

CAPÍTULO I

La EPOC como enfermedad sistémica: comorbilidades más frecuentes

M. GÓMEZ ANTÚNEZ, F.J. CABRERA AGUILAR, A. MUIÑO MÍGUEZ
Y L. LORENTE AROCA

Introducción

Una de las definiciones más aceptada de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hace ya más de 10 años, nos decía que era una enfermedad prevenible y tratable, que se caracterizaba por una obstrucción al flujo aéreo no totalmente reversible que se asociaba a una respuesta inflamatoria anormal a la inhalación de partículas o gases tóxicos, fundamentalmente al humo del tabaco¹. Por tanto, de definir la EPOC como una limitación al flujo aéreo poco reversible con broncodilatadores, se ha pasado a verla como una enfermedad crónica, progresiva y parcialmente reversible y entenderla como una enfermedad sistémica y tratable, con componentes tanto pulmonares como extrapulmonares.

Metodológicamente se puede plantear si estos componentes son una única enfermedad con múltiples manifestaciones o diferentes enfermedades que concurren y se interrelacionan. ¿Son causa, consecuencia o simplemente coincidencia? En publicaciones previas² se citan enfermedades relacionadas con la EPOC clasificándolas de acuerdo con los 3 supuestos expuestos en la tabla I.

Tabla 1. Comorbilidad en la EPOC

A partir de la causalidad de la misma (tabaquismo)	Cáncer de pulmón Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca izquierda
Como resultado de sus complicaciones	Hipertensión pulmonar Insuficiencia cardíaca derecha Osteoporosis
En coincidencia	Diabetes mellitus Hipertensión arterial sistémica Cirrosis hepática Úlcera péptica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Lo que sí se sabe es que estos diferentes componentes influyen de forma individual y sinérgicamente sobre la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con EPOC, por lo que hay que identificarlos y tratarlos correctamente en aras del bien de los pacientes.

Desde nuestro punto de vista, el término adecuado para describir esta situación es el de comorbilidad. A pesar de no haber una definición consensuada de comorbilidad, se entiende que esta es la existencia de enfermedad asociada al cuadro clínico más relevante, lo que no significa que su importancia respecto al cuadro de base sea de segundo o tercer orden. La presencia de una comorbilidad lleva implícito que:

- La prevalencia de esa enfermedad es mayor en los pacientes con EPOC que en la población general.
- La coexistencia de esa patología se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad en el paciente con EPOC que en los que no la presentan.

- El tratamiento de la enfermedad mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad del paciente con EPOC.

Con el término “manifestaciones sistémicas”, algunos autores se refieren en exclusiva a las alteraciones extrapulmonares relacionadas directamente con la EPOC, como la miopatía o la pérdida de peso.

Inflamación sistémica

En la actualidad se acepta que la EPOC es una enfermedad de base inflamatoria con afectación extrapulmonar que empeora el pronóstico de algunos pacientes. Esto permite contemplar la enfermedad en un contexto más amplio que el utilizado clásicamente, resaltando los efectos de la enfermedad más allá del pulmón y señalando a la inflamación sistémica como el posible mecanismo etiopatogénico común³.

Los fenómenos de inflamación pulmonar están relacionados con:

- El aumento del número de células inflamatorias, neutrófilos, macrófagos y linfocitos T en las vías aéreas. Los macrófagos parecen desempeñar un papel crucial en la fisiopatología de la EPOC⁴.
- La presencia de concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente las interleucinas 13 y 8 (IL-13 e IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). También se ha observado aumento de la IL-1 β y las adipocinas.
- La producción de estrés oxidativo debido directamente a la inhalación del humo del tabaco y/o a la activación de las células inflamatorias presentes en el pulmón.

Todo lo anteriormente reseñado concluye en los fenómenos de remodelación o desequilibrio inflamación-reparación. La hiperpla-

sia de células caliciformes y la del músculo liso colaboran en la hipersecreción de moco y la formación de tapones; las roturas de las paredes alveolares conducen al enfisema, y el engrosamiento de la íntima y de la capa muscular de la media de arterias de pequeño calibre colaboran en el mantenimiento de la hipertensión pulmonar a pesar de la mejoría de la hipoxia⁵⁻⁹.

Por otra parte, no hay una definición precisa de inflamación sistémica en la EPOC. Hasta ahora, lo que se sabe es que la concentración en plasma de determinados marcadores inflamatorios está más elevada que en grupos control. Estos marcadores son la proteína C reactiva, el fibrinógeno, la IL-6, la IL-8, el TNF α , la IL-1 β y las adipocinas¹⁰.

Una de las teorías más consistentes que podría explicar la inflamación sistémica es la de “derramamiento” de mediadores inflamatorios, que ocurre sobre la circulación sistémica como consecuencia del intenso proceso inflamatorio que sucede en la vía aérea, el parénquima y la circulación pulmonar de los pacientes con EPOC¹¹. Los mediadores inflamatorios y productos del estrés oxidativo, originados en el pulmón, se liberan a la circulación sistémica y activarán los leucocitos de la sangre periférica. No hay que olvidar que estos mediadores pueden originarse también en células extrapulmonares como los neutrófilos circulantes, el endotelio o las células musculares, y hay estudios que muestran una relación entre los valores de TNF α y la hipoxemia, la malnutrición y la pérdida de masa muscular. Todo esto ha llevado a algunos autores a postular la existencia de un síndrome inflamatorio crónico sistémico, en el cual la EPOC es uno de sus componentes¹². Incluso se ha sugerido que la EPOC solo sería una parte del complejo de comorbilidades que constituyen la propia EPOC¹³.

En resumen, es muy posible que la combinación de factores ambientales, genéticos e inmunológicos pueda ser la causante de

una diferente respuesta (expresión fenotípica) según las características del medio inflamatorio local y la variación en la susceptibilidad individual al tabaco⁹.

Por otro lado, las agudizaciones de la EPOC se acompañan de cambios inflamatorios, tanto pulmonares como sistémicos, que no se resuelven por completo tras la agudización.

Comorbilidades más frecuentes

En los pacientes con EPOC se observa una mayor prevalencia de otras enfermedades crónicas que en la población general, tanto los pacientes ambulatorios como los hospitalizados.

Para medir o bien darle expresión matemática a la comorbilidad, en el año 1987 Charlson et al¹⁴ publicaron su clásica clasificación de comorbilidad (no diseñada para la EPOC), que ha sido asumida por todos los estamentos y sociedades científicas, pero que tiene sus limitaciones y parece incompleta a estas alturas del siglo XXI (tabla 2). Porque, ¿qué ocurre con la hipertensión arterial (HTA), la anemia, el alcoholismo o las dislipemias?, ¿no son comorbilidades?, ¿y qué decir de la depresión? Bien es cierto que para unificar criterios y a la hora de la valoración cuantitativa y uniforme de la comorbilidad se tiene que aceptar una clasificación, aun conociendo que es incompleta. Por tanto, cada vez es más patente la necesidad de disponer de nuevas escalas que ayuden a valorar la heterogeneidad de la enfermedad y las comorbilidades asociadas, lo que redundará en un mejor y más individualizado tratamiento de los pacientes. Recientemente se ha descrito el “comorbilidad”, una representación gráfica espacial de la prevalencia de comorbilidades y de la fuerza de su asociación con el riesgo de muerte en pacientes con EPOC¹⁵.

Tabla 2. Índice de comorbilidad de Charlson

-
1. Sumar 1 punto por cada una de las enfermedades siguientes:
 - Cardiopatía isquémica
 - Insuficiencia cardíaca
 - Enfermedad vascular periférica
 - Enfermedad vascular cerebral (AIT o déficit discreto)
 - Demencia
 - EPOC
 - Enfermedad del tejido conectivo
 - Úlcera péptica
 - Enfermedad hepática leve (cirrosis hepática sin hipertensión portal/hepatitis crónica)
 - Diabetes en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina
 - Insuficiencia renal (creatinina de 2-3 mg/dl)
 2. Sumar 2 puntos por cada una de las siguientes:
 - Hemiplejía
 - Insuficiencia renal (creatinina > 3 mg/dl o diálisis)
 - Diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía
 - Neoplasia
 - Leucemia
 - Linfoma
 3. Sumar 3 puntos por:
 - Cirrosis hepática con hipertensión portal
 4. Sumar 6 puntos por:
 - Cáncer sólido con metástasis
 - Sida
-

AIT: accidente isquémico transitorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Sida: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

En pacientes ambulatorios, las cardiopatías son 4 veces más frecuentes en los pacientes con EPOC en relación con los que no

padecen la enfermedad. Los pacientes con EPOC grave tienen un 50% más de prevalencia de diabetes mellitus (DM), un 60% más de HTA y más del doble de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular¹⁶. Otros estudios prospectivos señalan que el 75% de los pacientes ambulatorios con EPOC presenta otras patologías crónicas, las más frecuentes son la enfermedad cardíaca (un 40%), la enfermedad vascular periférica, las enfermedades endocrinometabólicas, las alteraciones psiquiátricas y los trastornos reumáticos. Además, la presencia de comorbilidad en pacientes ambulatorios es un factor de riesgo de hospitalización.

En pacientes hospitalizados por EPOC, la comorbilidad es la regla. Se trata de una población de mayor edad, en la que el mayor coste está condicionado fundamentalmente por los reingresos. La prevalencia de las comorbilidades más frecuentes varía según que los estudios sean retrospectivos o prospectivos y la minuciosidad empleada en la codificación. Clásicamente, las comorbilidades más estudiadas en la EPOC han sido las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias, pero en trabajos recientes se está poniendo de manifiesto la alta prevalencia de otras patologías. El estudio ECCO¹⁷, realizado en los servicios de medicina interna españoles en pacientes con EPOC que ingresaron por exacerbación aguda, evidenció la presencia de HTA en el 55% de los pacientes, de DM en el 29,5%, de insuficiencia cardíaca en el 27%, de cardiopatía isquémica en el 17%, de enfermedad arterial periférica en el 13%, de neoplasia en el 9,8% y de osteoporosis en el 9,7%, entre otras, con una media de 3,6 enfermedades crónicas asociadas a la EPOC. En estudios más recientes se observa un aumento de la frecuencia de estas comorbilidades en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC (estudio ESMI)¹⁸ (tabla 3). La comorbilidad se ha relacionado con la necesidad de ingreso hospitalario desde el servicio de urgencias y también se ha visto que un índice de Charlson ≥ 2 se relaciona con los reingresos, tanto por una nueva exacerbación de la EPOC como por otras causas¹⁸.

Tabla 3. Comorbilidades en los pacientes con EPOC

	ECCO (%)	ESMI (%)
HTA	55	63,4
Anemia	33	19,3
Diabetes mellitus	29,5	35,8
Insuficiencia cardíaca	27	32,8
Arritmia	27	25,8
Cardiopatía isquémica	17	20,8
Enfermedad arterial periférica	13	16,8
Úlcus péptico	12	10,4
Tumor sólido	8,3	13,2
Enfermedad cerebrovascular	10	11,7
Osteoporosis	9,7	15,8
Hepatopatía crónica	9,6	6,3
Insuficiencia renal	6,5	16,2

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

La presencia de otras enfermedades en los pacientes con EPOC empeora el pronóstico de estos, tanto a medio como a largo plazo. La supervivencia es menor en los pacientes con EPOC con otras enfermedades, y viceversa, la EPOC empeora el pronóstico de otras patologías como la cardiopatía isquémica. Las principales causas de mortalidad en los pacientes con EPOC leve son el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares. La comorbilidad se ha asociado a un mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad, siendo mayor en los pacientes con peor función pulmonar. El índice COTE, que se obtiene asignando una puntuación a 12 comorbilidades, valora el riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC; un índice ≥ 4 se asoció con un aumento de 2,3 veces el riesgo de muerte¹⁵. También se ha demostrado que la combinación de múltiples comorbilidades implica mayor riesgo de

muerte, de forma que un paciente con EPOC, HTA, DM y enfermedad cardiovascular tiene hasta 20 veces más riesgo de muerte que si no tiene estas comorbilidades¹⁶. Está bien documentada la relación entre comorbilidad, reingresos y mortalidad posthospitalaria, demostrándose el índice de Charlson como un predictor independiente de mortalidad¹⁸.

Recientemente se ha publicado el resultado de la comorbilidad en la población del estudio ECLIPSE, en el que se concluye que la insuficiencia cardíaca (*hazard ratio* [HR]: 1,9; IC95%, 1,3-2,9), cardiopatía isquémica (HR: 1,5; IC95%: 1,1-2,0) y diabetes (HR: 1,7; IC95%: 1,2-2,4) aumentan la mortalidad en su relación con la EPOC¹⁹.

En conclusión se puede decir que en los pacientes con EPOC se debe investigar la presencia de comorbilidades y tratarlas, lo mismo que en los pacientes con estas patologías comórbidas se debe hacer cribado de la EPOC con espirometría posbroncodilatación, sobre todo si tienen antecedentes de tabaquismo, e iniciar tratamiento. Con ello se conseguirá disminuir la morbimortalidad de los pacientes.

Bibliografía

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
2. Villar Álvarez F, Peces-Barba Romero G. Marcadores pronósticos en la EPOC. Papel de la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 4:S2-7.
3. Almagro Mena P, Rodríguez Carballeira M. Afectación extrapulmonar en la EPOC. ¿Qué es relevante y cómo debemos evaluarla? *Med Clin (Barc)*. 2011; Monogr 2:18-23.

4. Barnes PJ, MacNee W. Fisiopatología celular y molecular de la EPOC. En: Van der Molen HT, editor. Estrategias terapéuticas en el manejo de la EPOC. Clinical Publishing; 2011.
5. Sauleda J, Busquets X, Noguera A, et al. Efectos sistémicos. En: Agustí A, Celli B, editores. Enfermedad Pulmonar Obstructiva. Barcelona: Ed. Masson; 2006.
6. Núñez Naveira L, Montero Martínez C, Ramos Barbón D. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. Arch Bronconeumol. 2007;43 Supl 1:S18-29.
7. Del Puerto Nevado L, Pérez Rial S, Girón Martínez A, Peces Ibarba G. Papel de la inflamación en la etiopatogenia de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2010;46 Supl 11:S2-7.
8. Heili Frades SB, Rodríguez Nieto MJ, Peces Barba G. Evolución del estado de inflamación y reparación. Med Clin (Barc). 2008;1:21-6.
9. De Diego Damiá A, Cortijo Jimeno J, Selma Ferrer MJ, et al. Estudio del efecto de citocinas proinflamatorias en las células epiteliales de pacientes fumadores con o sin EPOC. Arch Bronconeumol. 2011;47:447-53.
10. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33:1165-85.
11. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with COPD. Thorax. 1996;51:819-24.
12. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet. 2007;370:797-9.
13. Clini EM, Beghé B, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:668-71.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373-83.
15. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al; BODE collaborative group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:155-61.
16. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holqin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Resp J. 2008;32:962-4.

17. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de medicina interna. Estudio ECCO. *Rev Clin Esp.* 2010;210:101-8.
18. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Ortiz B, Murio C, et al; Working Group on COPD of the Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. *Chest.* 2012;142:1126-33.
19. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107:1376-84.