

EPOC

y enfermedad cardiovascular

X. Pena, E. Van Den Eynde, E. Mena y J. Recio
Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e inflamación sistémica

En España, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema de salud pública. Por un lado, presenta una tasa global de prevalencia de 33 casos por 100.000 habitantes que se incrementa hasta 176 casos por 100.000 habitantes mayores de 75 años. Es una de las principales causas de morbilidad y es una de las enfermedades que mayor coste económico genera en los sistemas de salud de los países desarrollados. A todo ello se añade el hecho de que en la actualidad representa la quinta causa de muerte en nuestro país. De hecho, aunque se está constatando un descenso de mortalidad por problemas cardiovasculares y cerebrovasculares, la mortalidad por EPOC aumentó un 71% entre 1966 y 1995. Diferentes estudios clínicos indican que la cardiopatía isquémica (CI) es una causa de muerte en los pacientes con EPOC frecuentemente infraestimada¹⁻³. De esta manera, si la enfermedad cardiovascular (ECV) arterioesclerótica sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental y la EPOC es un factor de riesgo significativo en la presentación de las complicaciones agudas de este proceso, ¿puede el componente sistémico de la EPOC participar en la patogenia de las enfermedades vasculares? No existe una respuesta satisfactoria en la actualidad, aunque grandes estudios poblacionales sugieren que los pacientes con EPOC tienen entre 2 y 3 veces más riesgo de mortalidad cardiovascular y que no sólo puede ser atribuido al hecho de compartir el tabaquismo como uno de los factores etiológicos causales⁴⁻⁶.

De hecho, se postula que el deterioro en la función pulmonar es un factor de riesgo de mortalidad cardíaca de importancia similar a los niveles de colesterol total⁷. Varias líneas de investigación sugieren que la inflamación contribuye al proceso de aterosclerosis^{8,9}. Por ejemplo, incrementos en los niveles de la proteína C reactiva (PCR) representan un factor de riesgo para la ECV. En este contexto, la EPOC representa una enfermedad inflamatoria y se han observado aumentos en los niveles de PCR en estos enfermos. Esta actividad inflamatoria podría explicarse por la producción de citocinas inflamatorias por el pulmón (por ejem-

plo la interleucina 6) que podría conducir a un estado de hipercoagulabilidad predisponente a trombosis; pero además, la liberación de citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos podría predisponer a la ruptura de la placa de ateroma⁸.

Recientemente, Sin y Man¹⁰ describen un vínculo entre la EPOC y la ECV ligado al componente inflamatorio sistémico en estos pacientes, demostrando la presencia de inflamación sistémica en pacientes con reducción del flujo respiratorio leve o moderada. En este estudio se resalta la importancia del incremento en las concentraciones séricas tanto de la PCR como del fibrinógeno, y debido a que los corticoides orales o inhalados reducen los niveles de PCR se podría justificar el uso de fármacos antiinflamatorios.

Reconociendo que existe una interrelación entre la enfermedad pulmonar y la cardíaca y que están relacionadas fisiopatológicamente, ¿qué recomendaciones se pueden hacer al clínico que trata habitualmente a estos enfermos? Habitualmente las indicaciones serán las mismas, es decir, combatir la obesidad, identificación y tratamiento de la hipertensión arterial y de la hipercolesterolemia, etc. La tabla 1 muestra los factores de riesgo que deben ser considerados en los pacientes con EPOC. Sin embargo, existen algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta. Por ejemplo, a pesar de que la obesidad es un claro factor de riesgo vascular, en el caso de los pacientes con EPOC esta relación es más compleja. Para los pacientes con EPOC la mortalidad es mayor con el descenso de peso¹¹. Las razones no están bien establecidas; se sugiere que la pérdida de peso está mediada por las citocinas inflamatorias, en concreto el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Esta citocina es un potente inductor de apoptosis de algunas células, pero su papel sobre las anomalías que se han observado en los pacientes con EPOC no está bien establecido.

Como conclusión hay que señalar que en la actualidad existen indicios de que la EPOC es un factor de

TABLA 1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cardiopatía isquémica

Comparten factores etiológicos y pronósticos
Controlar la calidad de las pruebas diagnósticas
No retirar BB y/o agonistas beta en pacientes estables
Utilizar BB cardiosselectivos
Utilización prudente de agonistas beta inhalados según los síntomas
Empleo de beta 2 agonistas de larga duración

BB: bloqueadores beta adrenérgicos.

Correspondencia: J. Recio.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona.

Correo electrónico: jrecio@vhebron.net

riesgo cardiovascular, y que con un mejor conocimiento de la patogenia y actuando sobre el componente inflamatorio se podría modificar el riesgo de desarrollar complicaciones y/o reducir su mortalidad.

Es por ello que a lo largo de esta revisión se analizará la relación de la EPOC con otras ECV, intentando esclarecer aquellos hechos diferenciales que pueden originar confusión cuando coexisten estas patologías.

EPOC y cardiopatía isquémica

Introducción

La asociación de CI como factor comórbido de un paciente afecto de EPOC en el mundo occidental es muy frecuente, ya que comparten factores predisponentes como el tabaco o la predilección por la población de mayor edad.

Es por lo tanto imprescindible referirse a esta asociación que es un factor causal fundamental de muchas muertes en nuestro medio, ocupando altos puestos en esta macabra clasificación, los primeros si eliminamos la patología oncológica.

Epidemiología y etiología

Nadie discute ya la asociación causal del tabaco con la enfermedad coronaria y la EPOC, pero con características diferenciales. Los datos epidemiológicos sugieren que el 80% de los pacientes afectados de EPOC deben su enfermedad principalmente al tabaco, aunque asociado a factores individuales, ya que sólo entre la quinta y la cuarta parte de los fumadores desarrollan EPOC. En cuanto a la CI, el consumo de tabaco es muy importante en la aparición de la enfermedad, siendo un factor de riesgo mayor tan destacado como la edad y mejorando su pronóstico con el abandono de este hábito, llegando tras 2 años a igualar las cifras de no fumadores en incidencia y supervivencia en su mismo rango de edad, sexo y comorbilidades.

La presencia de EPOC como diagnóstico es un predictor de aparición de eventos cardiovasculares (doble de riesgo en 3 años), siendo esta asociación más importante en los menores de 65 años⁴. Además, los enfermos con EPOC presentan un índice de reingresos más alto y una mayor mortalidad intrahospitalaria⁵, así como una más elevada mortalidad por causas cardiovasculares (19 por mil personas/año), que llegan a superar en estos pacientes a las causas respiratorias (15 por mil personas/año)⁶.

Cuando se someten a cirugía de revascularización o a procedimientos percutáneos, los pacientes con EPOC, por sí solos, y sobre todo si existen otras comorbilidades como diabetes mellitus (lo cual es muy frecuente), tienen peor pronóstico a corto y largo plazo en cuanto a supervivencia y reaparición de eventos isquémicos^{12,15}.

Ambas, la EPOC y la CI aumentan su incidencia conforme aumenta la edad de los individuos. Asociado al envejecimiento global de la población en nuestro medio,

nos encontramos con mayor frecuencia a este tipo de enfermos, por lo que se requiere una mayor comprensión de su potenciación y de las posibles interacciones medicamentosas en su tratamiento conjunto. En un intento de ampliar el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades, y a la sombra de los hallazgos observados en el estudio del síndrome metabólico, se ha sugerido que los efectos inflamatorios locales o sistémicos pueden tener efectos en el endotelio y a su vez ser factor adyuvante en la aparición de CI¹⁶⁻¹⁸, existiendo en los pacientes con EPOC más evolucionada un incremento de PCR, leucocitos, plaquetas y fibrinógeno. Esta disfunción endotelial empeoraría durante las reagudizaciones, según mediciones de la regulación del tono vascular a través del óxido nítrico (NO)¹⁹. A todo ello se debe añadir que algunos estudios han demostrado que en los enfermos con EPOC no se encuentra un patrón lipídico más aterogénico (LpA, Apo-B100, colesterol HDL, colesterol LDL) que en los controles²⁰.

Evaluación de la patología

En un paciente con EPOC y fumador (o exfumador) debemos investigar si su clase funcional habitual se debe a patología respiratoria o cardíaca. Debemos insistir en preguntar a propósito de la disnea que presentan, ya que no con poca frecuencia ésta puede aparecer como un equivalente anginoso, o bien padecer una angina clara, siendo el ahogo o la disnea el síntoma que refiere, debido a las dificultades para expresarse. Es importante conocer cuál de estas dos patologías le produce mayor incapacidad funcional para conseguir adaptar correctamente el tratamiento y maximizar los resultados.

Ocasionalmente la disnea de ejercicio de un paciente con EPOC se puede enmascarar en el momento de realizar pruebas diagnósticas (ergometría, tomografía computarizada por emisión de fotones simples [SPECT] miocárdico) la aparición de patología isquémica, especialmente cuando estas pruebas deben finalizarse por disnea (por ejemplo un paciente de una reagudización temporal durante la prueba). Por este motivo es conveniente la comprobación previa a este tipo de exploraciones que no haya cambiado la clase funcional.

El empeoramiento de la hipoxia, común en los pacientes afectados de EPOC, puede desenmascarar una enfermedad coronaria o agudizar la conocida previamente, lo que modifica el tratamiento, al tener una causa tratable de inestabilización. Si además el síndrome coronario agudo (SCA) genera fallo cardíaco (Killip II, III y IV) las complicaciones para el enfermo aumentan y su supervivencia se reduce.

Conviene tener presente, por lo tanto, que ambas enfermedades pueden generar un círculo vicioso que es necesario romper, sobre todo durante las reagudizaciones en los pacientes que padezcan de ambos procesos.

La presencia de coronariopatía del árbol derecho puede determinar una mayor predisposición a la dilatación del ventrículo derecho ante el aumento de presiones pulmonares, frecuente en la EPOC evolucionada, condicionando la aparición de *cor pulmonale*²¹.

Modificación de las pruebas diagnósticas

Para el diagnóstico y seguimiento de los enfermos de EPOC, la espirometría y la gasometría son pruebas fundamentales, pero para ayudarnos en el tratamiento convendría realizar una prueba broncodilatadora, para lo cual no debe detenernos que el paciente padezca de CI, sobre todo si está bien controlada, ya que ofrecerá datos importantes de cara al tratamiento, y la posibilidad de que desencadenemos un SCA es muy baja, siendo los estudios que se han realizado hasta la fecha contradictorios en los resultados²²⁻²⁵.

Sabemos desde 1993 que no se ha encontrado asociación con beta agonistas y el riesgo de arritmias, incluso en pacientes afectos de CI²⁶, y que el sabutamol no genera más eventos cardíacos (arritmias, SCA o alteraciones de frecuencia cardíaca)²⁷.

La validez de las pruebas funcionales cardíacas variará según la capacidad de realizar esfuerzo del individuo, y como antes se explicaba, cabe descartar la presencia de reagudizaciones de la EPOC.

Ante el deterioro de la clase funcional, se puede recurrir al uso de dipiridamol en la SPECT, como generador de estrés miocárdico, con la finalidad de determinar la presencia de isquemia. En los pacientes con EPOC esta sustancia desencadena con frecuencia (30-40%) disnea, que se acompañan de descensos en el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) de más del 15%, que revierten con aminofilina endovenosa²⁸. La práctica de la misma, por lo tanto, estará contraindicada en pacientes con Peak-Flow inferior a 400 ml tras tratamiento broncodilatador, o con saturación de oxígeno inferior al 85%, o con frecuencia respiratoria superior a 18 respiraciones por minuto en reposo²⁹.

Tratamiento de la reagudización de la EPOC

En pacientes afectos de CI, al igual que en el resto de los pacientes, debemos encontrar un desencadenante para la reagudización y corregirlo mediante el tratamiento oportuno (bronquitis aguda, insuficiencia cardíaca [IC], rinoфарингит, etc.). Lo más importante es corregir la hipoxemia, con cuidado en los pacientes con tendencia a la hipercapnia, para evitar complicaciones, que podrían corresponder a un SCA.

Una vez corregida la hipoxemia, según lo permita la situación del paciente, no deberemos discontinuar los tratamientos antianginosos del paciente bien controlado crónicamente, a no ser que exista una contraindicación aguda para que el paciente los reciba: hipotensión sintomática o shock séptico, IC severa o alteraciones del ritmo cardíaco (ritmo nodal, bloqueo auriculoventricular).

Como se ha comentado previamente, existen estudios contradictorios que indican que los agonistas beta inhalados no tienen un efecto arritmogénico, y que si favorecen la aparición de un SCA es siempre en pacientes que no tomaban previamente agonistas beta, y que no estaban recibiendo bloqueadores beta adrenérgicos (BB) ni esteroides inhalados²²⁻²⁷. En un intento de ofre-

cer alguna explicación, algunas conclusiones de estos mismos estudios postulan que la dosis puede ser importante: debería iniciarse el tratamiento con agonistas beta en dosis moderadas e ir incrementándolo si no existiese buena respuesta, aunque probablemente corregir la hipoxemia sea el factor más importante para evitar complicaciones. Además, debe recordarse que los inhaladores en la mayor parte de los pacientes con EPOC, debido a la lesión estructural del alveolo, posean una capacidad reducida de absorción a este nivel. No hay estudios realizados con fármacos anticolinérgicos con respecto al incremento o disminución de incidencia de SCA, por lo que ante el uso generalizado de los mismos se pueden considerar como seguros hasta que aparezcan nuevas evidencias.

Tratamiento del síndrome coronario agudo en la EPOC

Es similar al tratamiento en cualquier enfermo, pero deberá tenerse en cuenta el hecho de que fisiopatológicamente el tratamiento con BB (con evidencia demostrada de disminución en términos de morbi-mortalidad), podría actuar antagonizando los receptores beta-2 del bronquio empeorando los síntomas respiratorios.

Diversos estudios han demostrado que, así como los BB no cardiosselectivos como atenolol³⁰ y probablemente propranolol empeoran los parámetros espirométricos y la clase funcional, los BB cardiosselectivos como bisoprolol, carvedilol o esmolol no producen reagudización de su EPOC ni empeoran los resultados de las pruebas funcionales respiratorias³⁰⁻³⁶. Dado que su efecto beneficioso ha sido ampliamente demostrado, deben ser prescritos para una correcta praxis si no existe una contraindicación absoluta y la EPOC no lo es. Con respecto al diagnóstico bioquímico, hay que destacar que la exacerbación de la EPOC puede elevar *per se* los niveles plasmáticos de las troponinas³⁷, sin elevar los niveles de creatinkinasa isoforma MB masa (CPK-MB), lo que debe tenerse en cuenta en el estudio de disnea de una semana de evolución, ya que el infarto agudo de miocardio (IAM) subagudo puede dar este patrón de alteración de biomarcadores.

Tratamiento del paciente estable

Los pacientes afectos de ambas patologías deben realizar tratamiento para ambas como si existieran de manera independiente. Si existe una buena tolerancia a los BB cardiosselectivos deben continuarse aunque exista reagudización de la EPOC. Los BB tienen una eficacia demostrada aumentando la supervivencia y en ausencia de episodios coronarios. Para minimizar la presentación de complicaciones con el inicio del tratamiento con BB, este debe iniciarse con BB cardiosselectivos, en dosis bajas y con progresión gradual. Si apareciese intolerancia al tratamiento se puede superar disminuyendo la dosis y aumentarla gradualmente de manera más espaciada.

TABLA 2

Diagnóstico diferencial entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca

EPOC	Insuficiencia cardíaca
Datos de la historia clínica	
40 paquetes tabaco/año Exposición ocupacional-ambiental Disnea progresiva y persistente con exacerbaciones Ortopnea de inicio precoz Tos y expectoración crónicas	Historia de DM, CI, HTA Disnea de esfuerzo Disnea paroxística nocturna Tos nocturna Ortopnea más tardía
Exploración física	
Hiperinsuflación del tórax: tórax en tonel, percusión timpánica Sibilantes Disminución del murmullo vesicular Espiración alargada	Ingurgitación yugular Edemas S3 galope Crepitantes finos en las bases Desplazamiento del impulso apical
Exploraciones complementarias	
Radiografía de tórax: signos de atrapamiento aéreo (aumento del espacio retroesternal, aplanamiento diafragmático, horizontalización de las costillas) PFR Poliglobulia	Radiografía de tórax: cardiomegalia, signos de redistribución vascular ECG: arritmias, hipertrofia de ventrículo izquierdo, signos de isquemia Ecocardiograma BNP

DM: diabetes mellitus; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; ECG: electrocardiograma; BNP: péptido natriurético cerebral.
Fuente: referencias 41-44.

Los calcioantagonistas y los nitratos no presentan ningún tipo de contraindicación, postulándose un discreto efecto beneficioso de los antagonistas del calcio sobre el músculo bronquial que es clínicamente poco relevante.

Deben utilizarse con precaución con los salicilatos en los pacientes que presenten algún tipo de hiperreactividad bronquial, sustituyéndose si es posible por otros antiagregantes no salicílicos.

En cuanto al efecto del tratamiento de la EPOC sobre la patología coronaria, los esteroides inhalados u orales, los anticolinérgicos y los leucotrienos no modifican el curso de la cardiopatía. Los agonistas de los receptores beta de corta duración no parecen tener efecto en un paciente que no presenta mayor hipoxemia de la habitual, y su discontinuación podría favorecer la aparición de angina por empeoramiento de la oxigenación tisular secundaria a una alteración de la función respiratoria; de manera que en un paciente estable no se recomienda sustituirlos. En cuanto a los agonistas beta de larga duración, se ha sugerido que aumentan la morbilidad cardiovascular a largo plazo. Se espera que los resultados del estudio TORCH añadan nuevas perspectivas a esta cuestión.

EPOC e insuficiencia cardíaca

Introducción

La ECV constituye un importante factor de comorbilidad en los pacientes con EPOC, y diversos estudios han sugerido un aumento del riesgo de ingreso hospitalario y de muerte por ECV en pacientes con EPOC

en comparación con los pacientes control³⁸. Incluso las ECV fueron responsables de un mayor número de ingresos que la EPOC en sí misma. Entre las ECV, la IC representaba la causa más frecuente de hospitalización y la CI la causa de un mayor número de defunciones. Todo esto sugiere que en pacientes con EPOC los factores de riesgo cardiovascular deberían ser monitorizados y tratados con especial cuidado³⁹. Ya se ha comentado antes, pero es necesario insistir en el recuerdo de que el tabaco es un importante factor de riesgo para las ECV y supone el factor predictor más importante para la EPOC. Otros mecanismos potenciales para el incremento del riesgo de ECV en la EPOC ya revisados con anterioridad son la inflamación sistémica, los fármacos simpaticomiméticos y anticolinérgicos que pueden aumentar la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y favorecer las arritmias, la hipoxemia que puede contribuir a episodios de angina, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular. La hiperventilación y la alcalosis respiratoria pueden contribuir a arritmias cardíacas^{40,41}.

Diagnóstico

Distinción de la causa de disnea

La disnea constituye el síntoma más frecuente en la EPOC, suele desarrollarse de forma progresiva y puede percibirse de forma muy diferente en pacientes con la misma limitación al flujo aéreo. En pacientes en los que coexisten múltiples causas potenciales de disnea en ocasiones puede ser difícil diferenciar cuál es la causa primaria de la clínica. La tabla 2 recoge las carac-

TABLA 3
Clasificación GOLD de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁴⁴

Estadio I	Leve	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ < 80% del teórico
Estadio II	Moderado	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ 50-79% del teórico
Estadio III	Grave	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ 30-50% del teórico
Estadio IV	Muy grave	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ < 30% o < 50% con IR crónica

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IR: insuficiencia respiratoria.
Fuente: *Global strategy for...*⁴⁴.

terísticas más relevantes en el diagnóstico diferencial de la disnea y en las tablas 3 y 4 la clasificación funcional de los pacientes con EPOC y con IC.

Por todo ello, es difícil establecer un correcto diagnóstico, por lo que en la actualidad se están buscando nuevas herramientas diagnósticas. Así, las concentraciones plasmáticas de ciertos péptidos natriuréticos y sus precursores (BNP y fragmento N terminal del proBNP [NT-proBNP]) son útiles para el diagnóstico de IC y se correlacionan tanto con la respuesta al tratamiento como con el pronóstico a corto y medio plazo^{45,46}. Su determinación está disponible en múltiples centros en la práctica clínica y la mayor evidencia de su utilidad es en el diagnóstico de la causa de disnea aguda. Una concentración baja/normal (inferior a 125 pg/dl NT-proBNP o 100 pg/dl BNP) en un paciente sin tratar indica que existen pocas probabilidades de que la IC sea la causa subyacente de los síntomas, usando como punto de corte 100 pg/dl BNP la sensibilidad y especificidad se han estimado en 90 y 76% respectivamente^{46,47}.

Existen otras situaciones clínicas que aumentan los niveles plasmáticos de los péptidos natriuréticos pero no hasta los niveles que se observan en la IC y que se reflejan en la tabla 5^{41,45,46}.

En algunos casos puede ser muy difícil diferenciar la causa de la disnea, pudiéndose recurrir a las pruebas de esfuerzo con consumo de oxígeno que ayudan a diferenciar si la limitación está a nivel pulmonar o cardíaco mediante la monitorización del gasto cardíaco, electrocardiograma, tensión arterial, saturación de oxígeno, consumo de oxígeno y emisión de CO₂⁴⁸.

TABLA 4
Clasificación de la New York Heart Association de la Insuficiencia cardíaca⁴⁵

Clase I	El ejercicio físico normal no causa síntomas
Clase II	Ligera limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, la actividad física normal provoca síntomas
Clase III	Acusada limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, cualquier actividad física provoca síntomas
Clase IV	Síntomas en reposo, cualquier actividad física agrava los síntomas

Fuente: Guías de la práctica clínica⁴⁵.

TABLA 5
Situaciones en las que aumentan los niveles de BNP y NT-proBNP

Cardíacas

Insuficiencia cardíaca
Disfunción diastólica
Síndromes coronarios agudos
HTA con HTVI
Valvulopatía
Fibrilación auricular

Extracardíacas

TEP
Hipertensión pulmonar
EPOC
Sepsis
Hipertiroidismo
Insuficiencia renal

HTA: hipertensión arterial; HTVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; TEP: tromboembolismo pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Aspectos a tener en cuenta en el manejo del paciente con EPOC e insuficiencia cardíaca

En general, el tratamiento de la IC es el mismo, presenten o no EPOC los pacientes. Si existen unas peculiaridades en el tratamiento que repasamos a continuación.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Se recomiendan dentro del tratamiento de primera línea en los pacientes con función sistólica ventricular deprimida, ya que mejoran la supervivencia, los síntomas y la capacidad funcional. Como efectos secundarios pueden provocar tos e hiperreactividad bronquial. Diversos estudios indican que la incidencia de estos efectos secundarios en pacientes con asma o EPOC es similar a la de la población sana, por tanto deben utilizarse siempre que estén indicados. En caso de intolerancia una alternativa válida son los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)^{45,49}.

Antagonistas del receptor de la angiotensina

Son una alternativa útil en los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Además se recomienda su uso conjuntamente con IECA, BB y diuréticos, en pacientes con IC avanzada (clases funcionales II-IV) de la *New York Heart Association* (NYHA) con disfunción sistólica para mejorar la supervivencia y la morbilidad⁴⁵.

Bloqueadores beta adrenérgicos

Están indicados en el tratamiento de todos los pacientes en clase II-IV de la NYHA con IC estable y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. Mejoran la clase funcional, disminuyen los ingresos y conducen a un menor agravamiento de la enfermedad⁴⁵.

A pesar de la evidencia de su beneficio en cuanto a morbilidad y mortalidad en pacientes con CI e IC, los BB clásicamente se consideran contraindicados en pacientes con asma o EPOC. Los BB cardioselectivos (atenolol, metoprolol, bisoprolol, etc.) han demostrado en diversos estudios no modificar el FEV₁ ni la respuesta al tratamiento con agonistas β_2 . Tampoco se ha demostrado que aumenten la incidencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC⁵⁰, por lo que deben administrarse siempre que estén indicados y sean bien tolerados, ya que el beneficio potencial supera el riesgo potencial de empeoramiento de la función pulmonar.

Antagonistas del calcio

No están indicados en el tratamiento de la IC debida a disfunción sistólica y están contraindicados conjuntamente con BB.

Diuréticos

Son esenciales para el tratamiento sintomático en la IC aguda y crónica, logrando una rápida mejoría de la clínica y un aumento de la capacidad de ejercicio⁴⁵. La utilización continua de diuréticos, fundamentalmente los diuréticos de asa, puede causar alcalosis metabólica, con el consiguiente aumento de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (PaCO₂), hecho que ha de tenerse en cuenta cuando se administren a un paciente con EPOC⁵¹. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden provocar hiperpotasemia y los diuréticos de asa y tiazídicos hipopotasemia.

Agonistas de los receptores β_2

Aunque el uso de agonistas β_2 se ha relacionado con un aumento de la incidencia de IC, arritmias cardíacas, CI y muerte súbita, no existe una evidencia suficiente para contraindicar su uso. Son necesarios estudios a largo plazo que evalúen la eficacia y seguridad de los β_2 agonistas en pacientes con EPOC e IC⁵². La estimulación de los receptores β_2 presentes en el músculo cardíaco provoca un efecto cronotrópico e inotrópico que puede precipitar arritmias cardíacas, aumentar el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco; de la misma manera en pacientes con historia previa de arritmias la utilización de β_2 agonistas puede exacerbarlas provocando IC.

Anticolinérgicos

Aunque un estudio ha descrito un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con bromuro de ipratropio, no existe evidencia suficiente para contraindicar su uso en pacientes con IC⁵³.

Glucocorticoides

No se recomiendan de forma estandarizada en el tratamiento de la EPOC estable. Las terapias a largo

plazo con corticoides inhalados han demostrado un beneficio en pacientes con EPOC grave-muy grave reduciendo la incidencia y la severidad de las exacerbaciones⁵⁴.

Metilxantinas

Debido al aumento de la frecuencia cardíaca que provocan, pueden precipitar arritmias e IC, por lo que han de ser utilizadas con cuidado.

Oxigenoterapia

El tratamiento con oxígeno domiciliario generalmente se introduce en el estadio IV (EPOC muy grave) en los pacientes que tengan una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) inferior a 55 mmHg o saturación arterial de oxígeno (SaO₂) inferior al 88%. En pacientes con hipertensión pulmonar, IC o policitemia se indicará oxigenoterapia con PaO₂ inferior a 60 mmHg. La oxigenoterapia domiciliar ha demostrado reducir la poliglobulia, el riesgo de hipertensión pulmonar, el *cor pulmonale* y las alteraciones neuropsicológicas y aumentar la supervivencia⁴⁴.

Ventilación mecánica no invasiva

En pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda la ventilación mecánica no invasiva reduce la necesidad de intubación, la acidosis y la PaCO₂ y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad⁴⁴. Pero es importante tener en cuenta que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hiperinsuflación pulmonar que puede causar compresión cardíaca, aumento de las resistencias vasculares pulmonares e impedir el llenado del ventrículo derecho⁵⁵.

EPOC y enfermedad tromboembólica

Aunque no hay datos precisos sobre la prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados por EPOC, parece que puede estimarse entre el 8 y el 25%⁵⁶⁻⁵⁸. Aunque la EPOC supone en sí misma una situación protrombótica con aumento de factores procoagulantes como antitrombina III, fibrinopéptido A, inhibidor del activador tisular del plasminógeno y beta tromboglobulina⁵⁹ se han buscado otros factores, además de la reducción de la actividad física, que aumenten el riesgo de enfermedad tromboembólica en estos pacientes. Los pacientes con EPOC que además presentan enfermedad tromboembólica previa, enfermedad tumoral maligna o descenso de la PaCO₂ de por lo menos 5 mmHg han demostrado un mayor número de eventos tromboembólicos con un riesgo relativo de 2,1⁵⁹. El tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular en pacientes ingresados por patología médica (incluida la agudización de la EPOC) ha demostrado una reducción de la mortalidad por embolia pul-

monar del 31%⁶⁰ comparada con placebo y del 45% en pacientes que requieren ventilación mecánica⁶¹. En cuanto a la profilaxis domiciliaria, no se ha demostrado una reducción ni de los eventos de enfermedad tromboembólica ni de la mortalidad global de enfermos con EPOC avanzada⁶².

La enfermedad tromboembólica se ha relacionado además con las agudizaciones de la EPOC. En un estudio prospectivo se diagnosticaron de embolia pulmonar uno de cada cuatro pacientes ingresados por agudización de la EPOC que no presentaban una causa clara de descompensación (infección respiratoria, esputo purulento, neumotórax, intervención iatrogénica) o bien que presentaban discrepancias entre clínica y hallazgos radiológicos⁵⁷. En este mismo estudio se identificó trombosis venosa profunda en el 51% de los pacientes con embolia pulmonar. Se añade a este hecho la dificultad de diagnóstico del embolismo pulmonar en pacientes con EPOC, dada la similitud de síntomas y signos y las alteraciones parenquimatosas propias de la EPOC que plantean dificultades de interpretación de las pruebas diagnósticas.

Ante estos datos podemos concluir que existe una indicación de profilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes ingresados por descompensación grave de la EPOC (no así por el momento en pacientes no ingresados) y que debemos pensar en la posibilidad de una embolia pulmonar en pacientes con agudización de la EPOC sin causa aparente.

En definitiva, ante la elevada frecuencia con que coexisten EPOC y ECV debemos prestar una especial atención a los hechos diferenciales que condicionan el diagnóstico y el tratamiento de estos enfermos y por tanto su pronóstico. El desarrollo de las líneas de investigación en el campo de la inflamación sistémica, entre otras, puede aportar nuevas luces en la patogenia y manejo de estos enfermos que permitan aumentar tanto su calidad de vida como su supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanseel AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Resp J*. 2003;22:809-814.
- Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol*. 1991;133:795-800.
- Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel JP. Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:571-6.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.
- Holgin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the US, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128(4):2005-11.
- Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-6.
- Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-5.
- Lobby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am Med J*. 2004;116Suppl6A:9S-16S.
- Yeh ETH. CRP as mediator of disease. *Circulation*. 2004;109:1111-4.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9.
- Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1991;46:691-9.
- Michalopoulos A, Geroloulanos S, Papadimitriou L, Papadakis E, Triantafyllou K, Papadopoulos K, et al. Mild or moderate chronic obstructive pulmonary disease risk in elective coronary artery bypass grafting surgery. *World J Surg*. 2001;25(12):1507-11.
- Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, Surgenor SD, Olmstead EM, Clough RA, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006;114 Suppl1:I430-4.
- Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival patients with coronary heart disease having percutaneous intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):649-51.
- Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):756-9.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9.
- Pinto-Plata VN, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61(1):23-8.
- Karoli NA, Rebrov AP, Iudakova IuN. Vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive lung diseases [Article in Russian]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2004;(4):19-23.
- Zarubina EG, Mishina EA, Osadchuk MA. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of combined cardiopulmonary diseases [Article in Russian]. *Klin Med (Mosk)*. 2006;84(5):31-4.
- Basilis S, Ferroni P, Vieri M, Cardelli P, Ceci F, Paradiso M, et al. Lipoprotein(a) serum levels in patients affected by chronic obstructive pulmonary disease. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):249-52.
- Gambi Pironero N, Torres Isidro MV, Castilla Miguel S, Balsa Breton MA, Penin FJ, Pey C. Ischemia of right ventricle and cor pulmonale [Article in Spanish]. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24(4):250-2.
- Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121(3):846-51.
- Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta-agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax*. 2003;58(1):43-6.
- Au DH, Lemaitre RN, Curtis JR, Smith NL, Psaty BM. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):827-30.
- Lemaitre RN, Siscovick DS, Psaty BM, Pearce RM, Raghunathan TE, Whitsett EA, et al. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. *Am J Med*. 2002;113(9):711-6.
- Seider N, Abinader EG, Oliven A. Cardiac arrhythmias after inhaled bronchodilators in patients with COPD and ischemic heart disease. *Chest*. 1993;104(4):1070-4.
- Rossinen J, Partanen J, Stenius-Aarniala B, Nieminen MS. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med*. 1998;243(5):361-6.
- Thurnheer R, Laube I, Kaufmann PA, Stumpe KD, Stammberger U, Bloch KE, et al. Practicability and safety of dipyridamole cardiac imaging in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(8):812-7.
- Shaffer J, Simbartl L, Render ML, Snow E, Chaney C, Nishiyama H, et al. Patients with stable chronic obstructive pulmonary disease can safely undergo intravenous dipyridamole thallium-201 imaging. *Am Heart J*. 1998;136(2):307-13.
- Kozlova LI, Aisanov ZR, Chuchalin AG. What is the danger of long-term application of beta blockers in patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease? *Ter Arkh*. 2005;77(3):18-23.
- 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;98(7):493-7.
- Glaab T, Weiss T. Use of beta blockers in cardiovascular diseases and bronchial asthma/COPD [Article in German]. *Internist (Berl)*. 2004;45(2):221-7.
- Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1950-6.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Respir Med*. 2003;97(10):1094-101.
- Ashrafian H, Violaris AG. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: The pro viewpoint. *Prim Care Respir J*. 2005;14(5):236-41.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003566.
- Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. 2004;16(3):212-5.
- Antonelli I, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributing to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
- Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640-6.

40. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr, DeLuise C. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: kaiser permanente medical care program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
41. Karnani NG, Reisliel GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71:1529-37.
42. Holleman DR Jr, Simel DL, Goldberg JS. Diagnosis of obstructive airways disease from the clinical examination. *J Gen Intern Med*. 1993;8:63-8.
43. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med*. 1993;94:188-96.
44. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2006).
45. Guías de la Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2005;58(9):1062-92.
46. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ*. 2006;175:611-7.
47. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010-7.
48. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211-77.
49. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(6):1058-67.
50. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective B-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine*. 2002;137:715-25.
51. Forteza-Rey J. Insuficiencia cardíaca y EPOC. *Insuficiencia Cardíaca. SEMI* 2005.
52. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of B-agonists in patients with asthma and COPD. A meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309-21.
53. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:339-9.
54. Desai TJ, Karlinsky JB. COPD: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. En: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky J, King TE editores. *Baum's text book of pulmonary diseases*. 7^a Ed Lippincott-Williams & Wilkins. 2004; 203-89.
55. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*. 2005;128:592-7.
56. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong TD Jr, Shigeoka JW. Venous thromboembolism in descompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123 (1):32-6.
57. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RFI. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res*. 2003; 112(4):203-7.
58. Tillie-Leblond I, Marquette C, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144:390-6.
59. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Inter Med*. 2002;41(3):181-5.
60. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1982;96:561-5.
61. Fraisse F, Holzapel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute descompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1109-14.
62. Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansotegui-Barrera E, Menendez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. Can home prophylaxis for venous thromboembolism reduce mortality rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Arch Bronconeumol*. 2006;42(3):130-4.