin embargo, los vasos ateroscleróticos con deterioro de la función endotelial responden con vasoconstricción como consecuencia del efecto vasoconstrictor directo de la acetilcolina en el músculo liso vascular

(efecto muscarínico) en ausencia de liberación de óxido nítrico. La nitroglicerina se administra para evaluar la dilatación independiente del endotelio; los investigadores también han usado agonistas endoteliales, como sustancia P, adenosina y bradicinina; la experimentación con estos agentes ha aportado una importante perspectiva respecto a los efectos vasculares de los factores de riesgo.

#### **Evaluación de la vasodilatación mediada por flujo en la arteria humeral**

En la actualidad, la vasodilatación mediada por flujo es el método más comúnmente usado para medir la disfunción endotelial, principalmente por su sensibilidad y su carácter no invasivo. Celermajer y colaboradores la usaron por primera vez luego de un estudio fisiológico de Anderson y Mark.

Este método se basa en la liberación endotelial de óxido nítrico y otros factores relajantes derivados del endotelio, en respuesta al aumento de la fuerza de cizallamiento tangencial. En esta prueba, lo anterior se produce cuando el flujo sanguíneo del antebrazo aumenta durante la hipermia reactiva que sigue a un breve periodo de isquemia transitoria en los territorios distales. La isquemia se produce mediante un manguito neumático, colocado en el antebrazo, distalmente a la zona de visualización mediante ecografía, y es hinchado a una presión suprasistólica durante cinco minutos; al deshinchar el manguito, el aumento del flujo da lugar a una fuerza tangencial que activa la óxido nítrico sintasa endotelial para que libere óxido nítrico a través de la vía de la L-arginina. El óxido nítrico se difunde a las células de músculo liso y causa su relajación, lo que conduce a la vasodilatación; finalmente se mide la vasodilatación mediada por flujo como porcentaje de cambio del diámetro de la arteria humeral, entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro.

#### **Valor clínico de la determinación de la vasodilatación mediada por flujo**

En condiciones estandarizadas, la vasodilatación mediada por flujo de la arteria humeral es una medida útil de la función endotelial dependiente de óxido nítrico. En individuos en apariencia sanos, puede utilizarse como marcador de la exposición a factores de riesgo cardiacos y sus efectos funcionales. Durante un periodo de seguimiento de seis años se observó que la vasodilatación mediada por flujo se correlaciona con la progresión de la enfermedad preclínica en la arteria carótida y muestra una relación más estrecha con la progresión que los factores de riesgo convencionales.

#### **Pletismografía digital**

En 1937, Alrick Hertzman desarrolló la pletismografía fotoeléctrica, que él describió como un dispositivo que aprovecha el hecho de que la absorción de la luz por un tejido transluminado varía en función de su contenido de sangre. Esto es consecuencia de la ley de Lambert-Beer, que relaciona la absorción de la luz con la densidad óptica. No está claro a qué corresponde en realidad el pulso fotopletismográfico en diferentes áreas corporales, pero el componente continuo se atribuye a la absorción de la luz por el tejido y el volumen de sangre fijo y el componente pulsátil se atribuye a los cambios del volumen sanguíneo durante el ciclo cardiaco. La fotopletismografía, una vez calibrada con determinación de la presión arterial, puede utilizarse en un dedo de la mano para obtener la vigilancia continua de la presión arterial dactilar.

#### **Utilidad de las técnicas no invasivas de evaluación endotelial**

Debido al carácter no invasivo de los métodos usados, estas técnicas pueden aplicarse en la mayoría de las personas y repetir las mediciones

para efectuar el seguimiento de los cambios reportados. Estos aspectos, junto con la elevada reproducibilidad de las determinaciones, principalmente debido al alto nivel de automatización al menos en algunos de los métodos descritos, hacen que estas técnicas sean útiles en la práctica clínica. En la actualidad, estas técnicas se usan principalmente con fines de investigación en proyectos que evalúan los mecanismos de la enfermedad en el ser humano, pero también tienen un notable potencial como variables de valoración sustitutivas y es posible que resulten útiles en la evaluación de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como en las pruebas centradas en la prevención de la enfermedad.

### Índice tobillo-brazo

La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio de modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular; en la actualidad se considera un marcador de aterosclerosis más temprano que las estrías grasas. Se ha identificado que en el inicio y progresión de la aterosclerosis existen cambios en la reactividad vascular secundaria a la secreción inadecuada de óxido nítrico por un endotelio disfuncional; esta situación provoca cambios en el estrés de la pared y en la expresión de proteínas en la superficie endotelial que median la adhesión y activación de células inflamatorias, lo que genera daño vascular. El índice tobillo-brazo se usa para valorar la aterosclerosis en procesos inflamatorios. Se define como el cociente entre la presión sistólica maleolar y la presión sistólica en el brazo; es una exploración útil no invasiva para valorar la existencia de isquemia en los miembros inferiores. Un índice tobillo-brazo mayor de 1.4 indica calcificación (aterosclerosis) y menor de 0.9 indica estenosis y obstrucción vascular o enfermedad arterial severa.

### Procedimiento

Se necesita un equipo de ecografía doppler para detectar flujo sanguíneo y un esfigmomanómetro; el manguito para medir la presión arterial es inflado proximalmente a la arteria en cuestión. Mientras se mide con el eco doppler, se infla hasta que el pulso en la arteria desaparece y entonces el manguito se desinfla lentamente. Cuando el pulso en la arteria vuelve a detectarse mediante el doppler, la presión en el manguito en ese momento es la presión sistólica de esa arteria.

El registro sistólico más alto de la arteria braquial del brazo izquierdo y derecho por lo general es considerado en la evaluación. Se miden las presiones en la arteria tibial posterior y arteria pedia de cada pie, para el cálculo del índice de ese miembro se usa el valor más alto.

$$ITB_{\text{pierna}} = \frac{P_{\text{Pierna}}}{P_{\text{Brazo}}}$$

Donde  $P_{\text{Pierna}}$  es la presión sistólica de la arteria pedia o tibial posterior.

$P_{\text{Brazo}}$  es el valor de presión arterial más alto entre los brazos derecho e izquierdo.

### Interpretación

El índice tobillo-brazo es una herramienta popular para la evaluación no invasiva de la enfermedad vascular periférica. Los estudios han mostrado que la sensibilidad (epidemiología) del índice tobillo-brazo es de 90%, con especificidad (epidemiología) de 98% para la detección de estenosis hemodinámicamente significativa (seria) mayor de 50% en las grandes arterias del miembro inferior, definida por angiografía (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Interpretación del índice tobillo-brazo

|         |                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------|
| 0.9-1.4 | Normal                                                    |
| 0.7-0.9 | Enfermedad arterial obstructiva periférica leve           |
| 0.5-0.7 | Enfermedad arterial obstructiva moderada                  |
| <0.5    | Enfermedad arterial obstructiva grave                     |
| >1.4    | Calcificación arterial; indica riesgo cardiovascular alto |

Las manifestaciones sistémicas asociadas con un proceso inflamatorio significativo se conocen de manera colectiva como respuesta de la fase aguda y correlacionan con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, caracterizado por temperatura mayor a 38.3° o menor de 36°, leucocitosis mayor de 1,2000 o menor de 4,000, taquicardia, taquipnea, etcétera.

La relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción endotelial que aumentan la severidad de las enfermedades infecciosas sistémicas es probable que se manifieste en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el proceso inflamatorio (disfunción endotelial), al usar el índice tobillo-brazo, con la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, mediante el índice de severidad de la neumonía.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo, realizado en 66 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el que la variable severidad de la neumonía se clasificó en neumonía adquirida en la comunidad no severa (clase I, II y III) y severa (clase IV y V), de acuerdo con el índice de severidad de la neumonía. Se evaluó la asociación entre el proceso inflamatorio con disfunción endotelial (índice tobillo-brazo mayor de 1.4) con el grado de

severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. Después de la aceptación por el comité de ética de la institución y de que los participantes firmaron el consentimiento informado, los pacientes se dividieron con base en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el que el proceso inflamatorio estaba asociado o no con la disfunción endotelial; se observó el grado de disfunción endotelial existente en dos grupos, de 33 pacientes cada uno, tomando en cuenta el índice de severidad de la neumonía, donde las clases I, II y III se consideraron no severas y las clases IV y V se consideraron severas.

Se determinó el índice tobillo-brazo por medio de esfigmomanómetro de mercurio y corroborado por ultrasonido doppler vascular; se exploraron las asociaciones entre estas variables. Los criterios de inclusión fueron: pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, que padecieron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad; los criterios de exclusión fueron: administración previa de vasodilatadores (antihipertensivos), enfermedad arterial periférica, dislipidemia, neumonía nosocomial, condiciones previas de daño inmunológico (infección por VIH, prescripción de esteroides, inmunomoduladores, etc.) y pacientes que no quisieron participar en el estudio.

## Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar y variancia); para el análisis inferencial se utilizó la prueba de  $\chi^2$  y se obtuvo la asociación mediante razón de momios; se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0.05. Los datos se recolectaron en una hoja de cálculo en formato Excel para su posterior importación y análisis estadístico final con el paquete estadístico SPSS edición 20.

### Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó para obtener p menor o igual a 0.05, con intervalo de confianza de 95%, con un total de 66 pacientes.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1-P)(r+1)}{(d)^2 r} = 33$$

$Z_{\alpha/2} = 1.96$  Valor z del error alfa, fijo en 0.05.

$Z_{\beta} = 0.84$  Valor z de error beta, fijo 0.20.

$$(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 = 7.849$$

$P:(P_2 + RP_1)/(1+r)$  = promedio ponderado de  $p_2$  y  $p_1$ .

$P_1$ : proporción de pacientes con neumonía, sepsis severa, o ambas, que no tuvieran disfunción endotelial (en este proyecto, 0.67).

$P_2$ : proporción de pacientes con neumonía, sepsis severa, o ambas, que tuvieran disfunción endotelial (en este proyecto, 0.32).

r: relación entre pacientes y casos.

d: diferencia entre  $p_2$  y  $p_1$ .

$$n = \frac{7.84 (0.49) (1-0.49)(2)}{(0.35)^2 (1)} = \frac{3.92}{0.122} = 32.6$$

### RESULTADOS

Del total de pacientes, la mayoría eran hombres, 59%. El promedio de edad de la población fue  $53.3 \pm 20.7$  años, con índice CURB-65 promedio de  $2.42 \pm 1.09$ . La media de días de hospitalización fue de  $16.2 \pm 6.7$ . El resto de los parámetros bioquímicos se reporta en el Cuadro 3. La mayoría de los pacientes tenían escolaridad primaria ( $n=40$ ), seguido por secundaria ( $n=12$ ) [Figura

2]. La mayoría de la población tuvo tabaquismo y etilismo positivo. Del total de la población, la mayoría (23 pacientes) tuvo índice CURB-65 grado 3, seguido por grado 2 (20), grado 1 (10), grado 4 (9), grado 0 (3) y grado 5 (un paciente) [Figura 3]. Los pacientes que tuvieron neumonía severa y disfunción endotelial cursaron con índice CURB-65 mayor.

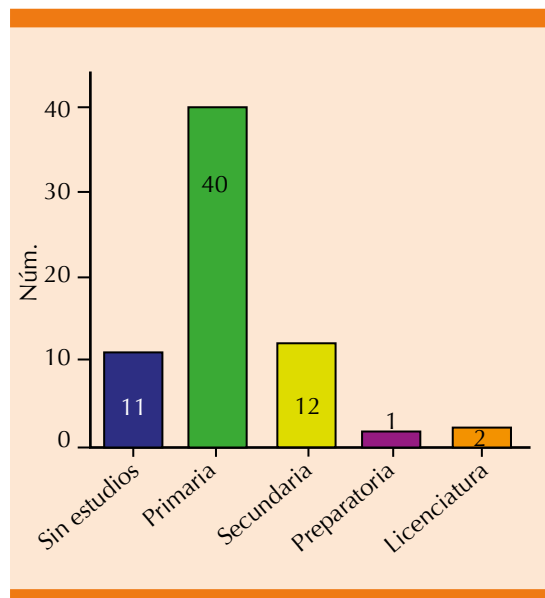
Se determinó la asociación entre disfunción endotelial y severidad de la neumonía por medio de una tabla de contingencia y calculando el valor de  $\chi^2$ , con lo que se obtuvo el valor de p, que resultó menor de 0.0001 (Cuadros 4 y 5). También se obtuvo el valor de la razón de momios y su intervalo de confianza para evaluar el riesgo que la disfunción endotelial le confiere a la severidad en la neumonía adquirida en la comunidad (Cuadro 6). Se compararon las medias del valor de procalcitonina entre el grupo de pacientes que tuvieron neumonía severa (5.1 ng/mL) vs el grupo que no la tuvo (0.9 ng/mL), mediante la prueba t de Student para muestras independientes (Cuadros 7 y 8).

### DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, con base en los datos numéricos y figura gráfica, así como el cuadro de contingencia, reportan que un índice tobillo-brazo elevado se asocia con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, en México, y en todo el mundo, aún no existe un estudio que demuestre un índice tobillo-brazo elevado, esté o no relacionado con el grado de disfunción endotelial, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Entre las limitaciones de nuestro estudio está el hecho de haberlo realizado en una sola unidad hospitalaria y de tener diseño transversal. Nuestro estudio reportó que la disfunción endotelial medida por el índice tobillo-brazo aumenta el riesgo de que la neumonía adquirida en la comunidad sea de mayor gravedad para el paciente.

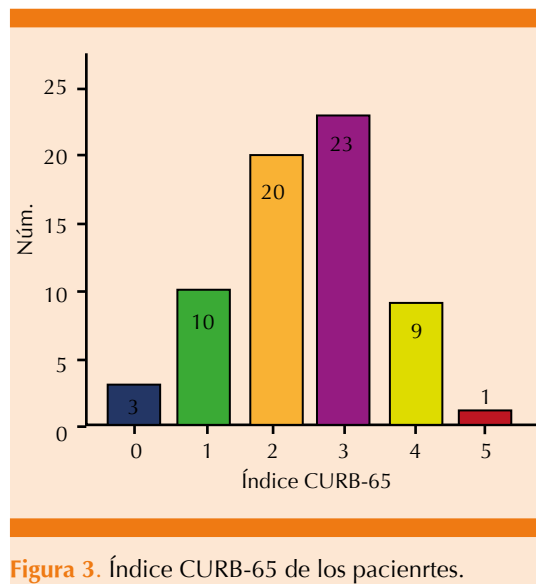
**Cuadro 3.** Parámetros bioquímicos

|                         | n  | Mínimo | Máximo | Media   | Desviación típica |
|-------------------------|----|--------|--------|---------|-------------------|
| Edad                    | 66 | 19     | 100    | 53.38   | 20.752            |
| Índice CURB-65          | 66 | 0      | 5      | 2.42    | 1.096             |
| Glucosa                 | 66 | 82     | 350    | 154.33  | 69.370            |
| Urea                    | 66 | 19.2   | 272    | 60.236  | 46.0420           |
| Bun                     | 66 | 9.0    | 127    | 29.127  | 21.5345           |
| Creatinina              | 65 | 0.4    | 4.3    | 1.261   | 0.7783            |
| Leucocitos              | 66 | 1.9    | 43     | 18.044  | 6.9645            |
| Neutrófilos             | 66 | 1.5    | 32.1   | 15.930  | 6.6615            |
| Linfocitos              | 65 | 0.2    | 9.1    | 1.269   | 1.2204            |
| HB                      | 66 | 9.1    | 18.1   | 13.262  | 1.9824            |
| HTO                     | 66 | 26.6   | 50     | 39.582  | 5.5647            |
| VCM                     | 66 | 75.9   | 100    | 88.688  | 5.3595            |
| HCM                     | 66 | 23.3   | 45     | 32.583  | 3.6980            |
| Plaquetas               | 66 | 55.2   | 673    | 247.697 | 106.5328          |
| Procalcitonina (ng/mL)  | 66 | 0.2    | 15.5   | 2.995   | 4.2323            |
| Días de hospitalización | 65 | 7      | 35     | 16.26   | 6.711             |
| n válido (según lista)  | 64 |        |        |         |                   |

**Figura 2.** Escolaridad de los pacientes.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio se incluyeron 66 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la

**Figura 3.** Índice CURB-65 de los pacientes.

comunidad; la mayoría era del género masculino. La mayoría de los pacientes tuvieron índice CURB-65 grado III (23 pacientes), seguido por grado II (20). Se encontró que los pacientes que padecieron neumonía severa cursaron con índi-

Cuadro 4. Contingencia del índice tobillo-brazo-DIC \* índice de severidad de la neumonía-DIC

| Recuento                 |                           | Índice de severidad de la neumonía-DIC |           | Total |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-----------|-------|
|                          |                           | Severo                                 | No severo |       |
| Índice tobillo-brazo-DIC | Disfunción endotelial     | 16                                     | 1         | 17    |
|                          | Sin disfunción endotelial | 17                                     | 32        | 49    |
| Total                    |                           | 33                                     | 33        | 66    |

DIC: dicotomizado; \* separa las dos variables para la asociación.

ce CURB-65 de mayor grado, en comparación con los que no tuvieron neumonía severa, y los pacientes que padecieron disfunción endotelial cursaron con índice CURB-65 de mayor grado, en comparación con los que no tuvieron esta afección. Se encontró asociación entre la disfunción endotelial medida por el índice tobillo-brazo y la severidad de la neumonía, evaluada por el índice de severidad de la neumonía, de manera estadísticamente significativa, con valor de p menor de 0.0001. Se obtuvo un valor de razón de momios de 30.1 (intervalo de confianza 95%, de 3.6 a 246.9), lo que implica

Cuadro 5. Asociación entre disfunción endotelial y severidad de la neumonía por medio del valor de  $\chi^2$

|                                         | Valor               | gL | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
|-----------------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| $\chi^2$                                | 17.827 <sup>a</sup> | 1  | 0.000                                |                                  |                                   |
| Corrección por continuidad <sup>b</sup> | 15.529              | 1  | 0.000                                |                                  |                                   |
| Razón de verosimilitudes                | 20.627              | 1  | 0.000                                |                                  |                                   |
| Estadístico exacto de Fisher            |                     |    |                                      | 0.000                            | 0.000                             |
| Asociación lineal por lineal            | 17.557              | 1  | 0.000                                |                                  |                                   |
| n de casos válidos                      | 66                  |    |                                      |                                  |                                   |

<sup>a</sup> significa que ninguna de las cuatro casillas de la tabla de 2x2 tiene una frecuencia mínima esperada inferior a 5.  
<sup>b</sup> significa que fue calculado sólo para una tabla de 2x2 o tabla de contingencia.

Cuadro 6. Estimación de riesgo

|                                                                                      | Valor  | Intervalo de confianza 95% |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|----------|
|                                                                                      |        | Inferior                   | Superior |
| Razón de las ventajas para ITB-DIC (disfunción endotelial-sin disfunción endotelial) | 30.118 | 3.673                      | 246.975  |
| Para la cohorte PSI-DIC= severo                                                      | 2.713  | 1.815                      | 4.056    |
| Para la cohorte PSI-DIC= no severo                                                   | 0.090  | 0.013                      | 0.610    |
| n de casos válidos                                                                   | 66     |                            |          |

ITB-DIC: índice tobillo-brazo dicotomizado; PSI-DIC: índice de severidad de la neumonía dicotomizado.

Cuadro 7. Estadísticas de grupo

|                      | PSI-DIC   | n  | Media | Desviación típica | Error típico de la media |
|----------------------|-----------|----|-------|-------------------|--------------------------|
| Procalcitonina ng/mL | Severo    | 33 | 5.127 | 5.0540            | 0.8798                   |
|                      | No severo | 33 | 0.864 | 1.2116            | 0.2109                   |

PSI-DIC: índice de severidad de la neumonía dicotomizado.

que padecer disfunción endotelial representa un riesgo 30 veces mayor de padecer neumonía severa, en comparación con los que no tienen disfunción endotelial. También se encontró que

Cuadro 8. Prueba de muestras independientes

|                      |                                    | Prueba de Levene para la igualdad de variancias |       | Prueba T para la igualdad de medias |      |                  |                      |                               |                                               |          |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------|------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|----------|
|                      |                                    | F                                               | Sig.  | t                                   | gl   | Sig. (bilateral) | Diferencia de medias | Error típico de la diferencia | 95% intervalo de confianza para la diferencia |          |
|                      |                                    |                                                 |       |                                     |      |                  |                      |                               | Inferior                                      | Superior |
| Procalcitonina ng/mL | Se asumieron variancias iguales    | 67.936                                          | 0.000 | 4.713                               | 64   | 0.000            | 4.2636               | 0.9047                        | 2.4562                                        | 6.0710   |
|                      | No se asumieron variancias iguales |                                                 |       | 4.713                               | 35.7 | 0.000            | 4.2636               | 0.9047                        | 2.4282                                        | 6.0991   |

los pacientes que cursan con neumonía severa evaluada por el índice de severidad de la neumonía tienen concentración de procalcitonina mayor a los que padecieron neumonía no severa, de manera estadísticamente significativa, con valor de  $p$  menor de 0.0001. Entre las perspectivas, se plantea diseñar nuevo estudios prospectivos, multicéntricos, con mayor tamaño de muestra, para determinar con más precisión la asociación entre las variables evaluadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with hospital acquired ventilador associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Falsey A. Community-acquired viral pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23(3):535-52, vi.
- Luftfiyya Mn Henley. Diagnosis and treatment of community acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2006;73:442-450.
- Mendell LA, et al. Infectious Disease Society of American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:27-72.
- Mylotte JM. Nursing home associated pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23:553-65, vi-vii.
- Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002;82:521-533.
- Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 2012;20:825-852.
- Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1397-1406.
- Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2012;2:8.
- Aderem A, Smith KD. A systems approach to dissecting immunity and inflammation. *Semin Immunol* 2004;16:55-67.
- de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, Díaz D, et al. Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Eur J Intern Med* 2013;2:132-138. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.009.
- Südhoff T, Wehmeier A, Arning M, Bauser U, et al. Increases of sICAM-1 during neutropenic pneumonia in leukemic patients. *Leukemia* 1997;11:346-351.
- Contreras F, Rivera M, Vázquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Human Hyperten* 2010;14:20-25.
- Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly* 2010;140:13122.
- Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, RodríguezC, Padró T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006;6:439-456.