Comorbilidad digestiva y hepática en la EPOC

M. Fernández-Ruiz y J. M. Guerra-Vales

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema de salud de importancia creciente en nuestro medio, en el que se ha estimado una prevalencia para este trastorno del 9,1% en la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años¹. La comorbilidad en los pacientes afectados de EPOC disminuye de forma significativa su calidad de vida relacionada con la salud² e incrementa su mortalidad^{3,5}, además de constituir un factor de riesgo independiente para el ingreso hospitalario motivado por la exacerbación de su sintomatología respiratoria⁶. En este contexto, el estudio específico de la vinculación entre la EPOC y diversas entidades hepáticas y gastrointestinales ha merecido una atención hasta cierto punto marginal, en comparación con otras formas de comorbilidad. No obstante, son numerosos los trabajos que demuestran su relevancia en el manejo clínico y el curso evolutivo de estos pacientes. Por ejemplo, el estudio de Antonelli Incalzi et al³, que incluyó de forma prospectiva a 270 sujetos con EPOC sometidos a un seguimiento de tres años y medio, comunicó la presencia de hepatopatía crónica en 17 de ellos (6% del total) y demostró que su diagnóstico se asociaba de forma significativa a una menor supervivencia tras el alta hospitalaria por exacerbación (1,45 frente a 3,11 años, $p = 0,033$). En una cohorte histórica de 128 pacientes españoles con EPOC sometidos a oxigenoterapia crónica domiciliar, la comorbilidad y el índice de masa corporal (IMC) actuaron como predictores independientes de mortalidad por todas las causas; los autores describen la existencia de hepatopatía crónica y úlcera péptica en el 7 y el 2% de los participantes, respectivamente⁴. Otro estudio², también en nuestro medio, determinó la calidad de vida relacionada con la salud en un amplio grupo de pacientes con EPOC ($n = 321$), poniéndola en relación con su clase funcional y el número de comorbilidades asociadas; entre sus resultados, destaca que hasta el 19% de los miembros de la cohorte había recibido previamente el diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica.

La presente revisión pretende actualizar la evidencia científica disponible en relación con algunas de las comorbilidades digestivas de la EPOC que se han hecho merecedoras de un mayor esfuerzo investigador, bien sea por lo novedoso de su nexo fisiopatológico, su elevada prevalencia o sus potenciales implicaciones en la práctica clínica habitual.

EPOC y *Helicobacter pylori*

La vinculación entre la EPOC y la enfermedad ulcerosa péptica había sido sugerida años antes de la identificación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como principal agente etiológico de esta última. Varios estudios epidemiológicos antiguos estimaron una prevalencia de bronquitis crónica en pacientes con úlcera péptica entre dos y tres veces superior a la de los controles sanos sin antecedente ulceroso^{7,8}. Este exceso de riesgo para el desarrollo de patología respiratoria fue inicialmente atribuido al consumo de tabaco como probable nexo etiopatogénico común⁹. El descubrimiento del *H. pylori* como colonizador habitual de la mucosa gastroduodenal, y su papel activador de una respuesta inflamatoria sostenida con liberación sistémica de citocinas, como las interleucinas 1 (IL-1), IL-6, IL-8 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), modificó éste y otros planteamientos fisiopatológicos¹⁰. Así, en los últimos años han sido aportados a la literatura numerosos estudios epidemiológicos, muchos de ellos con importantes limitaciones metodológicas, que sugieren algún tipo de asociación causal entre la infección por *H. pylori* y un amplio espectro de patologías extradigestivas, como la enfermedad coronaria, la migraña, el fenómeno de Raynaud o la trombocitopenia autoinmune (tabla 1)¹¹.

En el curso de esta línea de investigación han sido involucradas diversas patologías respiratorias, que van desde la tuberculosis pulmonar o el asma bronquial hasta el cáncer de pulmón^{12,13}. Se ha postulado que el proceso inflamatorio crónico de la vía aérea, presumiblemente desencadenado por el *H. pylori* a través de una respuesta inmune incrementada, podría subyacer en el desarrollo de broncopatías obstructivas¹⁴, en forma tanto de bronquiectasias¹⁵ como de EPOC. En 1999 Caselli et al¹⁶ demostraron, sobre una cohorte de 60 pacientes italianos con criterios clínicos de bronquitis crónica, una seroprevalencia de infección por *H. pylori* del 81,6%, frente al 57,9% de los controles sanos apareados por edad y clase social ($p = 0,008$); el análisis multivariante mediante regresión logística confirmó este incremento del riesgo de desarrollar bronquitis crónica entre los infectados por *H. pylori* (odds ratio [OR] = 3,4). Desde entonces, resultados similares han sido comunicados por grupos de Turquía¹⁷, Grecia^{18,19} o China²⁰. Por regla general, la evidencia acumulada en este sentido se basa en estudios de casos y controles que recurren a métodos serológicos (enzimoinmunoensayo) para establecer el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Roussos et al¹⁹ estudiaron la prevalencia de la infección por cepas altamente virulentas, portadoras del gen asociado a la citotoxina (CagA); para ello comparó una amplia muestra de 126 pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC, excluyendo a aque-

Correspondencia: M. Fernández-Ruiz.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid.

Correo electrónico: mario_fdezruiz@yahoo.es

los sujetos con exacerbación reciente o tratamiento anti-biótico o antisecretor en los meses previos, frente a otros tantos controles con diversas patologías pulmonares crónicas (asma bronquial, sarcoidosis o carcinoma broncogénico) y sin historia conocida de EPOC o patología digestiva. Congruente con estudios previos, obtuvo una marcada diferencia en cuanto a seroprevalencia de infección por *H. pylori* en el grupo de EPOC frente al de control (77,8% frente a 54,7% respectivamente, $p < 0,001$), que se mantuvo de forma específica respecto a las cepas positivas para CagA (53,9% frente a 29,3%, $p < 0,001$). Sin embargo, no pudo demostrar una relación estadísticamente significativa al comparar el grado de deterioro de la función pulmonar en los pacientes con EPOC, estratificado mediante criterios espirométricos, y su situación en cuanto a seropositividad para *H. pylori*; los autores sugieren por tanto que la colonización gástrica por el microorganismo desempeñaría un papel limitado en la progresión de la enfermedad respiratoria, una vez establecida ésta. Se ha demostrado experimentalmente que la elevación de los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias asociada a la infección por *H. pylori* tiende a normalizarse tras la administración de una terapia erradicadora eficaz. La implicación de dichos mediadores solubles (IL-1, IL-8 y TNF- α , entre otros) en la patogenia de la EPOC está ampliamente documentada. Sin embargo, ningún estudio ha abordado hasta la fecha el efecto que la erradicación del *H. pylori* pudiera ejercer sobre la historia natural de la EPOC¹⁴. Por otra parte, la mayoría de los trabajos de casos y controles que sugieren una relación causal entre EPOC e infección por *H. pylori* asumen determinados sesgos potenciales, entre los que destacan diversos factores geográficos y socioeconómicos, la presencia de infecciones concomitantes y antibioterapia previa y, en especial, el incierto papel desempeñado por el hábito tabáquico en ambas entidades¹⁰; si bien evidente en la EPOC, la relación entre el tabaquismo y la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* permanece aún mal establecida^{13,19}. Estas limitaciones obligan a asumir con cierta cautela la relevancia clínica real que esta comorbilidad pudiera ejercer en el paciente con EPOC, si bien su innegable atractivo fisiopatológico obliga a profundizar en dicha línea mediante futuros estudios de intervención¹¹.

EPOC e infección por el virus de la hepatitis C

Recientemente se ha sugerido que la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) podría condicionar un deterioro acelerado de la función pulmonar en pacientes afectados de asma bronquial y EPOC. Kanazawa et al^{21,22} han realizado varios estudios prospectivos en pacientes asmáticos infectados por el VHC, en los que demuestran una peor respuesta al tratamiento broncodilatador, bien sea con corticoides inhalados o agonistas β_2 -adrenérgicos, respecto a los VHC negativos; esta circunstancia revierte parcial, aunque significativamente, tras la administración de interferón alfa (IFN- α) en mono-

TABLA 1
Manifestaciones extradigestivas potencialmente asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*

Enfermedades vasculares
Enfermedad coronaria
Migraña
Fenómeno de Raynaud
Enfermedades dermatológicas
Acné rosácea
Alopecia areata
Urticaria crónica idiopática
Dermatitis atópica
Enfermedades autoinmunes
Tiroiditis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Púrpura de Schoenlein-Henoch
Trombocitopenia autoinmune
Enfermedades respiratorias
EPOC
Tuberculosis pulmonar
Carcinoma broncogénico
Asma bronquial
Bronquiectasias
Otras manifestaciones extradigestivas
Cirrosis hepática
Anemia ferropénica idiopática
Muerte súbita del lactante
Diabetes mellitus

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Fuente: Martín de Argila C, et al¹¹ y Roussos A, et al¹³.

terapia durante 24 semanas. El mismo grupo²³, uno de los más activos en esta línea de investigación, comunicó su experiencia a partir de una cohorte formada por 30 pacientes con EPOC e infección crónica por VHC (14 ex-fumadores y 16 fumadores activos), en los que la velocidad anual de caída del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) (Δ FEV₁) y de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO), al cabo de un período de seguimiento de 5 años, fue significativamente mayor que la del grupo control, formado por 29 pacientes con EPOC y VHC negativos (15 ex-fumadores y 14 fumadores activos). En ese mismo estudio, 21 de los pacientes con infección por el VHC recibieron tratamiento específico mediante IFN- α durante seis meses. El ritmo de deterioro de la función pulmonar no experimentó variación entre los individuos no respondedores al IFN- α ; sin embargo, en los ocho pacientes que alcanzaron una respuesta virológica sostenida se observó una estabilización en la caída del FEV₁ al cabo de tres años de seguimiento (Δ FEV₁ pre-tratamiento, 68,4 ml/año; post-tratamiento, 57,3 ml/año; $p = 0,0116$). Los autores reconocen las limitaciones metodológicas de su trabajo, entre las que destaca el limitado número de participantes; concluyen, no obstante, que la infección por el VHC, particularmente si se asocia al consumo de tabaco, puede acelerar el deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPOC establecida.

En cuanto a las hipótesis patogénicas de esta comorbilidad, se han sugerido tres: la existencia de un mecanismo inflamatorio mediado por linfocitos T citotóxicos; la amplificación del daño pulmonar inducido por el tabaco (demostrada de forma experimental en la infección latente por ciertos adenovirus); y el descenso de la síntesis hepática de *glutathione*, con el consi-

guiente aumento de la vulnerabilidad pulmonar al estrés oxidativo. Estos resultados son congruentes con los previamente comunicados en un grupo de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que se observó el desarrollo de una forma acelerada de enfisema pulmonar asociado al consumo de tabaco; el lavado bronquio-alveolar demostró un recuento de linfocitos T citotóxicos entre los individuos con infección por el VIH significativamente superior al del grupo control²⁴. En ambos casos, la infección viral sostenida (tanto por el VHC como por el VIH) subyacería al desarrollo de una respuesta inflamatoria celular, a expensas de linfocitos T citotóxicos, que podría contribuir a la destrucción acelerada del parénquima pulmonar. Un mecanismo inflamatorio análogo ha sido invocado a la hora de explicar la presencia de manifestaciones respiratorias frecuentes (tos crónica idiopática, hipersecreción mucosa) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal e hipotiroidismo autoinmune^{25,26}.

EPOC y enfermedad por reflujo gastroesofágico

En nuestro medio la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) alcanza una prevalencia dentro de la población general cercana al 15%²⁷. Su implicación en el desarrollo de diversas manifestaciones respiratorias (tos crónica, laringitis posterior, bronquiectasias o fibrosis pulmonar idiopática, entre otras) ha sido bien establecida en la literatura²⁸. Por ejemplo, Field et al²⁹ investigaron, mediante un cuestionario validado, la frecuencia de presentación de los síntomas clásicos de ERGE en un grupo de 109 pacientes con asma bronquial, describiendo una prevalencia superior a la esperada de pirois (77%), regurgitación ácida (55%) y disfagia (24%); además, estos autores comunicaron una asociación débil, aunque estadísticamente significativa, entre la frecuencia de utilización del tratamiento broncodilatador de rescate (agonistas β_2 -adrenérgicos) y la severidad de los síntomas de reflujo. En otro estudio, que recurrió a la pH-metría ambulatoria durante 24 horas, Sontag et al³⁰ demostraron que los pacientes asmáticos, en comparación con los controles sanos, presentaban menores presiones basales en el esfínter esofágico inferior (EEI), períodos más prolongados de exposición esofágica al ácido y mayor frecuencia de episodios de reflujo, tanto en decúbito como en bipedestación, sin correlación aparente con el uso de tratamiento broncodilatador. Si bien esta asociación entre asma bronquial y ERGE parece sobradamente documentada, la evidencia disponible en el momento actual no permite establecer de forma inequívoca algún tipo de relación causal entre ambos trastornos^{31,32}. Se han invocado varios factores etiopatogénicos a la hora de explicar esta comorbilidad, desde la presencia de hiperreactividad bronquial mediada por mecanismos vagales y desencadenada por la perfusión ácida en el esófago distal, hasta la disminución del tono del EEI en relación con la terapia broncodilatadora^{28,30,32}. No obstante, resulta revelador que un reciente meta-

análisis, englobando doce ensayos clínicos aleatorizados en los que se estudió el efecto del tratamiento médico de la ERGE sobre la evolución del asma bronquial, demostrara que sólo un reducido grupo de individuos asmáticos altamente seleccionados podrían beneficiarse del tratamiento anti-reflujo en el control de su enfermedad respiratoria de base; los autores, no obstante, subrayan la pobre calidad de la mayor parte de los estudios analizados e insisten en la necesidad de diseñar nuevos ensayos en el futuro que permitan dilucidar esta cuestión³³.

Siguiendo esta línea de investigación, son varios los grupos de trabajo que en las últimas décadas han tratado de establecer la prevalencia de ERGE en pacientes con EPOC³⁴⁻⁴⁰. No obstante, al analizar la evidencia científica acumulada en este sentido surgen varias dificultades de naturaleza metodológica; así, con excepción de un amplio estudio retrospectivo realizado en veteranos estadounidenses³⁴, la mayor parte de los trabajos controlados de carácter prospectivo se basan en un número relativamente limitado de participantes²⁸. Por otra parte, no existe homogeneidad a la hora de establecer el diagnóstico de reflujo gastro-esofágico clínicamente significativo^{28,31}; de este modo, mientras que algunos autores recurren a procedimientos invasivos³⁵⁻³⁸, tales como la monitorización ambulatoria del pH o estudios isotópicos con tecnecio-99m (^{99m}Tc), otros se limitan a la administración de cuestionarios específicos que interrogan acerca de la frecuencia de presentación de síntomas de ERGE^{39,40}. Sin embargo, parece demostrado que la investigación de las llamadas manifestaciones clínicas «clásicas» del reflujo gastro-esofágico (pirosis, regurgitación ácida o disfagia) constituye una aproximación poco fiable a la hora de determinar su hipotético papel en las complicaciones extra-esofágicas de la enfermedad²⁸. Ducoloné et al³⁵ recurrieron a la pH-metría ambulatoria durante tres horas y al estudio gastro-esofágico con ^{99m}Tc para establecer el diagnóstico de reflujo en 21 pacientes afectados de asma bronquial y 30 con bronquitis crónica, y demostró la presencia de ERGE en el 57% de los asmáticos y el 56% de los bronquíticos, aunque sin obtener diferencias significativas en cuanto a función pulmonar (FEV₁) según la presencia o ausencia del trastorno. En 1989 Andersen y Jensen³⁶ publicaron un estudio de base poblacional en el que comunicaban una prevalencia de patología esofágica benigna (que incluía ERGE, dismotilidad esofágica, hernia de hiato, hipotonía del EEI y esofagitis) en pacientes afectados de EPOC del 44,5%, frente al 34,5% en el grupo de control ($p < 0,001$). El-Serag y Sonnenberg³⁴, partiendo de las historias clínicas informatizadas pertenecientes a una amplia cohorte de veteranos estadounidenses ($n = 101.366$), estudiaron de forma retrospectiva la asociación entre los diagnósticos de esofagitis erosiva o estenosis esofágica benigna y la presencia de diversas patologías laríngeas y pulmonares; tras realizar un análisis multivariante estimaron que los sujetos con ERGE soportaban, en comparación con los controles sanos sin trastorno esofágico, un exceso de riesgo (OR) del 1,22 y del 1,51 para padecer, respectivamente, EPOC y asma bronquial ($p = 0,0001$ en ambos casos). De forma más reciente, Mokhlesi et al³⁹ investigaron, mediante la admi-

nistración de un cuestionario previamente validado, la presencia de ERGE en 100 pacientes con EPOC y 51 controles sin antecedente de patología respiratoria; sus resultados vienen a confirmar la elevada prevalencia entre los primeros de síntomas clásicos de reflujo, tanto pirois y regurgitación ácida (19 frente a 0%, $p < 0,001$), como tos crónica (32 frente a 16%, $p = 0,03$) o disfagia (17 frente a 4%, $p = 0,02$). Además, estas manifestaciones fueron más frecuentes en los pacientes con EPOC grave o muy grave (definida por un FEV₁ inferior o igual al 50% del predicho), en comparación con el resto de los sujetos estudiados (23 frente a 9%, $p = 0,08$). Sin embargo, el resultado de las pruebas de función respiratoria en el grupo con EPOC fue independiente de la presencia o ausencia de síntomas de reflujo.

Cuando se ha recurrido a la realización de procedimientos esofágicos invasivos a la hora de documentar la presencia de ERGE se han comunicado en ocasiones resultados contradictorios. Por ejemplo, Orr et al³⁷ sometieron a doce pacientes con EPOC a un estudio completo, que consistió en la realización de manometría esofágica, pH-metría ambulatoria de 24 horas, estudio de sueño y prueba de perfusión de ácido en el esófago distal; estimó igualmente la resistencia de la vía aérea (Raw) antes y después de la perfusión de ácido. Sorprendentemente, y a pesar de que la mayor parte de los pacientes referían síntomas sugerentes de ERGE, los autores no obtuvieron determinaciones patológicas en el tono del EEI ni en la pH-metría ambulatoria, tanto en bipedestación como en decúbito, en ninguno de los sujetos. Además, los valores de Raw no experimentaron variaciones significativas tras la perfusión esofágica distal de ácido. Por tanto, concluyen sugiriendo que los pacientes con EPOC tal vez no presenten un reflejo broncoconstrictivo evidente en relación con el reflujo ácido, y que la función de su EEI parece estar relativamente conservada. Sin embargo, un estudio más reciente³⁸, igualmente basado en la pH-metría ambulatoria de 24 horas, ha demostrado una elevada prevalencia de reflujo en los 42 pacientes con EPOC analizados (62 frente a 19%, $p = 0,003$), la mayor parte de los cuales no refería síntomas clásicos de la enfermedad. Un resultado interesante de este trabajo consistió en la asociación, en el 40% de los casos, de episodios de desaturación nocturna coincidentes con la exposición esofágica al ácido, si bien los autores no fueron capaces de extraer una conclusión relevante a partir de este hallazgo, en parte limitados por el reducido número de participantes.

Por último, un trabajo muy reciente⁴⁰, carente de grupo de control, ha abordado el papel que el reflujo gastro-esofágico puede jugar en la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC. Sobre una muestra de 88 pacientes, y mediante el interrogatorio retrospectivo acerca de la presencia de manifestaciones de ERGE y exacerbaciones de EPOC en el año previo (requirieran o no ingreso hospitalario), los autores concluyen que el riesgo de agudización de sus síntomas respiratorios en pacientes afectados de ambos trastornos (EPOC y ERGE clínicamente significativa) duplica a los exentos de síntomas de reflujo (3,2 episodios/año frente a 1,6 episodios/año, $p = 0,02$). De forma congruen-

te con la mayor parte de los estudios previos^{35,37-39}, no hallaron diferencias significativas en el resultado de las pruebas de función respiratoria (porcentaje del FEV₁ predicho) entre ambos grupos.

Dos son los mecanismos patogénicos que con más frecuencia han sido involucrados en esta asociación. Por una parte, la irritación de la vía aérea, consecuencia de su exposición al contenido ácido gástrico a través de un mecanismo de micro-aspiraciones bronquiales repetidas (en las que los sistemas de aclaramiento mucociliar parecen desempeñar un papel relevante), podría condicionar una inflamación progresiva del árbol bronquial; es la llamada «teoría del reflujo» (*reflux theory*). Una segunda hipótesis, denominada «teoría del reflejo» (*reflex theory*), sugiere que la exposición del esófago distal a un medio ácido de origen gástrico generaría un reflejo de broncoconstricción, de carácter vasovagal, en ausencia de contacto directo del material refluído con la vía aérea; la inervación vagal compartida por los tractos digestivo y respiratorio, reflejo de su origen embriológico común, vendría a justificar este mecanismo^{28,31}. La hiperinsuflación pulmonar característica de la EPOC, que genera un aumento de la presión intra-abdominal y una alteración de la dinámica diafragmática, disminuyendo su contribución al mantenimiento del tono del EEI, facilitaría igualmente la aparición de reflujo gastro-esofágico en estos pacientes^{38,39}.

El papel desempeñado por el tratamiento broncodilatador en la patogenia de esta comorbilidad ha sido investigado desde hace años, sin resultados concluyentes hasta la fecha. Hubert et al⁴¹ demostraron que la administración de teofilina en formulaciones de liberación retardada no incrementaba de forma significativa, respecto al placebo, la frecuencia o severidad de síntomas de ERGE en pacientes asmáticos. El citado trabajo de Sontag et al³⁰ tampoco demostró que los asmáticos que requirieron corticoides inhalados, agonistas β_2 -adrenérgicos o anticolinérgicos presentarían más episodios de reflujo o una disminución relevante en el tono del EEI. Sin embargo, un estudio más reciente, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado sobre nueve voluntarios sanos⁴², analizó el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados (albuterol) sobre los mecanismos fisiológicos anti-reflujo, y documentó una disminución, de carácter dosis-dependiente, en el tono basal del EEI y en la amplitud de las contracciones del músculo liso esofágico en relación con el uso de la terapia broncodilatadora. Tal y como concluyen sus autores, será necesario profundizar mediante futuras investigaciones en este mecanismo fisiopatológico y sus hipotéticas implicaciones clínicas.

Por último, son contados los ensayos clínicos que han abordado, de forma específica, el beneficio potencial que sobre la función respiratoria de los pacientes afectados de EPOC pudiera aportar el tratamiento anti-ácido. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó 36 pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea e hiperreactividad bronquial (asma o EPOC), así como ERGE (valorado mediante pH-metría de 24 horas); el tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, 40 mg diarios) durante tres

TABLA 2
Candidatos para la determinación de los valores de AAT según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

1. EPOC
2. Adultos afectos de bronquiectasias
3. Asma del adulto parcialmente reversible
4. Familiares de primer grado de individuos con DAAT conocido
5. Clínica de disnea y tos crónica en varios miembros familiares
6. Hepatopatía de origen no filiado
7. Disminución en el pico de alfa-1 proteína en el proteinograma
8. Paniculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida

AAT: alfa-1-antitripsina; DAAT: déficit de AAT; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fuente: Vidal R, et al⁴⁴.

meses no demostró mejorar ninguno de los parámetros de función pulmonar analizados⁴³.

EPOC, hepatopatía y déficit de alfa-1-antitripsina

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) constituye, a nivel mundial, la enfermedad hereditaria potencialmente mortal más frecuente en adultos⁴⁴. Un reciente meta-análisis⁴⁵, partiendo de los datos obtenidos en 28 estudios epidemiológicos, ha estimado en más de nueve millones los portadores de fenotipos heterocigotos para el gen de la alfa-1-antitripsina (AAT) en nuestro país. A su vez, el número de afectados de las formas más graves de la enfermedad (fenotipos PiSZ y ZZ) se ha calculado en torno a 80.000 y 3.000 individuos, respectivamente. La AAT es una glucoproteína de 52 kD, perteneciente a la familia de los inhibidores de las serinoproteasas (serpinas); su gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q31-32.3) y sujeto a un notable polimorfismo, es expresado fundamentalmente en los hepatocitos⁴⁶. Es el inhibidor de proteasas más abundante en el suero humano, y la elastasa del neutrófilo constituye su diana más específica, si bien parece exhibir igualmente una notable capacidad antioxidante, antiapoptótica y de modulación del proceso inflamatorio^{44,47}.

Los sujetos afectados de DAAT están predispuestos a lo largo de su vida al desarrollo de enfisema pulmonar (de carácter panacinar y predominio basal) y bronquiectasias, así como diversas formas de hepatopatía y, de forma más excepcional, paniculitis necrosante y vasculitis (particularmente asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos [c-ANCA])^{44,48}. Su hipotético papel en la aparición de otras manifestaciones sistémicas, como aneurismas aórticos, glomerulonefritis o pancreatitis crónica, se basa generalmente en la comunicación de casos aislados o estudios de casos y controles, y carece por el momento de la evidencia científica necesaria⁴⁹. En este sentido, Witt et al⁵⁰ llevaron a cabo el estudio genético de 96 niños o adolescentes con pancreatitis crónica (hereditaria o idiopática) y 185 controles sanos, a fin de determinar la prevalencia de los distintos alelos del gen de la AAT; los

autores no encontraron individuos homocigotos ni heterocigotos compuestos en ninguno de los dos grupos, y tampoco pudieron demostrar diferencias significativas entre ambos en cuanto a la presencia de heterocigotos simples (PiS o PiZ). El consumo de tabaco, la hiperreactividad bronquial y las infecciones de repetición son factores que parecen condicionar la edad de aparición de la clínica respiratoria, que en cualquier caso oscila entre la tercera y la quinta décadas de la vida^{48,51}. Así, el enfisema asociado al DAAT se manifiesta con los síntomas habituales de la EPOC, si bien de forma más precoz. Las exacerbaciones suelen ser más frecuentes y prolongadas respecto a los pacientes afectados de EPOC sin DAAT, y se acompañan además de un grado mayor de inflamación (concentraciones más elevadas de IL-8 y leucotrieno B4 en esputo)⁴⁹. En la práctica clínica, no obstante, el riesgo de complicaciones respiratorias se ve prácticamente limitado a los pacientes portadores del fenotipo PiZZ u otras variantes alélicas muy excepcionales (los llamados fenotipos nulos).

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en su reciente normativa acerca del diagnóstico y tratamiento del DAAT⁴⁴, ha publicado sus recomendaciones para la determinación de los valores séricos de AAT (tabla 2). A pesar de que probablemente esta entidad esté involucrada en la patogenia de tan sólo el 1-2% de todos los casos de enfisema pulmonar, la SEPAR, siguiendo las guías de la *American Thoracic Society* (ATS) y de la *European Respiratory Society* (ERS)⁴⁸, insiste en la necesidad de que todos los pacientes con diagnóstico de EPOC sean sometidos, al menos una vez en la vida, a la determinación de las concentraciones séricas de AAT. La presencia de hepatopatía de etiología no filiada supone otra indicación para el despistaje del DAAT.

La asociación entre el DAAT y el desarrollo de diversas formas de enfermedad hepática es conocida desde hace décadas. En su etiopatogenia aparecen involucrados mecanismos diferentes a los que subyacen al daño pulmonar (desequilibrio en la actividad proteasa-antiproteasa); la teoría comúnmente aceptada asume que la agregación y polimerización, a nivel del retículo endoplásmico rugoso del hepatocito, de variantes conformacionalmente inestables de la proteína genera un daño hepático progresivo, con eventual evolución hacia cirrosis⁴⁶. Los pacientes portadores del fenotipo PiZZ presentan una producción muy incrementada de la variante mutante de la AAT, que permanece retenida hasta en un 90% en el interior del hepatocito en lugar de ser normalmente secretada, contribuyendo a su muerte celular⁴⁸. Por el contrario, los contados casos descritos de ausencia total de síntesis de AAT (fenotipos nulos) se ven exentos del riesgo de enfermedad hepática.

El DAAT supone una causa frecuente de colestasis neonatal en medios con elevada prevalencia de la enfermedad⁴⁹. Así, en diversas series pediátricas de hepatitis colestásica se ha determinado que la prevalencia de portadores del fenotipo PiZZ oscila entre el 7 y el 18%; esta proporción aumenta hasta el 46% en niños y adolescentes receptores de trasplante hepático por sufrir hepatopatía crónica de cualquier origen (excluida la atre-

sia biliar extrahepática)⁴⁸. En adultos, la relación entre enfermedad hepática, bien sea en forma de hepatopatía crónica con hipertransaminasemia mantenida, cirrosis criptogenética o carcinoma hepatocelular (CHC), y DAAT ha sido menos estudiada que en población pediátrica; igualmente queda circunscrita en la práctica totalidad de los casos a individuos con concentraciones plasmáticas de AAT notablemente reducidas, correspondientes en más del 95% de las ocasiones a portadores del fenotipo PiZZ⁵¹. Su presencia en formas moderadas de la enfermedad (fenotipos PiMZ y SZ), sin otros factores concomitantes, aún está sujeta a discusión⁴⁸. La frecuencia de homocigotos PiZZ en algunas series de pacientes sometidos a estudio por hepatopatía crónica en centros de referencia supera hasta en veinte veces la prevalencia estimada para la población general. Sus manifestaciones clínicas no difieren de las asociadas a la cirrosis hepática de otras etiologías; se describe como una complicación propia de pacientes de edad avanzada, con más frecuencia de sexo masculino, y generalmente no fumadores, circunstancia que probablemente haya contribuido a que su supervivencia no se viera previamente condicionada por el desarrollo de formas graves de enfisema⁴⁹. Por otra parte, parece estar bien documentado el potencial desarrollo de CHC en pacientes afectos de cirrosis relacionada con el DAAT⁵², con un exceso de riesgo (OR) respecto a la población general de 5, según los datos aportados en determinadas series necroscópicas⁴⁹.

Conclusiones

La comorbilidad en el paciente afecto de EPOC disminuye su calidad de vida y ensombrece su supervivencia, además de condicionar negativamente el curso clínico de sus exacerbaciones. A este escenario contribuye de forma significativa la concurrencia de ciertas patologías digestivas, entre las que destacan por su elevada prevalencia e implicaciones clínicas la enfermedad ulcerosa péptica, la ERGE y determinadas etiologías de hepatopatía crónica. La posible implicación de la colonización gástrica por *H. pylori* en la patogenia de la EPOC se fundamenta en una serie de estudios de seroprevalencia (casos y controles), que han venido a confirmar la ya conocida comorbilidad entre úlcera péptica y bronquitis crónica, y queda enmarcada en una línea de investigación más amplia centrada en las manifestaciones extradiagénicas de la infección por dicho microorganismo. La activación mantenida de determinados mecanismos pro-inflamatorios y la liberación incrementada de mediadores solubles (IL-1, IL-8 o TNF- α), desencadenadas a su vez por el *H. pylori*, podría explicar esta asociación. Aunque muy atractiva, dicha hipótesis requiere de la evidencia proporcionada por futuros estudios de intervención que permitan establecer su verdadera relevancia clínica. Un mecanismo similar parece vincular la hepatopatía crónica por VHC y determinadas manifestaciones respiratorias, particularmente asma bronquial y EPOC. Si bien condicionados por el escaso número de participantes, algunos estudios sugieren que la obtención de una respuesta viro-

lógica sostenida tras el tratamiento específico (IFN- α) del VHC podría mejorar la respuesta broncodilatadora en pacientes asmáticos y frenar el deterioro de la función pulmonar en la EPOC. El reflujo gastro-esofágico clínicamente significativo es más prevalente en individuos con EPOC respecto a la población general, y su presencia ha sido involucrada en la frecuencia y severidad de sus exacerbaciones. Sin embargo, no parece condicionar el grado de deterioro de la función pulmonar (FEV₁). Los resultados del único ensayo aleatorizado y controlado que ha abordado el efecto de la terapia anti-reflujo (omeprazol) en el curso de la EPOC, y que no demostró mejoría en ninguno de los parámetros analizados, deberían ser asumidos con cautela, considerando el carácter limitado del estudio y la heterogeneidad de sus participantes. Por último, el déficit de alfa-1-antitripsina constituye una enfermedad sistémica en la que el desarrollo de enfisema pulmonar precoz y cirrosis, ocasionalmente asociada a CHC, suponen sus expresiones clínicamente más relevantes y casi siempre limitadas a formas severas de la enfermedad (fenotipos PiSZ y ZZ). Según las últimas recomendaciones, debería determinarse al menos en una ocasión el nivel sérico de alfa-1-antitripsina en todo individuo diagnosticado de EPOC. Los pacientes afectos de EPOC y DAAT sufren exacerbaciones más frecuentes y prolongadas de su clínica respiratoria. Por otra parte, las manifestaciones de la cirrosis no difieren de las de otras formas de hepatopatía crónica, y su desarrollo es más frecuente en varones de edad avanzada y no fumadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118: 981-9.
2. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguilar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1997;127:1072-9.
3. Antonelli Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
4. Martí S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2006;27:689-96.
5. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. [revista electrónica] 2006;7:109. Disponible en: <http://respiratory-research.com/content/7/1/109>.
6. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients. A multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
7. Langman MJ, Cooke AR. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. *Lancet*. 1976;1:680-3.
8. Kellow JE, Tao Z, Piper DW. Ventilatory function in chronic peptic ulcer. A controlled study of ventilatory function in patients with gastric and duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1986;91:590-5.
9. Stemmermann GN, Marcus EB, Buist AS, McLean CJ. Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk. *Gastroenterology*. 1989;96:1419-24.
10. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, Ojetti V, Candelli M, Torre ES, et al. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut*. 1999;45Suppl1:9-12.
11. Martín de Argila C, Boixeda D. Manifestaciones extradiagénicas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción? *Med Clin (Barc)*. 2000; 114:308-17.
12. Ece F, Hatabay NF, Erdal N, Gedik C, Guney C, Aksoy F. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med*. 2005;99:1258-62.
13. Roussos A, Philippou N, Gourgoulis KI. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol*. 2003;9:5-8.
14. Kanbay M, Kanbay A, Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: a review of the literature. *Respir Med*. 2007;101:203-9.

15. Tsang KW, Lam S-K, Lam W-K, Karlberg J, Wong BC, Hu WH, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1047-51.
16. Caselli M, Zaffoni E, Ruina M, Sartori S, Trevisani L, Ciaccia A, et al. *Helicobacter pylori* and chronic bronchitis. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:828-30.
17. Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med*. 2005;99:1213-6.
18. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepopoulou D, Paizis I, Philippou N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol*. 2002;37:332-5.
19. Roussos A, Philippou N, Krietsipi V, Anastasakou E, Alepopoulou D, Koursarakos P, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:279-84.
20. Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, Dobashi K, Mori M. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in chronic bronchitis among Chinese population. *Tohoku J Exp Med*. 2006;208:327-31.
21. Kanazawa H, Mamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Interferon therapy induces the improvement of lung function by inhaled corticosteroids therapy in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study. *Chest*. 2003;123:600-3.
22. Kanazawa H, Yoshikawa J. Accelerated decline in lung function and impaired reversibility with salbutamol in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection: a 6-year follow-up study. *Am J Med*. 2004;116:749-52.
23. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study based on small numbers of patients. *Chest*. 2003;123:596-9.
24. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med*. 2000;132:369-72.
25. Birring SS, Morgan AJ, Prudon B, McKeever TM, Lewis SA, Falconer Smith JF, et al. Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax*. 2003;58:533-6.
26. Pavord ID, Birring SS. COPD and hepatitis C. *Chest*. 2003;124:2035-6.
27. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:175-84.
28. Vakil N. The frontiers of reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1887-95.
29. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest*. 1996;109:316-22.
30. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchasky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*. 1990;99:613-20.
31. Poelmans J, Tack J. Extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2005;54:1492-9.
32. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2003;115(3A):S39-S44.
33. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax*. 2001;56:198-204.
34. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary diseases with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997;113:755-60.
35. Ducoloné A, Vandevenne A, Jouin H, Grob JC, Coumaros D, Meyer C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:327-32.
36. Andersen LI, Jensen G. Prevalence of benign oesophageal disease in Danish population with special reference to pulmonary disease. *J Intern Med*. 1989;225:393-401.
37. Orr WC, Shamma-Othman Z, Allen M, Robinson MG. Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and walking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992;101:1521-5.
38. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, Pablo de Torres J, et al. Increased gastro-oesophageal reflux diseases in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:841-5.
39. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barret TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest*. 2001;119:1043-8.
40. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;130:1096-101.
41. Hubert D, Gaudric M, Guerre J, Lockart A, Marsac J. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1168-74.
42. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effect of an inhaled β_2 -adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest*. 2001;120:1184-9.
43. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1998;11:1070-4.
44. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
45. De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet*. 2003;63:490-509.
46. Carrell RW, Lomas DA. Alpha₁-antitrypsin deficiency. A model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002;346:45-53.
47. Petrache I, Fijalkowska I, Zhen L, Medler TR, Brown E, Cruz P, et al. A novel antiapoptotic role for α_1 -antitrypsin in the prevention of pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1222-8.
48. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:818-900.
49. Needham M, Stockley RA. α_1 -Antitrypsin deficiency. 3: clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59:441-5.
50. Witt H, Kage A, Luck W, Becker M. Alpha-1 antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:356-9.
51. Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1851-4.
52. Bruix J, editor. Hepatocellular carcinoma. Barcelona: Permanyer Publicacions; 2004.